

UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE FARMACIA

*Departamento de Química Orgánica y Química  
Inorgánica*



***TESIS DOCTORAL***

*Construcción de bisheteroarilos mediante metodología  
radicalaria*

*Fabiana Filace*

*Alcalá de Henares, Abril de 2015*



UNIVERSIDAD  DE ALCALÁ

FACULTAD DE FARMACIA

*Departamento de Química Orgánica y Química  
Inorgánica*



**TESIS DOCTORAL**

*Construcción de bisheteroarilos mediante metodología  
radicalaria*

MEMORIA

Que para optar al grado de  
Doctor en Química Médica  
presenta

*Fabiana Filace*

*Alcalá de Henares, Abril de 2015*



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA

*Campus Universitario*

*Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

---

El **Profesor Dr. Manuel Gómez Rubio**, Catedrático y Director del Departamento de Química Orgánica y Química Inorgánica de la Universidad de Alcalá

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

***“Construcción de bisheteroarilos mediante metodología radicalaria”***

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

Y para que así conste, firma el presente certificado.

Alcalá de Henares, Abril de 2015

Fdo.



**UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

DPTO. DE QUÍMICA ORGÁNICA Y QUÍMICA INORGÁNICA

*Campus Universitario*

*Ctra. Madrid–Barcelona, Km. 33,600*

*28871 Alcalá de Henares (Madrid)*

*Tel. (91) 885 46 49*

*Fax (91) 885 46 86*

---

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

**CERTIFICAN:** Que la Memoria presentada por **Dña. Fabiana Filace**, con el título:

***“Construcción de bisheteroarilos mediante metodología radicalaria”***

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

Y para que así conste, firman el presente certificado.

Alcalá de Henares, Abril de 2015

Prof. Dr. Julio Álvarez–Builla Gómez

Dra. Carolina Burgos García



*Ai miei genitori e ai miei adorati nonni.*

*A mia sorella che mi ha reso zia di due splendidi nipotini.*

*A Paolo, grazie a te è iniziata questa avventura, e ovunque saremo so che tu sarai sempre pronto a proteggermi e ad avvolgermi nel tuo caldo abbraccio per confortarmi e incoraggiarmi nelle mie imprese folli.*



## 1. PREVIOUS

During the past few years our research group has been interested in the use of (hetero)aryl radicals (figure 1), in which the unpaired electron occupies an  $sp^2$  hybrid orbital orthogonal to the  $\pi$ -system, for the synthesis of biaryls or aryl heterocycles. These are generally derived from (hetero)aryl bromides or iodides under suitable conditions for radical generation and propagation.

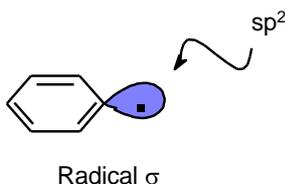


Figure 1

The generation and subsequent reaction of aryl radicals, derived from aryl halides using tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS) and azobisisobutyronitrile (AIBN) is now well documented. Few examples of heteroaryl radicals are known, and presumably they would behave similarly to aryl radicals.

Among the class of heteroaromatic radicals, pyridyl radicals are the most widely studied. Some very early examples are available, but their synthetic applications are limited.

On the other hand, our research group achieved a great experience in the chemistry of pyridinium *N*-2'-pyridylaminide (figure 2), a stable heterocyclic betaine which has a  $\pi$ -deficient pyridinium fragment linked to a  $\pi$ -excessive 2-aminoheteroarene moiety and where the exocyclic nitrogen is partially blocked by an intramolecular hydrogen bond.

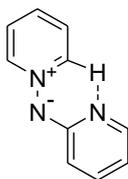


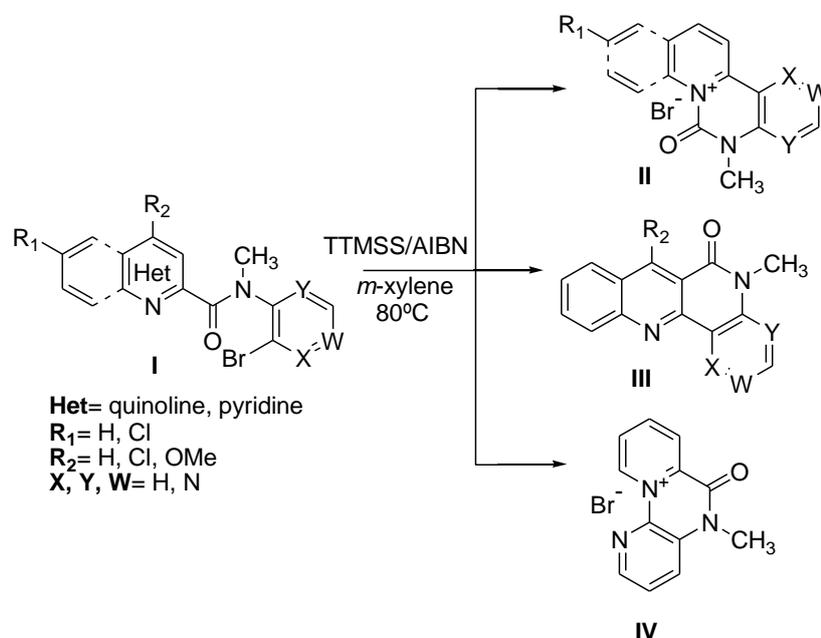
Figure 2

This compound has proven to be versatile scaffold in a wide range of transformations, such as halogenations, while the final fission of N-N bond allows the synthesis of the corresponding substituted 2-aminopyridine derivatives.

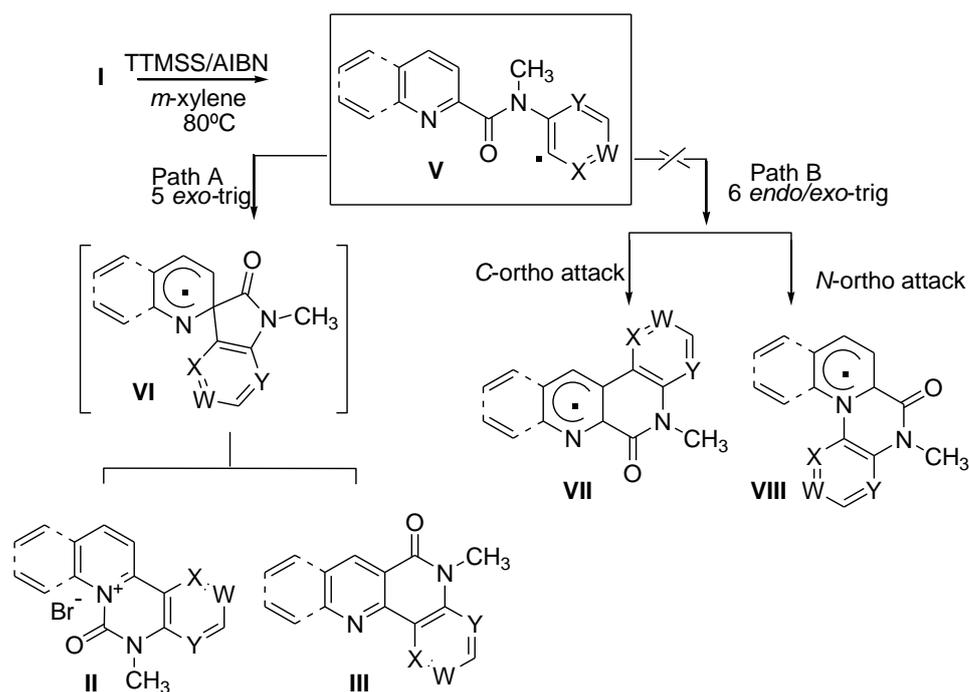
## 2. RESULTS

### 2.1. Synthesis of acylazinium salts and 6-naphthyridinones

During the course of our studies on heteroaryl heteroarylations by radical reactions, it was shown that it is possible to generate acylazinium salts **II** from **I**, using AIBN and TTMSS (scheme 1). This process represented the first example of an acyl radical attack onto pyridine or quinoline nitrogen.



Depending on heteroaryl ring (Het) and nitrogen position on the pyridine ring (X, Y, W), it is possible to observe the formation of the corresponding acylazinium salts **II**, naphthyridin-6-ones **III** or the intramolecular nucleophilic substitution product **IV**.



Scheme 2

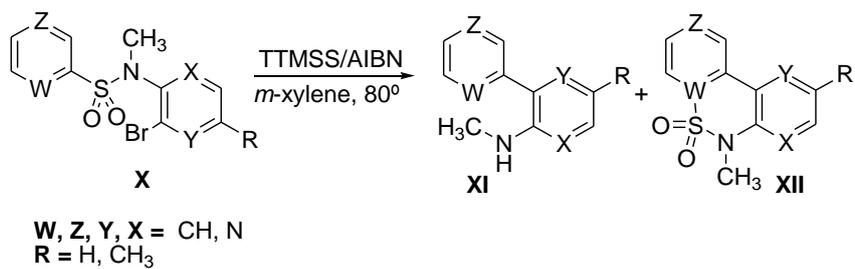
We propose that the mechanistic pathway would involve a cascade process which started with the initial formation of the pyridyl radical **V**, which would cyclize onto the heteroaryl fragment through an intramolecular [1,5] *ipso*-addition to yield the spirocyclic radical **VI** (path A), whereas alternative *ortho*-attack (path B), to supply **VII** (*C-ortho* attack) or **VIII** (*N-ortho* attack) seem not to produce. Depending on the starting amide **V** the spirocyclic radical **VI** could evolve to produce acylazinium salts **II** or alternatively 6-naphthyridinones **III** (scheme 2).

To rationalize the selectivity in obtaining products **II** and **III** under our experimental conditions, a series of quantum mechanical (QM) calculations on the structures of reactants, intermediates and products are currently performing.

## 2.2. Synthesis of 2,2' and 2,3' bipyridines

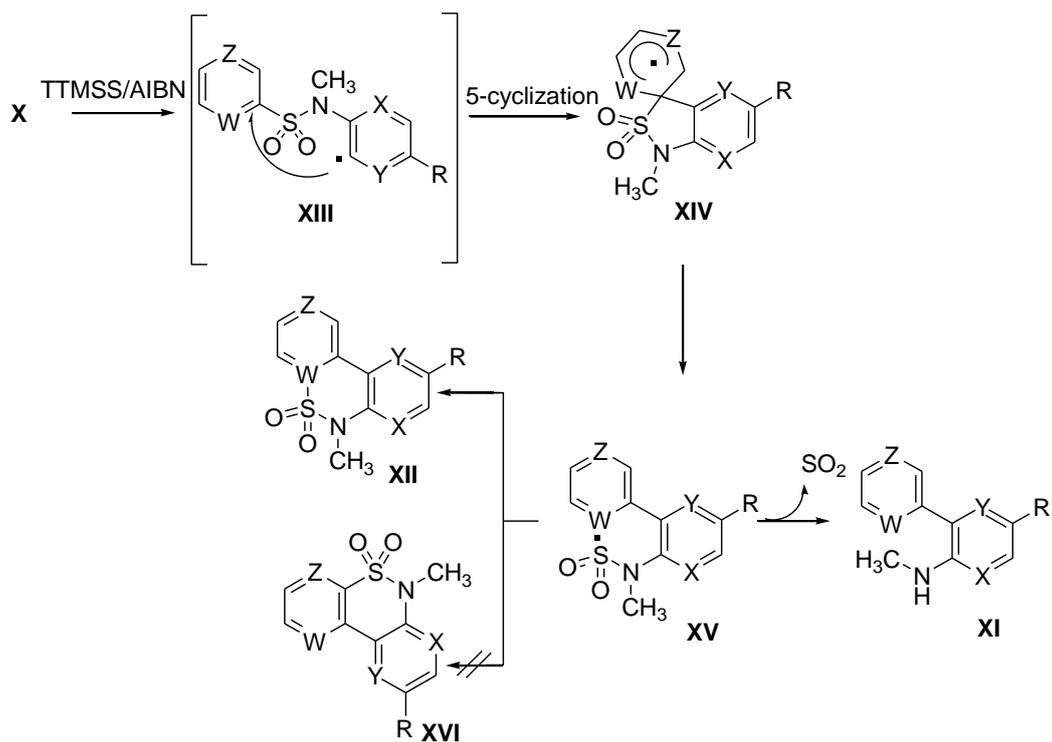
Our research group has previously published an easy approach to the synthesis of aryl heterocycles by intramolecular radical process using TTMSS, AIBN and sulfonamides as starting material.

As an extension of this work, the intramolecular heteroarylation of sulfonamides **X** (scheme 3) was tested to synthesize 2,2' and 2,3' bipyridines.



Scheme 3

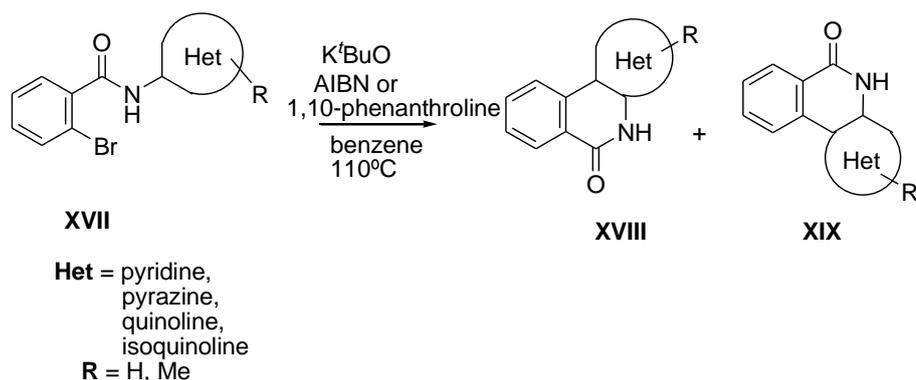
The *ipso*-substitution approached to bipyridines **XI** and cyclic sulfonamide **XII**, which was observed only in one case.



Scheme 4

### 2.3. Synthesis of benzonaphthyridinones

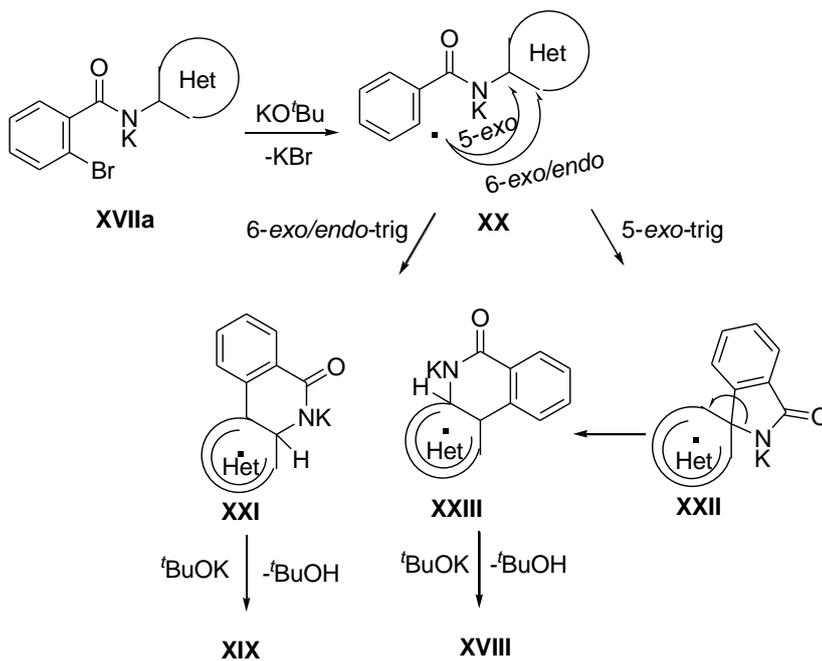
As a part of our work on radical heteroarylation, we described an alternative approach to the preparation of different substituted 5H-benzonaphthyridin-6-ones using halogenated amides as starting materials and AIBN/KO<sup>t</sup>Bu or 1,10-phenanthroline/KO<sup>t</sup>Bu as radical initiators (scheme 5).



Scheme 5

Starting from different heteroarylamides **XVII** we observed, in almost all the cases, the formation of both isomer **XVIII** and **XIX**.

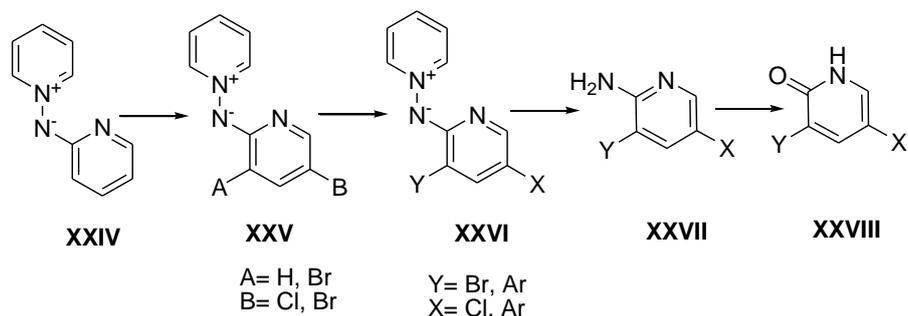
The first step seems to be deprotonation of N–H by  $KO^tBu$  leading to intermediate **XVIIa** (scheme 6). The next step could be the generation of radical **XX** by  $KO^tBu$  to initiate the radical process. Radical **XX** could attack on the aniline ring in a *6-exo/endo-trig* or *5-exo-trig* fashion leading to intermediates **XXI** and **XXII** respectively. Ring expansion in the intermediate **XXII** would give the more stable hexadienyl radical **XXIII**. In the last step, radicals **XXI** and **XXIII** would undergo electron transfer with intermediate **XVII** to give respective products **XIX** and **XVIII**, KI, and new radical **XX**, thus continuing the radical chain with concomitant release of the product.



Scheme 6

#### 2.4. Synthesis of 3,5-halo and aryl 1*H*-pyridin-2-ones

Considering the versatility of *N*-(pyridine-2-yl)aminide **XXIV** we were able to prepare a series of 3,5 disubstituted 1*H*-pyridin-2-ones through a selective, facile and efficient route (scheme 7).



Scheme 7

Starting from *N*-(pyridine-2-yl)aminide **XXIV** we synthesized aminopyridines **XXVII** through prior introduction of halo and/or aryl groups to supply compounds **XXVI** and subsequent reduction of the *N-N* bond. The generation of diazonium salts under standard conditions in aqueous media finally led to 2-pyridones **XXVIII** very easily.

### 3. CONCLUSIONS

We have reported the first example of an acyl radical attack onto pyridine or quinoline nitrogen to give unexpectedly stable acylazinium salts under radical conditions.

We have developed a simple approach to the synthesis of bipyridine nucleus based on a radical *ipso*-substitution reaction using sulfonamides as starting material.

We have presented the results about the preparation of benzonaphthyridinones by intramolecular radical arylation of adequate amides, in the presence of AIBN/ $\text{KO}^t\text{Bu}$  or 1,10-phenanthroline/ $\text{KO}^t\text{Bu}$  through an easy, mild and selective approach.

Finally, we have performed a facile synthesis of 3,5-halo and/or aryl 2-pyridones starting from *N*-(pyridine-2-yl)aminide.

## Glosario de abreviaturas

---

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

## Glosario de abreviaturas

---

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

## Glosario de abreviaturas

---

Pd(OAc) <sub>2</sub>	Acetato de paladio (II)
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	<i>Tris</i> (dibencilidenacetona) <i>dipaladio</i> (0)
Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	<i>Tetrakis</i> (trifenilfosfina) <i>paladio</i> (0)
Pe	Punto de ebullición
Pf	Punto de fusión
Ph	Fenilo
PhH	Benceno
PhMe	Tolueno
PPh <sub>3</sub>	Trifenilfosfina
Ph <sub>2</sub> Se <sub>2</sub>	Difenildiseleniuro
PhSeH	Hidruro de fenilselenio
ppm	Partes por millón
R	Sustituyente
Rdto.	Rendimiento
s	Singlete
sa	Singlete ancho
s ap.	Singlete aparente
S <sub>E</sub>	Sustitución eletrofílica
S <sub>N</sub>	Sustitución nucleofílica
SOMO	Orbital molecular semiocupado ( <i>Singly Occupied Molecular Orbital</i> )
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
t ap.	Triplete aparente
td	Triplete de dobles
trig	Trigonal
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina ( <i>Thin Layer Chromatography</i> )
TOCSY	Espectroscopia de correlación total ( <i>Total Correlation Spectroscopy</i> )
TOF	Tiempo de vuelo ( <i>Time Of Flight</i> )
tt	Triplete de tripletes
TTMSS	<i>Tris</i> (trimetilsilil)silano
τ <sub>1/2</sub>	Tiempo de vida media
UV	Ultravioleta
UV-Vis	Ultravioleta-Visible
ν <sub>máx</sub>	Frecuencia máxima de vibración en infrarrojo



<b>1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b>	1
<b>2. ANTECEDENTES</b>	5
<b>2.1. Introducción a la química de radicales</b>	7
2.1.1. Definición y aspectos históricos	7
2.1.2. Clasificación	8
2.1.3. Estabilidad	9
2.1.4. Reactividad	10
2.1.4.1. Factores energéticos	13
2.1.4.2. Factores estructurales	14
2.1.5. Metodología de producción de radicales	16
2.1.5.1. Iniciadores radicalarios	16
2.1.5.2. Mediadores radicalarios	18
2.1.6. Aplicación en síntesis	20
2.1.7. Radicales arílicos y heteroarílicos	26
2.1.8. Radicales piridilo	26
<b>2.2. Reacciones radicáticas de arilación intramolecular y otros procesos relacionados</b>	28
2.2.1. Reacciones de arilación mediante <i>ipso</i> -sustitución con formación de biarilos y arilheterociclos	30
2.2.2. Reacciones radicalarias sobre el nitrógeno de azinas	39
2.2.3. Preparación de fenantridinonas y benzonaftiridinonas	41
<b>2.3. Síntesis y reactividad de <i>N</i>-heteroarilaminidas de piridinio</b>	53
2.3.1. Síntesis de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	54
2.3.2. Reactividad de las <i>N</i> -heteroarilaminidas de piridinio	59
<b>3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS</b>	65
<b>3.1. Preparación de las sales de acilazinio y de las 6-naftiridinonas</b>	67
3.1.1. Preparación de las amidas de partida <b>11</b>	69
3.1.2. Metilación de las amidas <b>11a-i</b>	73
3.1.3. Reacción de heteroarilación radicalaria intramolecular en la preparación de bisheteroarilos	77

<b>3.2. Preparación de 2,2' y 2,3' biperidinas</b>	93
3.2.1. Preparación de las sulfonamidas de partida <b>18</b>	95
3.2.2. Metilación de las sulfonamidas <b>18a,b</b>	100
3.2.3. Preparación de las 2,2' y 2,3' biperidinas	101
<b>3.3. Preparación de benzonaftiridinonas</b>	105
3.3.1. Preparación de las amidas de partida	112
3.3.2. Preparación de las benzonaftiridinonas	114
<b>3.4. Aproximaciones a la síntesis de Etoricoxib y preparación de 2-piridonas 3,5-halo y/o aril sustituidas</b>	124
3.4.1. Preparación de la <i>N</i> -aminida de partida <b>8</b>	132
3.4.2. Preparación de las <i>N</i> -aminidas de piridinio halogenadas en las posiciones 3' y 5'.	133
3.4.3. Reacciones de arilación sobre las <i>N</i> -aminidas de piridinio <b>8b, 8c y 8d</b>	135
3.4.4. Reducción de las <i>N</i> -aminidas de piridinio <b>37d-l</b>	137
3.4.5. Preparación de las 2-piridonas <b>7d-l</b>	140
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	143
<b>4.1. Preparación de las sales de acilazinio y de las 6-naftiridinonas</b>	147
4.1.1. Preparación del ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico ( <b>10b</b> )	147
4.1.2. Preparación de las amidas de partida <b>11a-i</b>	147
4.1.3. Metilación de las amidas <b>11a-i</b> : Preparación de <b>13a-i</b>	156
4.1.4. Preparación de las sales de acilazinio <b>1</b> y de las 6-naftiridinonas <b>2</b>	164
4.1.5. Preparación de las sales <b>16a,g</b>	172
<b>4.2. Preparación de las 2,2' y 2,3' biperidinas</b>	174
4.2.1. Preparación del cloruro de 2-sulfonilpiridina	174
4.2.2. Preparación de las sulfonamidas de partida	175
4.2.3. Metilación de las sulfonamidas <b>18a,b</b>	179
4.2.4. Preparación de las 2-2' y 2,3' biperidinas	181
<b>4.3. Preparación de benzonaftiridinonas</b>	186
4.3.1. Preparación de las amidas de partida <b>29</b>	186

4.3.2. Preparación de las naftiridinonas <b>4</b> y <b>5</b>	191
<b>4.4. Preparación de 3,5-halo y/o aril 1H-piridin-2-onas</b>	198
4.4.1. Preparación de las <i>N</i> -piridilaminidas de piridinio	198
4.4.2. Síntesis de 5-aril <i>N</i> -(2-piridinil)aminidas de piridinio ( <b>37a-c</b> ), 3-aril-5-cloro <i>N</i> -(2-piridinil)aminidas de piridinio ( <b>37d-f</b> ) y 3,5-biaril <i>N</i> -(2-piridinil)aminidas de piridinio ( <b>37g-i</b> )	203
4.4.3. Preparación de las <i>N</i> -(5'-aril-3'-bromo-2-piridil)aminidas de piridinio <b>37j-l</b>	212
4.4.4. Reducción de las sales <b>38d-l</b>	214
4.4.5. Preparación de las 1 <i>H</i> -piridin-2-onas <b>7d-j</b>	222
<b>5. CONCLUSIONES</b>	231
<b>6.. ANNEX</b>	237
<b>7. BIBLIOGRAFÍA</b>	249
<b>8. APÉNDICE DE ESPECTROS</b>	261





## *1. Introducción y objetivos*

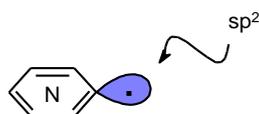


Los radicales desempeñan una función importante en muchos procesos cotidianos, tales como las combustiones, las polimerizaciones, en la química atmosférica, en procesos bioquímicos celulares y en otros procesos químicos.

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

El presente trabajo se encuentra recogido dentro de un proyecto general dedicado a la síntesis de núcleos bisheterocíclicos mediante reacciones radicalarias intramoleculares. Estos núcleos se encuentran en una gran variedad de moléculas bioactivas, y hasta ahora, han sido sintetizados sobre todo mediante reacciones de acoplamiento mediado por paladio. La química de radicales puede resultar una alternativa válida a los métodos de acoplamiento mediados por paladio, y en este trabajo aparecen recogidos ejemplos eficaces de síntesis de bisazinas.

Mientras que las reacciones de ciclación radicalaria sobre enlaces múltiples se han convertido en métodos sintéticos estándar, las sustituciones sobre sistemas aromáticos, tanto carbocíclicos como heterocíclicos, son un área menos desarrollada. Más escasos son aún los antecedentes referidos a reacciones radicalicas utilizando radicales heteroaromáticos (figura 1.1), en los que estamos especialmente interesados.



**Figura 1.1**

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

1. Reacciones de (hetero)arilación radicalaria intramolecular, para la obtención de sistemas complejos:
  - Preparación de sales de acilazinio **1** y obtención alternativa de C-acil derivados **2**, utilizando amidas como precursores;
  - Preparación de biperidinas **3** utilizando sulfonamidas como precursores sintéticos, con extrusión de SO<sub>2</sub> del radical intermedio;
  - Preparación de benzoaftiridinonas **4** y **5** utilizando como metodología de formación de radicales KO<sup>t</sup>Bu en presencia de AIBN o 1,10-fenantrolina.
2. Al intentar expandir la metodología de heteroarilación intermolecular, en condiciones radicalarias previamente descritas en nuestro grupo, a la preparación de Etoricoxib y análogos **6** nos ha sido posible obtener una serie de 2-piridonas 3,5 halo y/o aril sustituidas **7** utilizando de productos de partida las N-(2-piridil) aminidas de piridinio **8**.
3. Del mismo modo se presentan los resultados de la estancia realizada con el Prof. Axel Jacobi von Wangelin de la Universidad de Regensburg, sobre la hidro-/deuterodesfuncionalización de anilinas mediante catálisis fotorreductiva.



## *2. Antecedentes*



## 2.1. INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA DE RADICALES

### 2.1.1. Definición y aspectos históricos

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

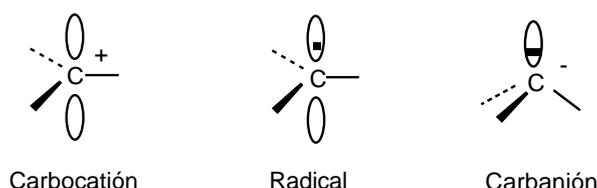


Figura 2.1.1

Las principales ventajas que presenta su utilización en síntesis son que los fenómenos de solvatación son menos importantes que en la química de iones y que los procesos están menos sujetos a interferencias por efectos estéricos y polares. Además los radicales sufren con menor frecuencia los efectos de reordenamiento típicos de carbocationes o la eliminación típica de carbaniones.

El primer radical fue identificado por Gomber,<sup>1</sup> que en el año 1900 investigaba la formación y reacciones del radical trifenilmetilo. En 1929 Paneth<sup>2</sup> demostró por primera vez la existencia de radicales alquílicos y midió su tiempo de vida media en fase gaseosa.

La utilización de radicales en química orgánica comenzó en el año 1937 con Hey y Waters<sup>3</sup> que descubrieron la fenilación de compuestos aromáticos con peróxido de benzoilo. Ese mismo año, Kharasch<sup>4</sup> reconoció la adición anti-Markovnikov del HBr a alquenos como un proceso radicalario.

Unos años más tarde Maya, Walling y Lewis<sup>5</sup> demostraron el carácter polar de las reacciones radicalicas, reconociendo la existencia de radicales electrofílicos y nucleofílicos.

A pesar de que los primeros descubrimientos en la química de radicales se hicieron durante la primera mitad del siglo XX, fue solamente

a partir de los años 80 en que se observó su verdadero desarrollo y utilización en síntesis orgánica con los trabajos de Giese, Barton y Mart.<sup>5</sup>

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

### 2.1.2. Clasificación<sup>6</sup>

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

- *Radicales  $\pi$ -localizados*: Tienen estructura plana, una hibridación  $sp^2$  y el electrón desapareado se encuentra en un orbital p puro. Ejemplos son los radicales metilo o etilo (figura 2.1.2).
- *Radicales  $\pi$ -deslocalizados*: El electrón desapareado se sitúa en un orbital p, pero puede deslocalizarse por conjugación. Un ejemplo está representado por el radical bencilo (figura 2.1.2).
- *Radicales  $\sigma$* : Se trata de especies muy reactivas al estar el electrón desapareado situado en un orbital  $sp^2$ , pertenecer al esqueleto  $\sigma$  y no estar estabilizados por resonancia. Ejemplos son los vinil y (hetero)aril radicales (figura 2.1.2).

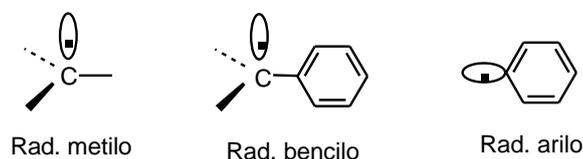


Figura 2.1.2

La naturaleza y estructura de los radicales se estudia principalmente utilizando la RPE, *resonancia paramagnética de electrón*. Aunque la RPE se descubrió antes que la RMN, su desarrollo ha sido más lento, a causa principalmente de la dificultad de observar radicales, que en general son de vida media corta y con espectros de baja resolución. El principio en el que la RPE se basa es análogo al de la RMN aunque

difiere en el que el fenómeno de resonancia concierne a un electrón y no a un núcleo.

Los parámetros que lo caracterizan son:

- *Factor g*: Semejante a  $\delta$  en RMN, depende del entorno del radical, si los entornos son diferentes, los radicales resuenan a campos diferentes.
- *Constante de acoplamiento hiperfina a*: Si un electrón desapareado está centrado en un C y rodeado de H, puede existir un acoplamiento entre el electrón desapareado y los H situados en posición  $\alpha$  de modo que el número de líneas en que se desdobra la señal es igual a  $n+1$  siendo  $n = n^\circ$  de H.
- *Anchura de líneas*.

### 2.1.3. Estabilidad<sup>6</sup>

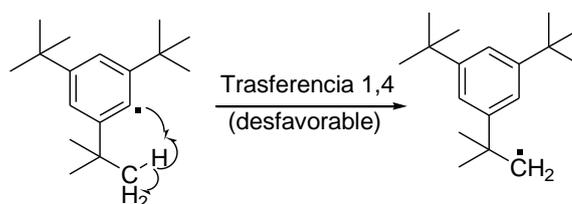
En general, se pueden diferenciar dos tipos de estabilidad:

A) *Estabilidad termodinámica*: Existe una correlación entre la estabilidad termodinámica y la entalpía de disociación de un enlace R-H para proporcionar  $R\cdot$  y  $H\cdot$ , y por consiguiente con la energía de disociación del enlace R-H o BDE (Bond Dissociation Energy). Cuanto más estable es el radical formado, más pequeño es el valor de BDE. La naturaleza del átomo sobre el que se sitúa el electrón desapareado y la mayor o menor deslocalización son parámetros determinantes para la estabilidad termodinámica. Los factores que contribuyen a dicha estabilidad son la hiperconjugación, el mesomerismo, la hibridación y el efecto captodativo.

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

B) *Estabilidad cinética*: Algunos radicales son más estables de lo que cabría esperar al tener en cuenta su estabilidad termodinámica.

Generalmente este hecho es debido a efectos estéricos. Un ejemplo está representado por el radical 2,4,6-tri-*t*-butilfenilo (esquema 2.1.1). Su vida media resulta mayor con respecto a la del radical fenilo, debido al fuerte impedimento estérico ejercido por los grupos *t*-butilos, que reducen así su reactividad: Su desaparición implica un desfavorable proceso de transferencia 1,4.



$T_{1/2} = 0.1 \text{ s}$  Esquema 2.1.1

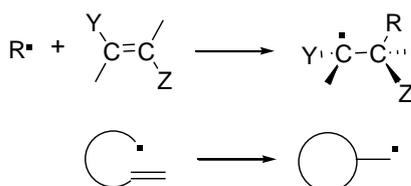
Atendiendo a su estabilidad cinética los radicales se clasifican en *persistentes* y *no persistentes*.

#### 2.1.4. Reactividad<sup>6</sup>

Los procesos radicálicos se consideran como una combinación de reacciones elementales que pueden clasificarse en:

- De formación de radicales: Constituyen la etapa de iniciación en los proceso en cadena:
  - *disociación homolítica*: Se produce en compuestos con enlaces lábiles. La homólisis es provocada por fotólisis o termólisis;
  - *transferencia electrónica*: Generalmente a costa de un metal.
- De transformación de un radical en otro: Se producen preferentemente en la etapa de propagación:

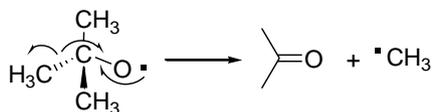
- *Transferencia, sustitución o desplazamiento*, en el que un radical abstrae un átomo, preferentemente hidrógeno o halógeno.
- *Adición*: Un radical reacciona con una molécula que posee un enlace  $\pi$ . Pueden ser intermoleculares o intramoleculares (ciclaciones) (esquema 2.1.2). Estas últimas son a menudo *regio* y *estereoselectivas* y son usadas en la construcción de sistemas mono y policíclicos.



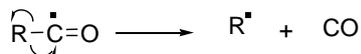
Esquema 2.1.2

- *Fragmentación*: El radical se rompe originando otro más pequeño y una especie neutra. Existen dos tipos de fragmentación: *fragmentación  $\alpha$*  y *fragmentación  $\beta$* , siendo la fragmentación  $\beta$  la más frecuente e inversa a la adición (esquema 2.1.3).

**$\beta$ -fragmentación**



**$\alpha$ -fragmentación**



Esquema 2.1.3

- Reacciones que conducen a la desaparición de radicales: Son típicas de procesos de terminación.

- *Dimerización o acoplamiento*: Se forma una molécula estable. El radical puede usar su electrón desapareado formando un enlace covalente con otro radical (esquema 2.1.4)



Esquema 2.1.4

- *Desproporción*: Un radical abstrae el H en  $\beta$  de otro centro radicalario, induciendo la formación de dos moléculas neutras, una de las cuales posee una insaturación (esquema 2.1.5)



Esquema 2.1.5

Ambos procesos son reacciones energéticamente muy favorables, que tienden a ocurrir cuando dos radicales se encuentran, pudiendo ser los procesos dominantes en la química de radicales. Sin embargo, al ser la concentración de radicales usualmente muy baja, las velocidades de acoplamiento y desproporción son en general muy lentas debido a que la colisión entre dos radicales es rara.

Las reacciones de radicales con especie neutras son procesos mucho más frecuentes y, aunque no tan favorables como las anteriores, son mucho más probables.

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

Los factores que afectan a la reactividad son:

- *Energéticos*: Energías de disociación, entropías y entalpías.
- *Estructurales*: Efectos polares, estéricos y conformacionales.

### 2.1.4.1. Factores energéticos

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

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

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



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

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

Así para un mismo radical atacante la velocidad de reacción es proporcional a la estabilidad del radical formado. Cuanto más débil es el enlace que se rompe, más rápido será el proceso y mayor será la energía desprendida, es decir, esta energía se incrementa al pasar de un radical primario a uno terciario.

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



Tabla 2.1.2. Velocidad de reacción, BDE y  $\Delta H$  para la reacción del radical  $\text{R}^\bullet$ .

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

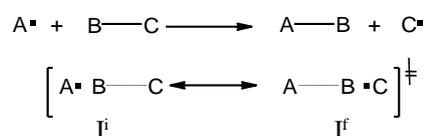
Así la velocidad de reacción se incrementa al aumentar la energía del enlace formado, según se reducen los radicales más reactivos y al aumentar la exotermia del proceso.

#### 2.1.4.2. Factores estructurales<sup>6</sup>

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

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

Considerando la reacción radicalica del esquema 2.1.6, el sistema transcurre a través de un estado de transición que puede ser descrito por dos formas canónicas  $I^i$  y  $I^f$ , temprana (similar a los reactivos) o tardía (similar a los productos), respectivamente. La forma  $I^i$  presenta un electrón localizado en A y dos electrones en el enlace B-C. La forma  $I^f$  presenta un electrón localizado en C y dos electrones en el enlace A-B.

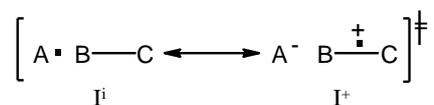


Esquema 2.1.6

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

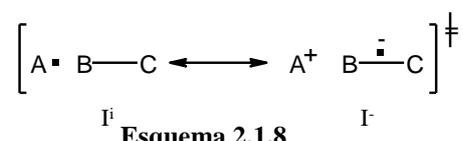
Si el átomo A tiene una elevada afinidad electrónica y el enlace B-C tiene bajo potencial de ionización se podría suponer que el proceso consistiría en una transferencia de un electrón desde el enlace B-C hasta A (esquema 2.1.7). El estado de transición puede representarse por la

forma canónica descrita en el esquema 2.1.7 y podemos decir que el radical A es electrofílico.



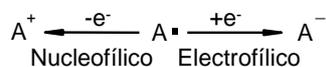
Esquema 2.1.7

Si por el contrario la afinidad electrónica de B-C es alta y el potencial de ionización de A es bajo, el estado de transición puede representarse según la forma canónica representada en el esquema 2.1.8. En este caso decimos que A es nucleofílico.



Esquema 2.1.8

En resumen, podemos decir que un radical es *nucleofílico* si proporciona fácilmente un catión por pérdida de un electrón, mientras que es *electrofílico* si sufre el proceso contrario (esquema 2.1.9). En otras palabras, un radical es nucleofílico si prefiere ceder un electrón para pasar a convertirse en un catión, mientras que es electrofílico si por el contrario prefiere aceptar un electrón para convertirse en un anión.

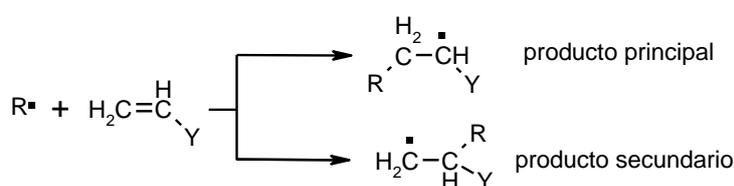


Esquema 2.1.9

Así pues son radicales electrofílicos los radicales en los cuales el electrón desapareado se sitúa sobre heteroátomos (RO·, RCO<sub>2</sub>·, F·, Cl·). En cuanto a los radicales carbonados X-C·, éstos se comportan como nucleofílicos cuando X es electrodonador (ROC·, R<sub>2</sub>NC·). En este caso la nucleofilia crece con el grado de sustitución, en el mismo orden que la estabilidad de carbocationes (Me· < Et· < *i*-Pro· < *t*-Bu·), mientras que son electrofílicos cuando X es electroattractor (O<sub>2</sub>NC·, NCC·, ROCC·, ROOCC·).

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

Otros factores que influyen en la reactividad de los radicales son los factores estéricos, que tienen gran importancia sobre todo en las reacciones de adición. Así, en la reacción representada en el esquema 2.1.10, se observa que el efecto ejercido por el grupo Y controla la regioselectividad del proceso, obteniéndose en mayor proporción el compuesto de adición por lado menos impedido, siendo éste el factor predominante sobre el de la relativa estabilidad del radical formado.



Esquema 2.1.10

## 2.1.5. Metodología de producción de radicales<sup>6</sup>

### 2.1.5.1. Iniciadores radicalarios

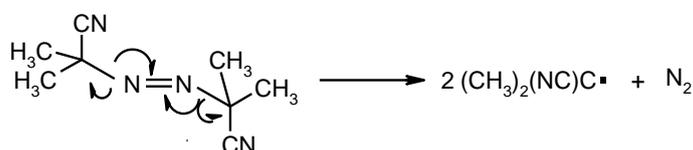
La generación de radicales viene precedida por la rotura homolítica de un enlace covalente en dos fragmentos que poseen un electrón cada uno. Para llevar a cabo este proceso es necesaria la aplicación de energía, bien en forma de calor (termolisis), luz (fotolisis) o radiación (radiolisis).

Sin embargo, si se requiere por ejemplo crear un radical carbonado por homolisis de un enlace C-H, la energía requerida para llevar a cabo este proceso directamente es demasiado elevada. Resulta entonces más práctico en síntesis orgánica el uso de iniciadores radicalarios, compuestos capaces de generar radicales en condiciones más suaves y favorecer así una reacción en cadena de transferencia. Estos compuestos poseen enlaces muy débiles con pequeños valores de BDE.

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

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

-*Azocompuestos*: Son muy usados, siendo el 2,2'-azobisisobutironitrilo (AIBN) el más utilizado, debido a su estabilidad y a su moderada temperatura de descomposición. Su vida media es de 10 horas en tolueno a 65°C.<sup>8</sup> Como muestra el esquema 2.1.11, su mecanismo de descomposición implica la rotura de dos enlaces C-N y liberación de N<sub>2</sub>:



Esquema 2.1.11

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

Otro azoderivado también muy utilizado como iniciador radicalario es el 1,1'-azobisciclohexanocarbonitrilo (ABCN, figura 2.1.3), éste resulta ser más estable que el AIBN, con una vida media de 10 horas en tolueno a 88°C.<sup>8</sup>

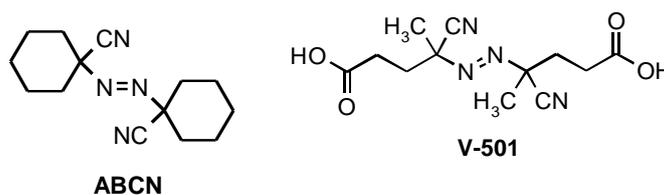
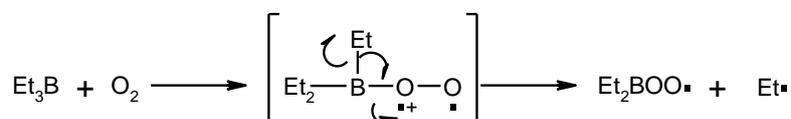


Figura 2.1.3

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

-*Compuestos organometálicos*: Tales como hidruros de estaño y alquilboranos. Dentro de estos últimos, el trietilboro (Et<sub>3</sub>B) ha demostrado su eficacia como iniciador, siempre en presencia de oxígeno, sobre todo en reacciones a baja temperatura (-78 °C). El radical etilo, formado *in situ* a partir del dirradical peroxitrietilborano (esquema 2.1.12),<sup>9</sup> es muy reactivo (BDE, Et-H = 98 Kcal/mol) y frecuentemente es capaz de abstraer hidrógenos o halógenos de derivados orgánicos sin necesidad del uso de mediadores.



Esquema 2.1.12

Además el Et<sub>3</sub>B puede ser utilizado en disolvente polares como alcoholes y agua, al ser estable en medios acuosos, donde resulta ser más eficiente que en benceno o hexano.<sup>10</sup>

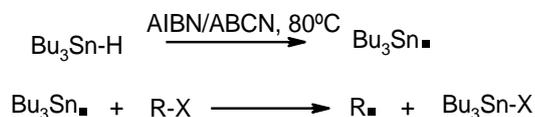
-*Otros derivados inorgánicos*: Entre estos compuestos cabe destacar los peróxidos inorgánicos, el cloruro de Zn (ZnCl<sub>2</sub>), que se utiliza como iniciador radicalario a -78°C, y el yoduro de samario SmI<sub>2</sub>.

### 2.1.5.2. Mediadores radicalarios<sup>6</sup>

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

La utilización de los hidruros de trialkilestano para producir radicales se ha expandido enormemente en los últimos años. El hidruro de tributilestano (Bu<sub>3</sub>SnH) es el más usado. El radical inicial se obtiene por reacción de AIBN o de ABCN con el correspondiente hidruro, mientras que el radical tributilestano es capaz de abstraer, por ejemplo, halógeno de un derivado halogenado. Ambos procesos son exotérmicos, sin

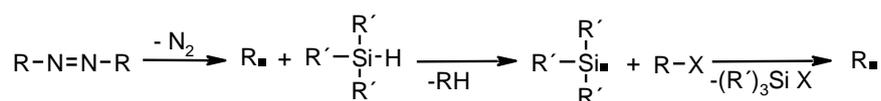
embargo la velocidad con que el proceso ocurre depende del halógeno (I>Br>Cl) y de la estabilidad del radical R• formado (esquema 2.1.13):



Esquema 2.1.13

Aunque sin duda el  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y otros hidruros de estaño resultan de gran utilidad en química de radicales, existen una serie de problemas asociados con su uso. El principal de ellos es su alta toxicidad, lo que limita fuertemente su empleo por ejemplo en la industria farmacéutica, donde los requisitos acerca de residuos metálicos de esta naturaleza son muy estrictos. Además la purificación de la mezcla de reacción donde se ha utilizado este tipo de hidruros suele ser difícil, aunque Harrowven y col.<sup>11</sup> han publicado una técnica de purificación por vía cromatográfica que permite una disminución de los residuos de estaño por debajo de 30 ppm.

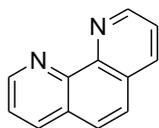
El tris(trimetilsilil)silano (TTMSS) fue introducido como una alternativa válida a los hidruros de estaño a finales de los años 80.<sup>12</sup> Minisci y col.<sup>13</sup> obtuvieron mejores resultados en la adición de radicales derivados de bromuros de alquilo a bases heteroaromáticas protonadas en presencia de TTMSS en lugar de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ . En el esquema 2.1.14 se muestra el mecanismo de formación de radicales carbonados R• a partir de un derivado halogenado R-X, utilizando AIBN o ABCN y TTMSS:



Esquema 2.1.14

Hay que tener en cuenta las ventajas que proporciona su utilización frente a los compuestos derivados de estaño: un menor carácter reductor y menor toxicidad; además de que las reacciones en donde se utiliza no precisan una elaboración especial, al contrario de lo que ocurre en el caso de los trialquilestannanos.<sup>14</sup>

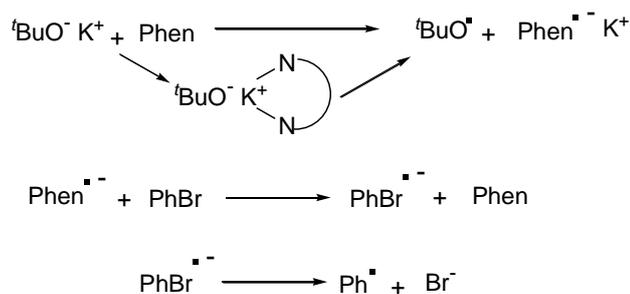
Entre los mediadores radicalarios también hay que mencionar la 1,10-fenantrolina (figura 2.1.4).<sup>15</sup>



1,10-fenantrolina

**Figura 2.1.4**

Los derivados de fenentrolina, que son altamente conjugados, pueden aceptar fácilmente electrones. Efectivamente estos actúan como mediadores *SET* (Single Electron Transfer), recibiendo un electrón para formar aniones radicales y luego transferir este electrón a halogenuros arílicos. Finalmente el anión radical derivado del haluro arílico pierde halogenuro para convertirse en un radical arílico  $\text{Ph}^\bullet$  (esquema 2.1.15).<sup>16</sup>



**Esquema 2.1.15**

### 2.1.6. Aplicaciones en síntesis

- **Funcionalización de enlaces C-H**

La posibilidad de sustituir un hidrógeno en un enlace C-H cuando éste no está activado es una característica de las reacciones radicalarias. Sin embargo, existen dos importantes limitaciones a la hora de reemplazar hidrógeno por un grupo X: la naturaleza de X y la regioselectividad. Estas

reacciones pueden llevarse a cabo vía *inter* o *intramolecular*. Las más importantes son las halogenaciones.

- **Transformación de grupos funcionales**

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

1. Reducción de halógenos: Los haluros de alquilo pueden reducirse en presencia de hidruros de estaño, germanio o silicio. La reacción es iniciada por AIBN, ABCN o un peróxido.
2. Sustitución de COOH por otro grupo: El esquema general implica descarboxilación del producto.
3. Desoxigenación de alcoholes: Es una reacción de adición-fragmentación desarrollada principalmente por Barton y col.<sup>17</sup>
4. Desaminación de aminas: Requiere la transformación previa en isonitrilo, tiocianato o selenocianato.
5. Desnitración: Se trata de un proceso de reducción del nitroalcano al alquilo correspondiente utilizando AIBN o ABCN, y  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ .

- **Funcionalización de enlaces múltiples**

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

- **Ciclaciones**

Un caso especial de adiciones a dobles o triples enlaces son las ciclaciones. Estas adiciones intramoleculares radicálicas han sido

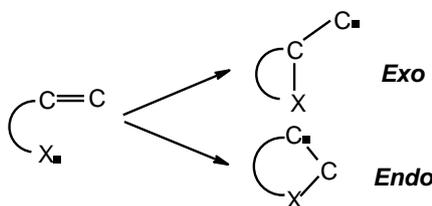
ampliamente estudiadas en síntesis orgánica desde principios de los años 80 y definidas en los trabajos de Baldwin y Beckwith.<sup>18</sup> Su gran interés radica en que suministran una amplia variedad de anillos, especialmente de 5 y 6 miembros con alta regioselectividad y a menudo buena estereoselectividad, lo que ha permitido la obtención de moléculas de gran interés biológico (productos farmacéuticos, alcaloides, antibióticos...).

En general, los factores que afectan a las adiciones intermoleculares afectan también a las ciclaciones, diferenciándose en que las ciclaciones suelen ser más rápidas (para anillos de 5 y 6 miembros), aunque están sometidas a los efectos de la constitución del anillo.

Tales procesos suelen ser exotérmicos, ya que, en el caso más sencillo de adición de un radical a un doble enlace, se rompe un enlace  $\pi$  y se forma un enlace  $\sigma$  ( $\Delta H \approx 20$  kcal/mol).

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

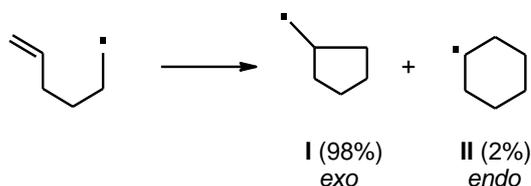
De los dos posibles modos de ciclación, *exo* y *endo* (esquema 2.1.16), generalmente se obtiene el compuesto cinéticamente más estable, que casi siempre es el de *exo*-ciclación.



Esquema 2.1.16

Diferentes estudios termodinámicos y teóricos sobre la ciclación del radical 5-hexenilo demuestran que habitualmente los mayores rendimientos se producen para la obtención del producto **I** (esquema 2.1.17), que es el isómero menos estable (en el anillo de 5 eslabones el radical formado es un radical primario, mientras que en el anillo de 6 eslabones el radical formado

es un radical secundario), como un resultado de la más favorable entalpia de activación.



Esquema 2.1.17

Esta regioselectividad está explicada por efectos conformacionales y electrónicos. En estudios de Beckwith, se asume que el estado de transición en la ciclación del radical 5-hexenilo tiene conformación de pseudosilla, resultando mucho más eficaz el solapamiento LUMO-SOMO en el estado de transición que conduce al ciclo de 5 miembros (**I**, figura 2.1.5), que en el que conduce al ciclo de 6.

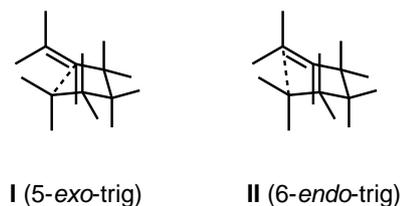
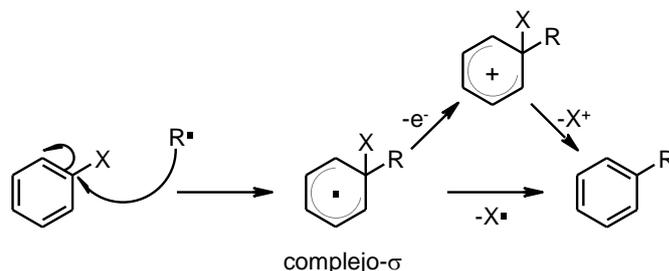


Figura 2.1.5

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

- **Sustitución aromática homolítica**

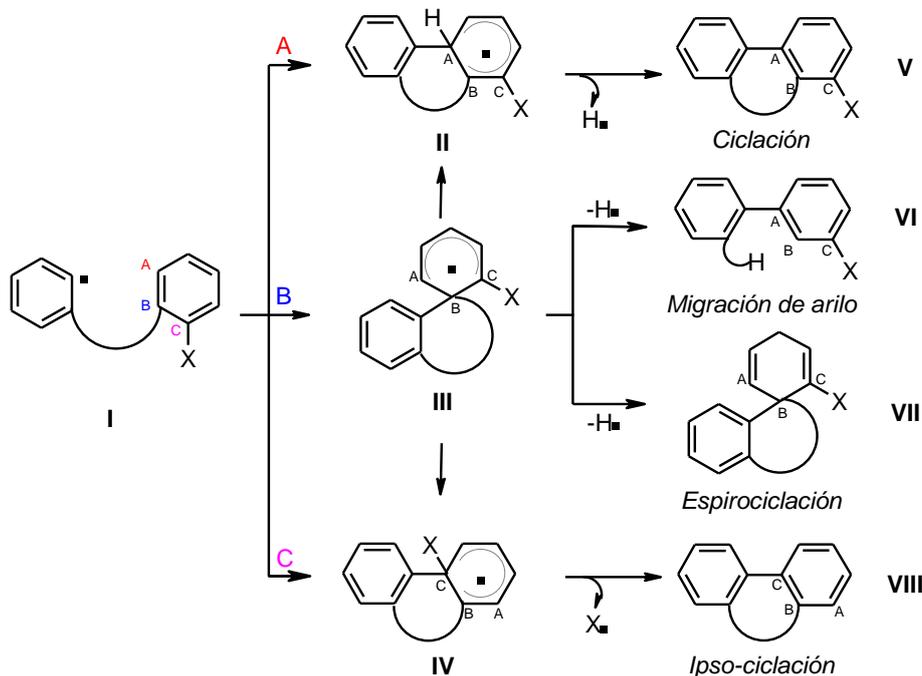
La sustitución aromática homolítica se define como el reemplazamiento de un grupo saliente X por un radical atacante sobre un anillo aromático (esquema 2.1.18).<sup>19</sup> El radical ciclohexadienilo formado es estable para continuar la cadena y prefiere aromatizarse por pérdida de un radical.



Esquema 2.1.18

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

Un caso especial de la sustitución homolítica aromática es la sustitución de un radical arílico sobre un arilo. Aunque estos procesos pueden ser intermoleculares<sup>20</sup> e intramoleculares, los más exhaustivamente estudiados son los procesos intramoleculares. Como muestra el esquema 2.1.19, la adición intramolecular de radicales arílicos sobre arenos puede tener lugar sobre tres carbonos diferentes. La adición al carbono **A** forma el intermedio radicalico ciclohexadienilo **II**, que por rearomatización mediante abstracción de hidrógeno da lugar al producto de ciclación **V**. El ataque al carbono **B**, genera el intermedio radicalico espirociclohexadienilo **III** que puede evolucionar al biarilo **VI** por migración de arilo, o bien, puede ser atrapado dando el espirociclo **VII**. Por último, el ataque al carbono **C**, que está sustituido, da lugar al intermedio **IV** que proporciona **VIII** por eliminación del radical  $X^\bullet$  (*ipso*-sustitución).



Esquema 2.1.19

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

Como puede apreciarse en el esquema 2.1.19, un tipo especial de reacción de sustitución aromática homolítica es aquella que transcurre con *migración de arilo*. Desde las primeras publicaciones en 1911 por Wieland<sup>21</sup> acerca de migraciones radicalarias de arilo, han aparecido muchos ejemplos en la literatura. Estas publicaciones se refieren sobre todo a migraciones 1,2. Sin embargo, las migraciones de arilo en la química de radicales incluyen también 1,4- y 1,5-migraciones y no solo entre carbonos, sino también entre éstos y heteroátomos, por ejemplo oxígeno, y elementos de los grupo 14, 15 y 16 del sistema periódico. Este tipo de reacciones se han empleado para la obtención de productos naturales y, en los últimos años, se han llevado a cabo síntesis de biarilos a partir de ellas.

### 2.1.7. Radicales arílicos y heteroarílicos

Los radicales arílicos son una especie muy reactiva de radicales al estar el electrón desapareado situado en un orbital  $sp^2$  ortogonal al sistema  $\pi$ , pertenecer al esqueleto  $\sigma$  y no estar estabilizado por resonancia (figura 2.1.6). La generación y posterior reacción de radicales arílicos es actualmente un proceso bien documentado. Sin embargo, existen en la literatura pocos ejemplos de radicales heteroarílicos; presumiblemente éstos deberían comportarse de manera similar a los arílicos al no encontrarse el electrón en el sistema  $\pi$  y por ello su naturaleza, ya sea el sistema  $\pi$ -deficiente o  $\pi$ -excedente, no debería afectar o debería hacerlo en poca medida a la reactividad del radical.

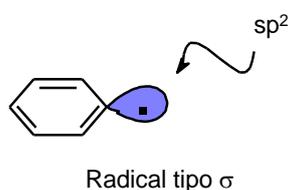


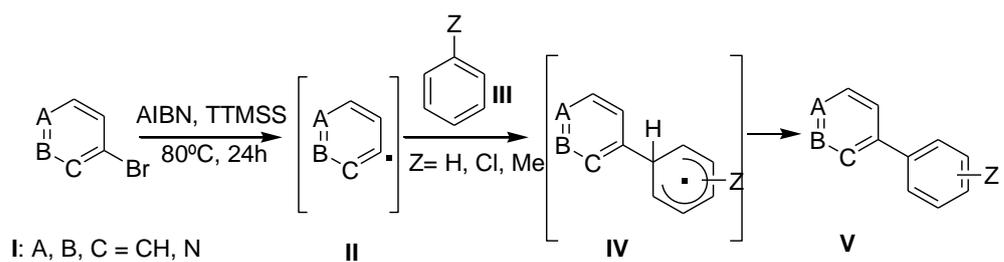
Figura 2.1.6

### 2.1.8. Radicales piridilo<sup>22</sup>

Entre los radicales heteroarílicos los radicales piridilo han sido los más estudiados hasta ahora. En 1975 Zoltewicz<sup>23</sup> estudió la reducción de radicales piridilos a partir de los correspondientes haloderivados utilizando metóxido de sodio en condiciones fotoquímicas y térmicas.

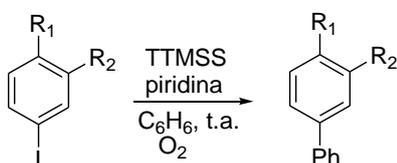
Otros autores han publicado trabajos relacionados con la adición de radicales piridilos sobre disolventes aromáticos. Seki y col.,<sup>24</sup> por ejemplo, desarrollaron la síntesis de 2-arilpiridinas mediante la generación fotoquímica de radicales 2-piridilo a partir de 2-yodopiridina y subsiguiente adición sobre arenos sustituidos.

En este contexto nuestro grupo de investigación ha comunicado la preparación de 2-, 3- y 4-arilpiridinas y otros sistemas biarílicos relacionados, mediante adición intermolecular de radicales piridilo u otros radicales arílicos sobre disolventes aromáticos. Estos radicales arílicos o heteroarílicos fueron obtenidos a partir del correspondiente bromoderivado en presencia de AIBN y TTMS (esquema 2.1.20).<sup>20</sup>



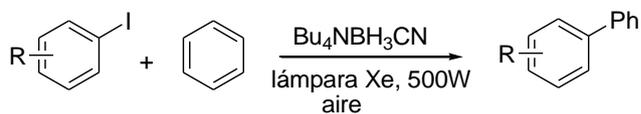
Esquema 2.1.20

Resultados parecidos han sido publicados por Curran y col.,<sup>25</sup> que han descrito la adición radicalaria de yoduros arílicos sobre arenos facilitada por rearomatización oxidativa con oxígeno (esquema 2.1.21).



Esquema 2.1.21

Recientemente Ryu y col.<sup>26</sup> han comunicado la reacción de arilación radicalaria intermolecular de yodoarenos sobre benceno utilizando cianoborohidruro de tetrabutylammonio en presencia de aire y bajo fotoirradiación con lámpara de xenón (esquema 2.1.22).



Esquema 2.1.22

## 2.2. REACCIONES RADICÁLCAS DE ARILACIÓN INTRAMOLECULAR Y OTROS PROCESOS RELACIONADOS

Los compuestos policíclicos, y en particular los que poseen anillos de bisheteroarilo, constituyen el núcleo central de una amplia gama de productos naturales.<sup>27</sup> En los últimos años la aplicación de estos compuestos como ligandos en catálisis asimétrica,<sup>28</sup> componentes de nuevos materiales orgánicos, polímeros electroluminescentes,<sup>29</sup> semiconductores y cristales líquidos,<sup>30</sup> ha sido ampliamente estudiada. Debido a que en el campo de la química médica existe un gran número de moléculas bioactivas que presentan un esqueleto de biarilo o bien de bisheteroarilo, existe en la actualidad un gran interés por desarrollar métodos encaminados a la construcción de estos núcleos.

La síntesis de sistemas bisheterocíclicos mediante reacciones de acoplamiento mediadas por metales ha sido sin duda la ruta más explotada hasta ahora.<sup>31, 32</sup>

Sin embargo, especialmente en el caso de sistemas  $\pi$ -deficientes, estas reacciones de acoplamiento presentan numerosas limitaciones. Un inconveniente muy común es la necesidad de utilizar grupos activantes en ambos arilos precursores. Esta pre-activación, que ya es de por sí un gasto en exceso, resulta aquí un problema adicional, pues la síntesis de compuestos organometálicos derivados de azinas es a menudo laboriosa y los productos sintetizados inestables.

Entre las alternativas descritas en los últimos años que evitan algunos de los problemas de las "clásicas" reacciones de acoplamiento destacan la arilación directa de *N*-óxidos y derivados,<sup>33a-e</sup> las reacciones de acoplamiento con descarboxilación,<sup>33f</sup> la estrategia de activación C-H mediante metodología 1,3-diino<sup>33g</sup> y la arilación de azinas en presencia de arilhidrazinas.<sup>33h</sup>

Por otro lado la adición de radicales arílicos sobre otros núcleos aromáticos se ha convertido en una importante herramienta en síntesis orgánica y, consecuentemente se han descrito diversos ejemplos de biarilos, preparados a partir de sus precursores monoarílicos utilizando una aproximación radicalaria.<sup>34</sup> Sin embargo, son mucho menos frecuentes los precedentes relativos a la adición de radicales heteroarílicos sobre sustratos aromáticos y heteroaromáticos.

Esta memoria constituye un estudio sobre reacciones intramoleculares de radicales piridilo en la construcción de sistemas de bisheterociclos.

Aunque los procesos de arilación intramolecular utilizando radicales arílicos son frecuentes, los precedentes relativos a la adición de radicales heteroarílicos sobre sustratos aromáticos y heteroaromáticos son mucho más escasos.

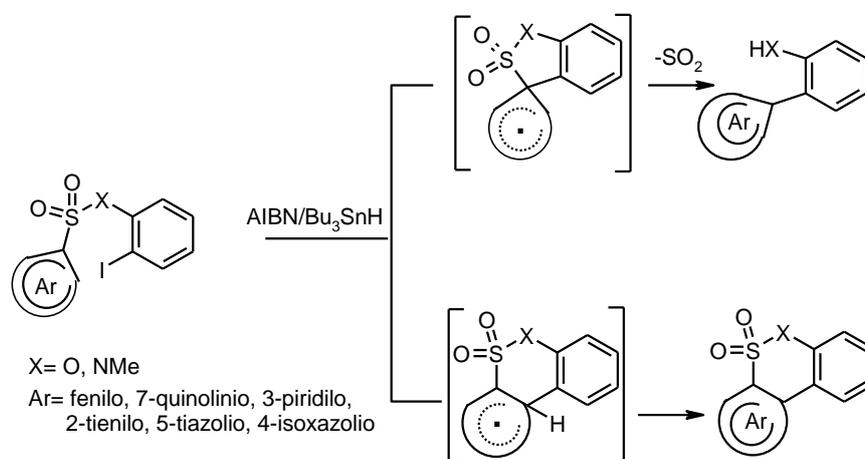
En este apartado se pretende abordar los antecedentes bibliográficos que se han considerado como precedentes en la preparación de:

- Sales de acilazínios
- Bipiridinas
- Benzonaftiridinonas

### 2.2.1. Reacciones de arilación mediante *ipso*-sustitución con formación de biarilos y arilheterociclos

Como se ha detallado en el apartado 2.1.6 en lo que concierne a la sustitución aromática homolítica, una posibilidad para obtener biarilos es utilizar un proceso radicalico intramolecular que suministre un radical espirocíclico y que la reacción transcurra a continuación con migración de arilo (esquema 2.1.19).

En este contexto Motherwell y col.<sup>35</sup> han desarrollado la síntesis de diversos biarilos y arilheterociclos via *ipso*-sustitución intramolecular radicalaria de yodoarilos en presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  y AIBN, partiendo de diferentes sulfonatos y sulfonamidas con extrusión final de dióxido de azufre (esquema 2.2.1).

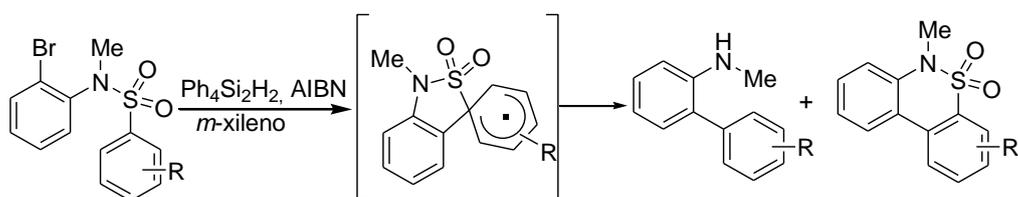


Esquema 2.2.1

Además los autores han llevado a cabo un minucioso estudio de los efectos estéricos y electrónicos que pueden ejercer los sustituyentes, lo que les permite concluir que los sustituyentes en *orto* favorecen la *ipso*-sustitución independientemente de si son electroattractores o electrodonadores. Este hecho posee un gran interés en la síntesis de biarilos congestionados estéricamente, ya que su obtención mediante reacciones de acoplamiento suele ser complicada. Por otro lado, grupos electroattractores situados en la posición *meta* al grupo sulfona favorecen la 6-ciclación.

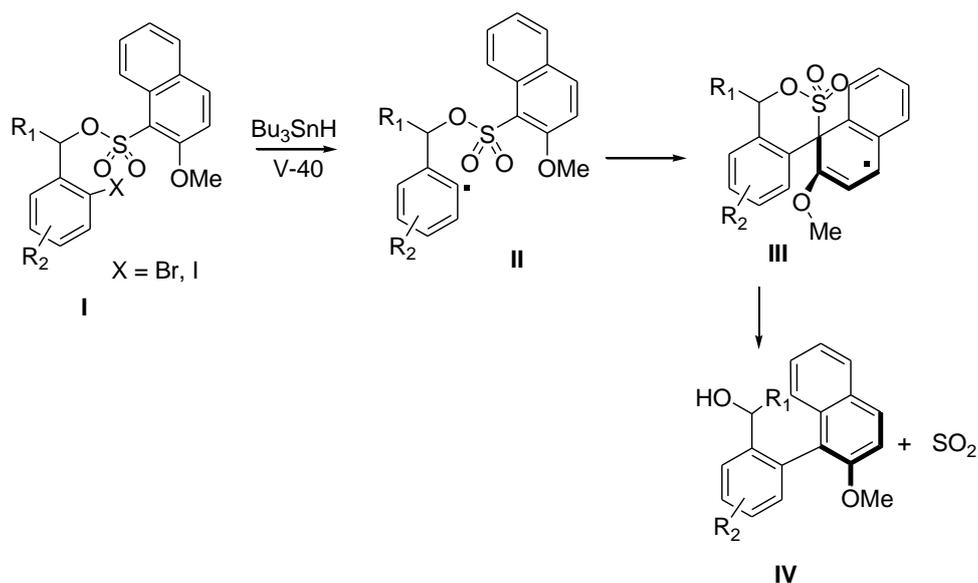
Cuando los autores extienden esta metodología a sistemas heteroaromáticos, observan que al utilizar quinolina, tiofeno, tiazol o isoxazol como aceptores radicalarios, únicamente se aísla el producto de *ipso*-sustitución. Sin embargo, para la piridina sustituida en *meta* existe competencia entre la 6-ciclación y la 5-ciclación.

También cabe destacar los trabajos realizados por Togo y Ryokawa (esquema 2.2.2),<sup>36</sup> donde el mediador utilizado, 1,1,2,2-tetrafenildisilano parece mostrar una elevada selectividad por la reacción de 5-*ipso*-sustitución.



Esquema 2.2.2

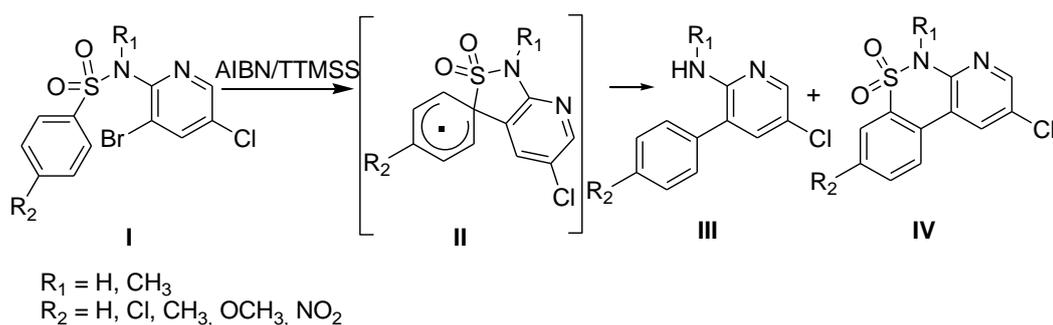
Studer y col.<sup>37</sup> han descrito reacciones de migración estereoselectivas de radicales arilos desde el azufre de un sulfonato hacia radicales arílicos, para la síntesis de biarilos con quiralidad axial (esquema 2.2.3).



Esquema 2.2.3

El mecanismo propuesto por los autores supone el ataque del radical arilo **II** formado a partir del haloderivado **I** al grupo naftilo del sulfonato mediante una reacción de *ipso*-sustitución, para proporcionar el intermedio radicalico **III**. Éste rearomatiza, extruyendo dióxido de azufre para proporcionar **IV**.

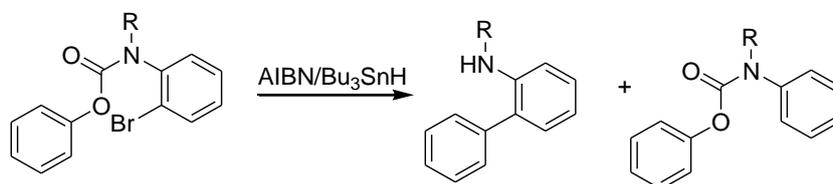
Nuestro grupo de investigación ha publicado el primer ejemplo de síntesis de arilheterociclos mediante reacción de *ipso*-sustitución de un radical piridilo sobre sulfonamidas (esquema 2.2.4).<sup>38</sup>



Esquema 2.2.4

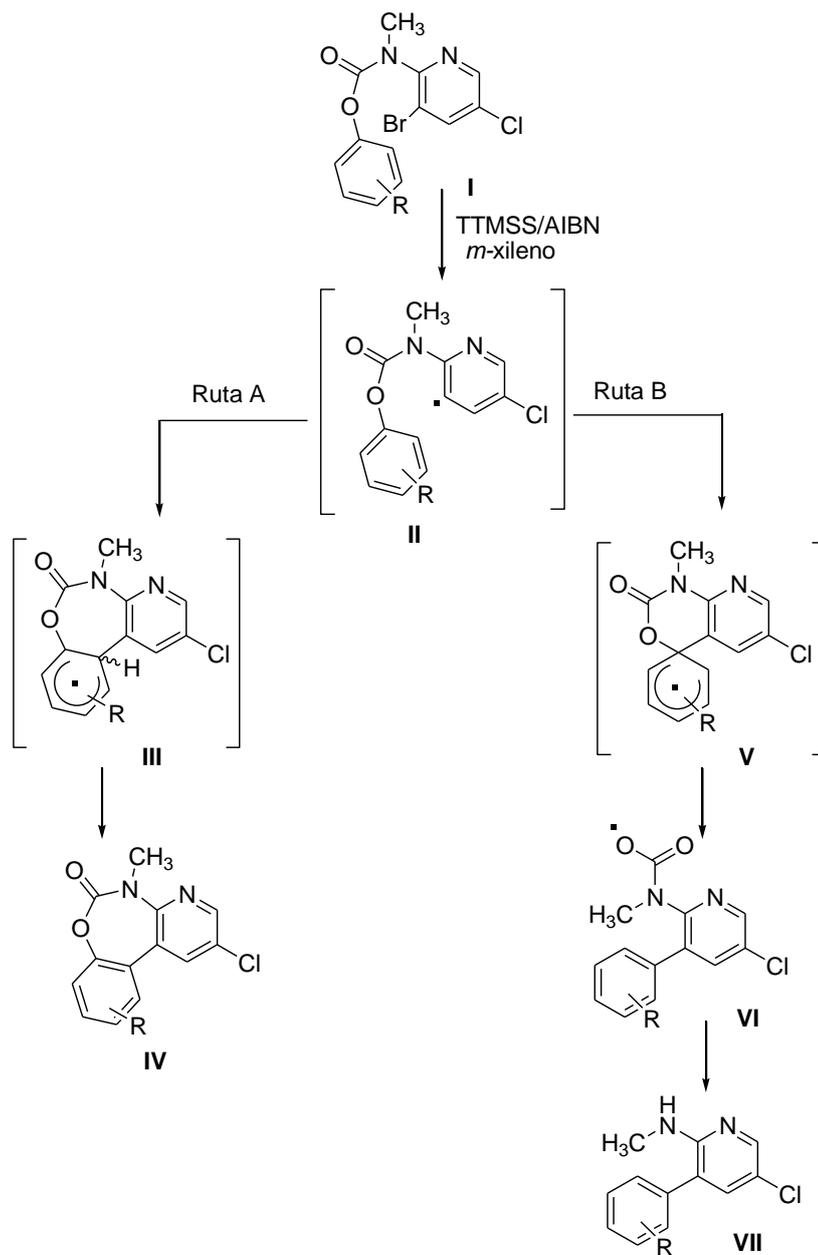
Los porcentajes de los productos **III** y **IV** varían mucho dependiendo del sustituyente  $R_1$ . De hecho, para  $R_1 = \text{H}$  no se obtiene el producto **III** y sólo se observa la formación de **IV** en pequeña proporción. Por otro lado si  $R_1 = \text{CH}_3$  se obtienen los compuestos **III** y **IV** con buenos rendimientos, observándose un mayor porcentaje del producto de *ipso*-sustitución **III**.

Procesos muy similares han sido del interés de Ganguly y col.,<sup>39</sup> quienes han publicado el primer experimento de síntesis de biarilos por 6-*ipso*-sustitución de carbamatos con extrusión final de dióxido de carbono (esquema 2.2.5). A pesar de que los resultados no son muy buenos, esta técnica proporciona una base interesante para estudios posteriores.



Esquema 2.2.5

En este contexto nuestro grupo de investigación ha comunicado la preparación de arilheterociclos en condiciones radicalarias a partir de carbamatos mediante un proceso de [1,6] *ipso*-sustitución (esquema 2.2.6).<sup>40</sup>

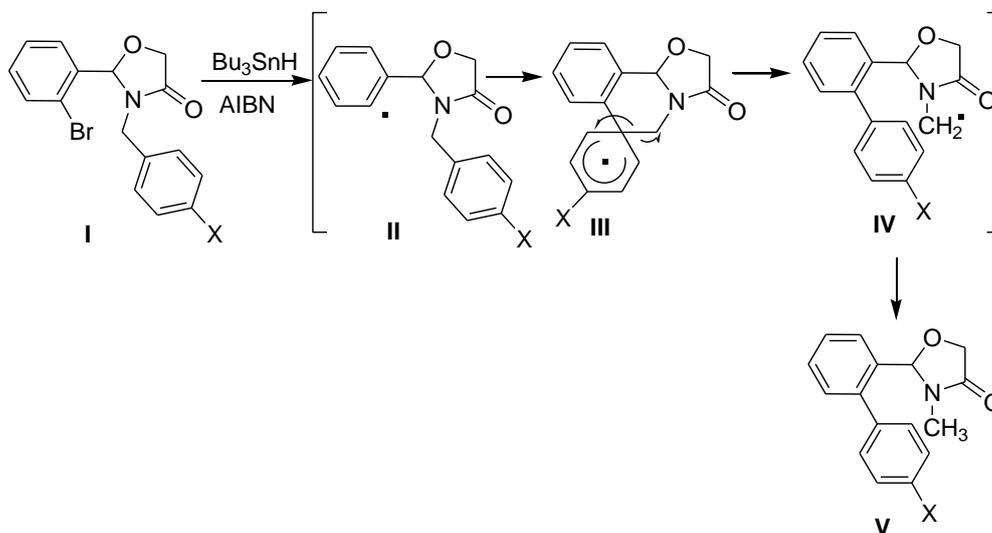


Esquema 2.2.6

En este caso el radical piridilo **II** obtenido a partir del bromoderivado **I** podría proporcionar mediante una adición de tipo [1,7] el intermedio **III** que podría evolucionar hacia la formación de **IV** (ruta A). Alternativamente el radical **II** podría ciclar sobre el anillo aromático mediante un proceso intramolecular de tipo [1,6] para generar el radical espirocíclico **V** (ruta B). Por ultimo este intermedio podría rearomatizar mediante  $\beta$ -fragmentación y descarboxilación del radical carbamoiloxi **VI** para proporcionar los arilheterociclos **VII**.

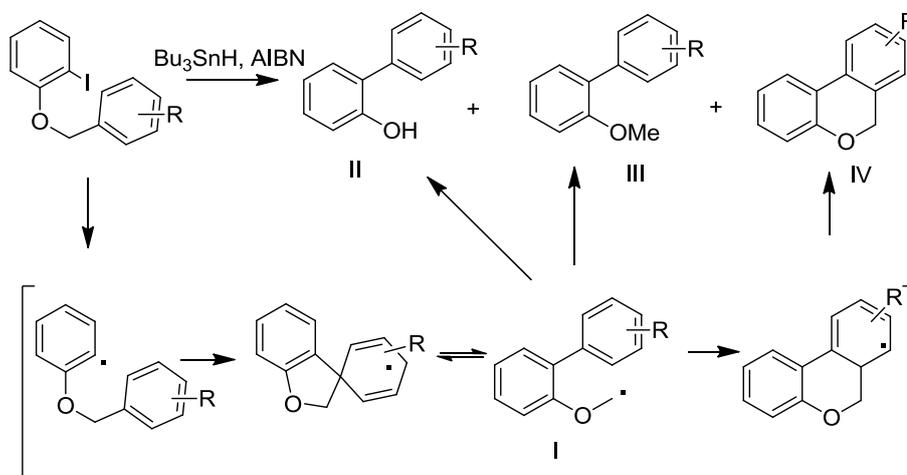
En todos los casos analizados el producto de [1,6] *ipso*-sustitución se obtiene como producto mayoritario observándose solamente trazas del derivado cíclico **IV**. Este resultado ha sido ampliamente corroborado mediante estudios mecanocuánticos realizados sobre los intermedios radicálicos **II**, **III** y **V**.

Renaud y colaboradores<sup>41</sup> han preparado los biarilos tipo **V** mediante una 1,6-*ipso*-sustitución de bencilamidas (esquema 2.2.7). El mecanismo propuesto por los autores se representa en el esquema 2.2.7, donde el radical **II** formado al partir del producto de partida **I** en presencia de  $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$  a través de *ipso*-sustitución y posterior apertura de ciclo da lugar al radical amidometilo **IV**, que finalmente evoluciona para dar lugar al producto final **V**.



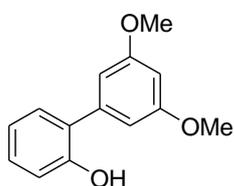
Esquema 2.2.7

Métodos similares a los anteriores se han encontrado en bibliografía utilizando yodoariléteres de bencilo (esquema 2.2.8).<sup>42</sup>



Esquema 2.2.8

El mecanismo propuesto para esta reacción está recogido en el esquema 2.2.8. Como se puede observar se obtienen mezclas de los productos **II**, **III**, y **IV**, siendo, generalmente, mayor la proporción de los productos biarilados **II** y **III**. Este método se ha utilizado para sintetizar la Isoaucuparina, producto natural encontrado en la corteza de *Sorbus aucuparia* (figura 2.2.1).

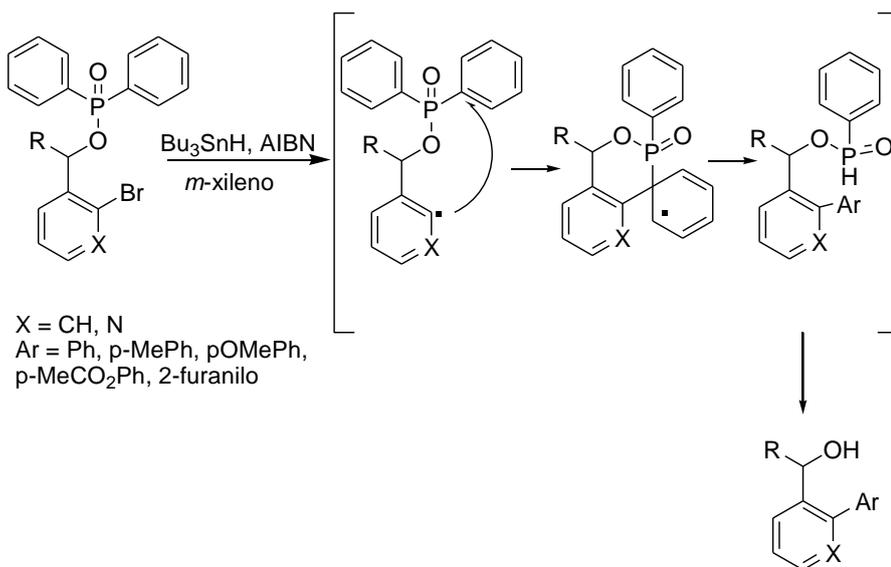


*Isoaucuparina*

Figura 2.2.1

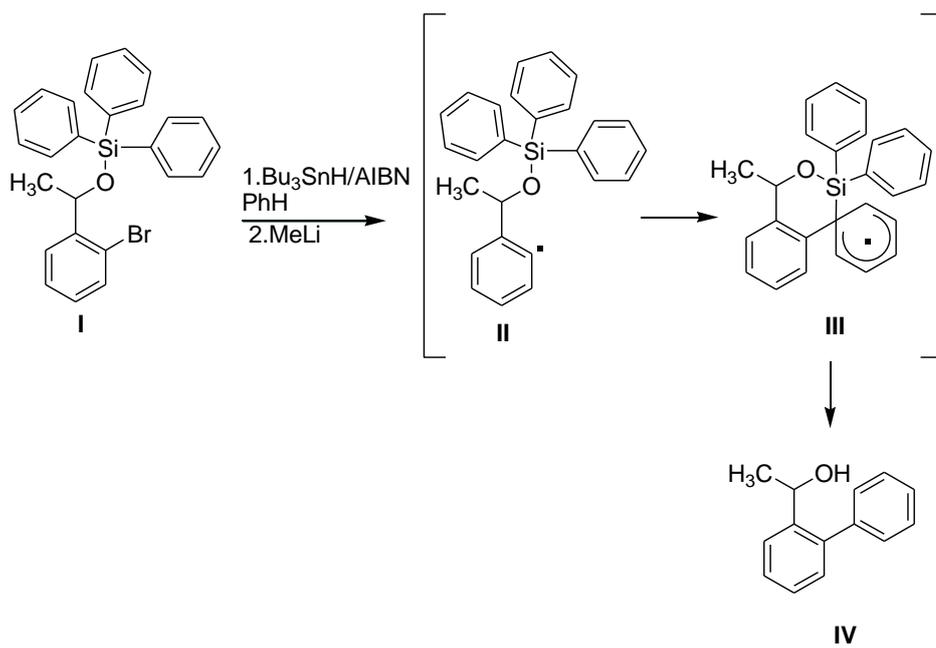
Entre las reacciones de *ipso*-sustitución cabe mencionar las de migración de arilo entre carbono y fósforo o silicio.

Los trabajos realizados por Clive y Kang<sup>43</sup> sobre fosfinatos han permitido sintetizar biarilos y arilheterociclos a través un mecanismo de *ipso*-sustitución (esquema 2.2.9).



Esquema 2.2.9

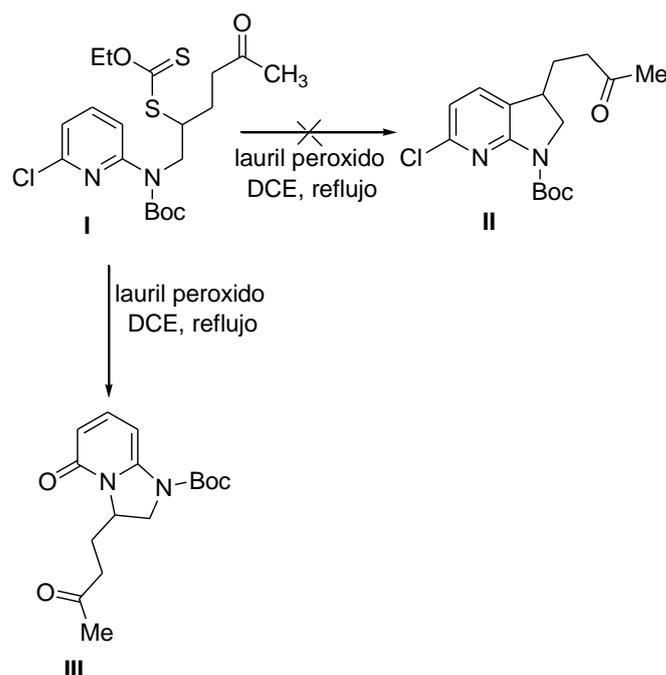
Un ejemplo muy interesante de migración de arilo entre C y Si aplicado a la síntesis de biarilos ha sido descrito por Studer.<sup>44</sup> En el esquema 2.2.10 aparece la transformación del derivado bromado **I** bajo condiciones radicalarias, seguida de desilación para generar el biarilo **IV**.



Esquema 2.2.10

### 2.2.2. Reacciones radicalarias sobre el nitrógeno de azinas

Las reacciones de ciclación radicalaria sobre el nitrógeno heterocíclico de azinas son raras. Los únicos precedentes han sido publicados por Zard y col.<sup>45</sup> que en un intento para obtener las azaindolininas **II** del esquema 2.2.11 a partir de los xantatos **I** obtuvo las dihidroimidazopiridonas **III**, por adición de un radical derivado de **I** sobre nitrógeno y posterior salida de cloro.



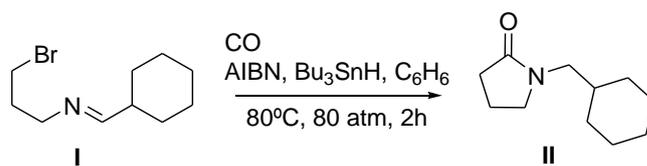
Esquema 2.2.11

El mismo proceso fue aplicado por el propio Zard a los derivados pirimidínicos.<sup>46</sup>

Aunque en general los precedentes sobre adiciones radicalarias a nitrógeno son escasos, sí son conocidas las adiciones de acil radicales al nitrógeno de iminas.

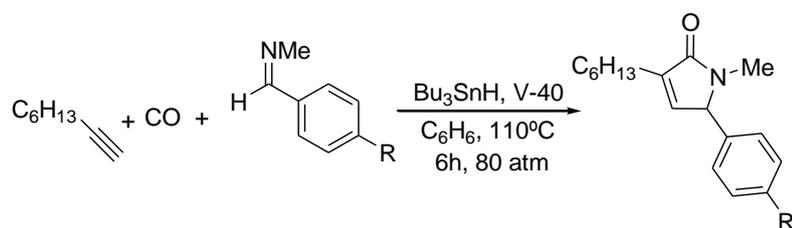
Así Komatsu y col.<sup>47</sup> han demostrado el carácter “*N*-filico” de los acilradicales generados a partir del derivado bromado **I** en presencia de

monóxido de carbono, AIBN e hidruro de tributilestaño, para proporcionar las pirrolidinonas **II** del esquema 2.2.12.



Esquema 2.2.12

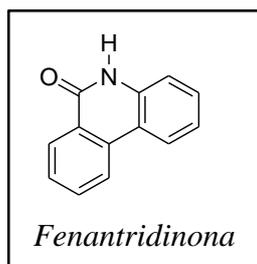
Este mismo proceso ha sido utilizado por Ryu y col.<sup>48</sup> en procesos de cicloadición [2+2+1] entre acetilenos, amidinas y CO en la preparación de lactamas insaturadas (esquema 2.2.13).



Esquema 2.2.13

### 2.2.3. Preparación de fenantridinonas y benzonaftridinonas

Las fenantridinonas son núcleos nitrogenados que aparecen ampliamente representados en productos naturales,<sup>49</sup> particularmente en los alcaloides de la familia *Amaryllidaceae* (figura 2.2.2) y en productos con actividad farmacológica, tales como inhibidores de poli-ADP- ribosa polimerasa (PARP).<sup>50</sup>



*Alcaloides de la familia Amaryllidaceae:*

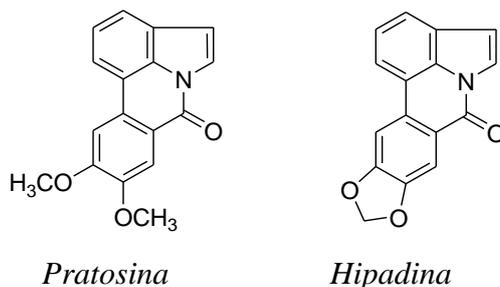


Figura 2.2.2

Asimismo, las benzonaftridinonas objeto de nuestro estudio, tales como las representadas en la figura 2.2.3, pueden considerarse aza-análogos de las correspondientes fenantridinonas, poseyendo un nitrógeno adicional en uno de los anillos carbocíclicos.

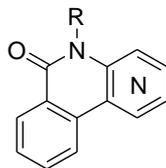
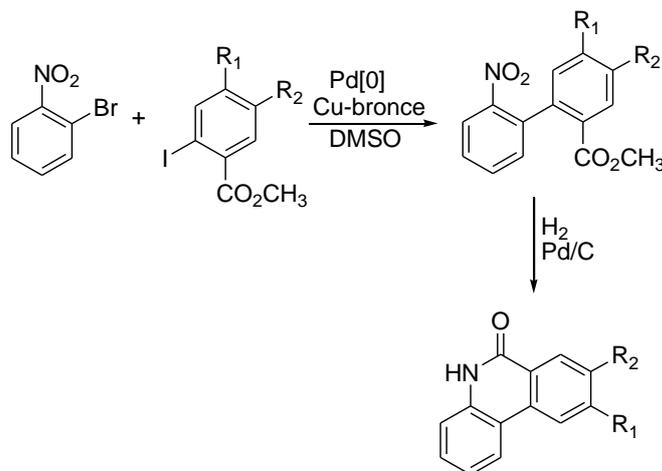


Figura 2.2.3

En la literatura se recogen muchos ejemplos de síntesis de fenantridinonas, que pudieran ser aplicables a la preparación de benzonaftiridinonas y que pueden clasificarse en:

**a) Ciclaciones intramoleculares de nitrocarbonil-bifenilos y subsiguiente lactamización**

Sydney<sup>51a</sup> ha comunicado la preparación de fenantridinonas mediante reacción de acoplamiento de Ullman mediada por paladio entre el 1-bromo-2-nitrobenzono y el 2-yodo-benzoato de metilo y subsiguiente ciclación en presencia de H<sub>2</sub> y paladio sobre carbono (esquema 2.2.14).



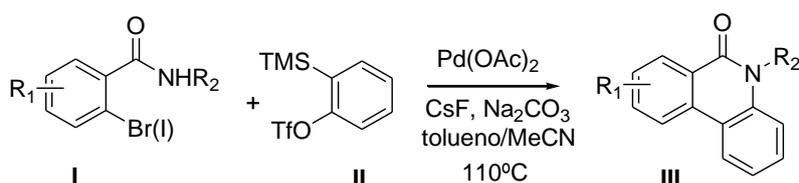
Esquema 2.2.14

De manera semejante Langer y col.<sup>51b</sup> han publicado la síntesis de fenantridinonas sustituidas mediante hidrogenación mediada por paladio

de nitrocarbonil-bifenilos preparados previamente por reacción de ciclocondensación [3+3] mediada por tetracloruro de titanio (TiCl<sub>4</sub>) entre 1,3-bis-(trimetilsililoxi)-1,3-butadienos y 1-aryl-1-sililoxi-1-en-3-onas nitro sustituidas.

### b) Anulación intermolecular catalizada por metales

Recientemente Larock y sus col.<sup>52a</sup> han desarrollado un método para la obtención de derivados de fenantridinonas mediante anulación intermolecular mediada por paladio entre las *o*-halobenzamidas **I** y el bencino generado a partir del silil triflato **II** (esquema 2.2.15).



Esquema 2.2.15

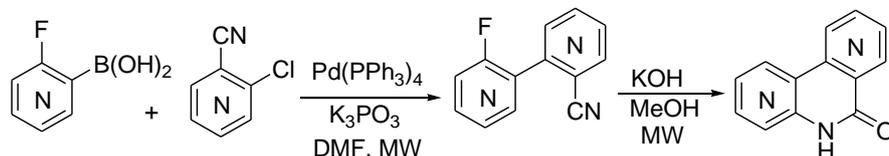
Esta metodología permite la construcción del núcleo de fenantridinona en un único paso de reacción mediante la formación simultánea de los enlaces C-N y C-C.

Resultados semejantes han sido obtenidos por Liang y col.<sup>52b</sup> que han llevado a cabo la síntesis de fenantridinonas mediante reacción de anulación mediada por paladio entre bencinos y *N*-(2-halofenil)formamidas *N*-sustituidas.

### c) Anulación intramolecular mediante acoplamiento de Suzuki y posterior cierre aniónico

Rault<sup>53a</sup> ha descrito la síntesis de fenantridinonas mediante reacción de acoplamiento de Suzuki entre el ácido 2-fluorofenilborónico y distintos *o*-clorocianobencenos, y subsiguiente cierre de anillo en medio básico, trabajando para ambos procesos bajo irradiación por microondas (esquema 2.2.16). El método ha sido expandido a la síntesis de

benzofliridinonas y piridofliridinonas utilizando los adecuados sustratos de partida.

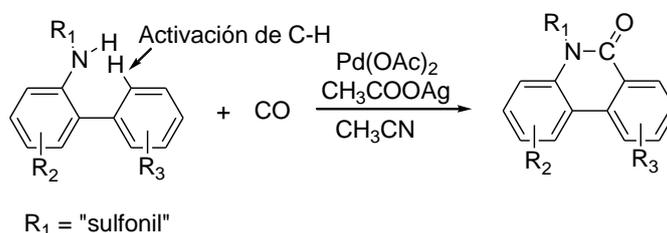


Esquema 2.2.16

De manera parecida Goodstal y col.<sup>53b</sup> han descrito la síntesis de 5*H*-6-benzofliridinonas mediante reacción de acoplamiento de Suzuki entre la 2-amino-3-iodo-4-cloropiridina y el ácido 2-etoxicarbonilfenil borónico.

#### d) Aminocarbonilación C(sp<sup>2</sup>)-H de *o*-arilanilinas

Recientemente Chuang y col.<sup>54</sup> han comunicado la síntesis de derivados bioactivos de fenantridinonas mediante carbonilación oxidativa mediada por paladio de *N*-sulfonil-2-aminobiarilos (esquema 2.2.17).

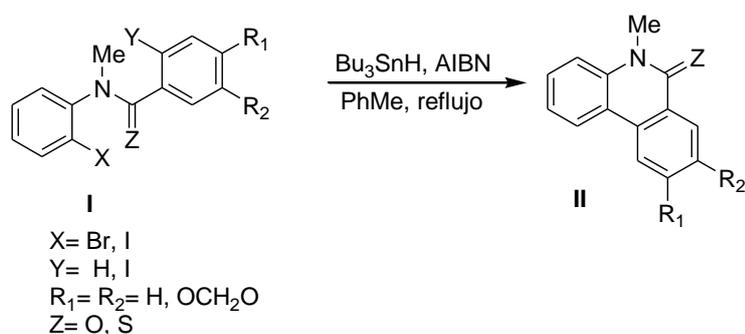


Esquema 2.2.17

La reacción implica la activación del enlace C-H señalado en el esquema 2.2.17 y la formación simultánea de un enlace C-C y otro C-N, utilizando condiciones más suaves de las convencionales, evitando el empleo de TFA u otros ácidos.

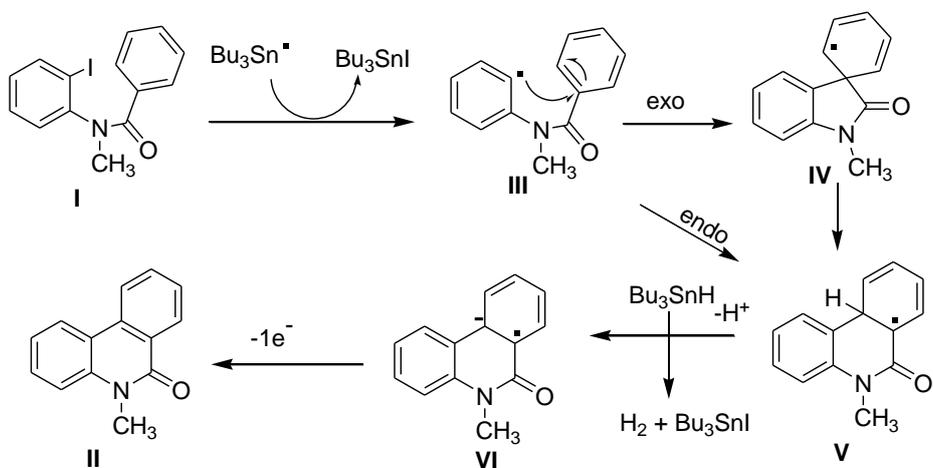
e) Ciclaciones radicalarias intramoleculares

Bowman y col.<sup>55</sup> han sido los primeros investigadores en describir la preparación de fenantridinonas y sus análogos mediante reacciones radicalarias intramoleculares utilizando AIBN como iniciador y Bu<sub>3</sub>SnH como mediador radicalario (esquema 2.2.18).



Esquema 2.2.18

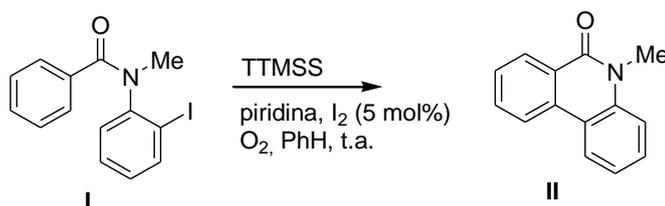
El mecanismo propuesto por los autores está recogido en el esquema 2.2.19.



Esquema 2.2.19

La abstracción del halógeno por parte del mediador radicalario llevaría a la formación del radical arílico **III**, que podría proporcionar el intermedio espirocíclico **IV** (fácilmente convertible en el intermedio más estable **V**) mediante una ciclación de tipo *exo*, o bien podría formar directamente el intermedio **V** mediante una ciclación de tipo *endo*. Después de la abstracción de un protón de **V** se formaría el anión radical **VI** que por transferencia de un electrón al producto de partida **I** formaría finalmente el compuesto **II**.

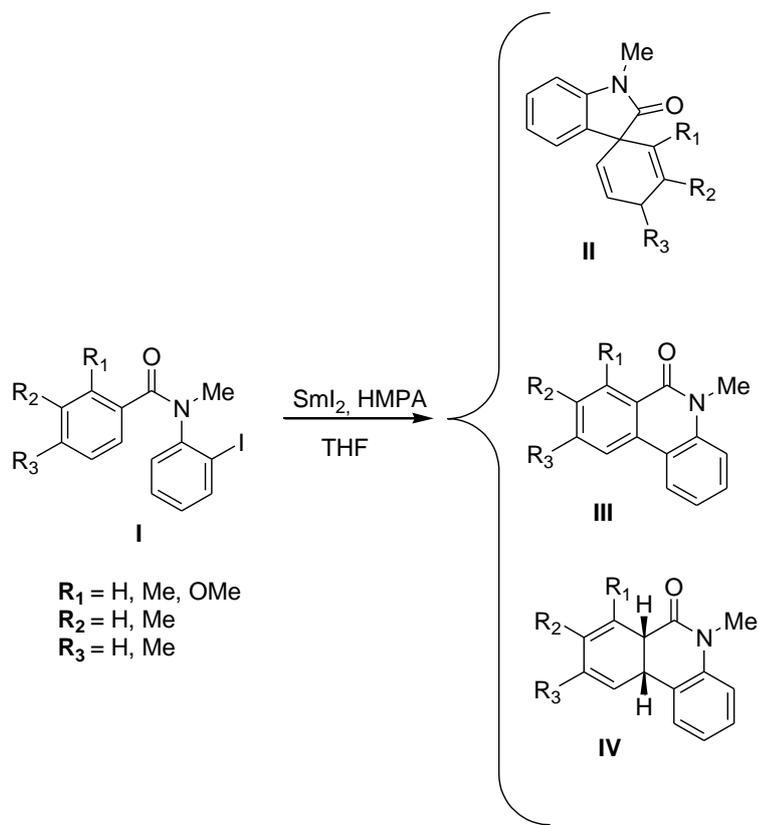
Curran y sus colaboradores<sup>25</sup> han publicado la síntesis del producto **II** del esquema 2.2.20 a partir del correspondiente yododerivado **I** mediante una reacción radicalaria intramolecular utilizando TTMSS, I<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> a temperatura ambiente.



Esquema 2.2.20

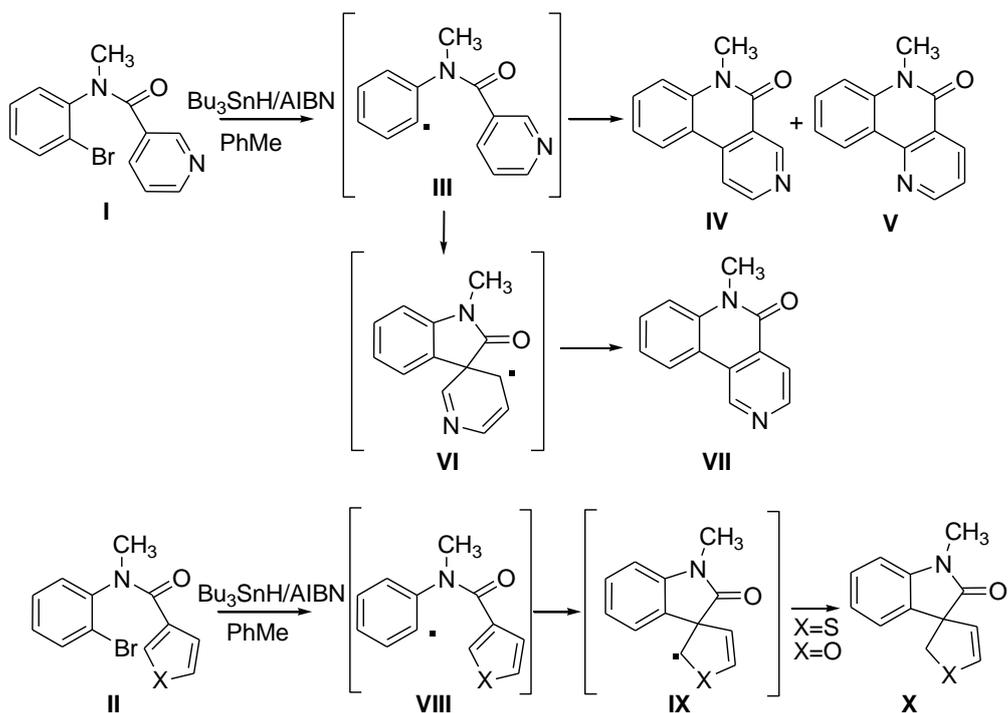
En esta reacción el O<sub>2</sub> actúa como iniciador radicalario y también como oxidante del correspondiente intermedio radicalico ciclohexadienílico.

Tanaka<sup>56</sup> ha descrito por primera vez un ejemplo de ciclación tipo Pschorr mediada por samario. Dependiendo de la sustitución del núcleo aromático aceptor y de las condiciones de reacción se pueden obtener el producto espirocíclico **II**, el bifenilo **III** o el sustrato no aromatizado **IV** en diferentes porcentajes (esquema 2.2.21).



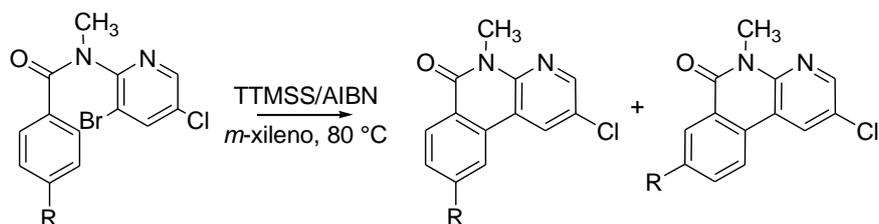
Esquema 2.2.21

Ganguly y col.<sup>57</sup> han comunicado la preparación de diferentes heterociclos por arilación radicalica intramolecular a partir de las amidas **I** y **II** (esquema 2.2.22). Cabe destacar que para los derivados de tiofeno y furano ( $\text{X} = \text{S, O}$ ) el intermedio espirociclico **IX** resulta más estable que **VI**, permitiendo así la obtención de compuestos espirociclicos de gran interés.



Esquema 2.2.22

En este contexto nuestro grupo de investigación ha publicado la síntesis de algunos ejemplos de benzonaftiridinonas isómeras por ciclación radicalica intramolecular de radicales piridilo sobre arilos utilizando AIBN y TTMSS (esquema 2.2.23).<sup>58</sup>



Esquema 2.2.23

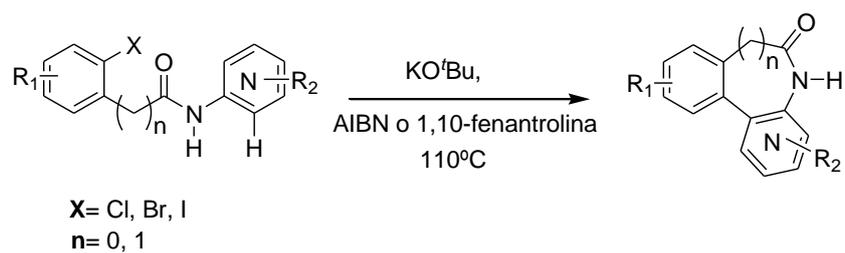
Recientemente Zhang y col.<sup>59</sup> han comunicado la síntesis de fenantridinonas mediante ciclación descarboxilativa de ácidos biaril-2-oxamícos utilizando persulfato de sodio como iniciador radicalario (esquema 2.2.24).



Esquema 2.2.24

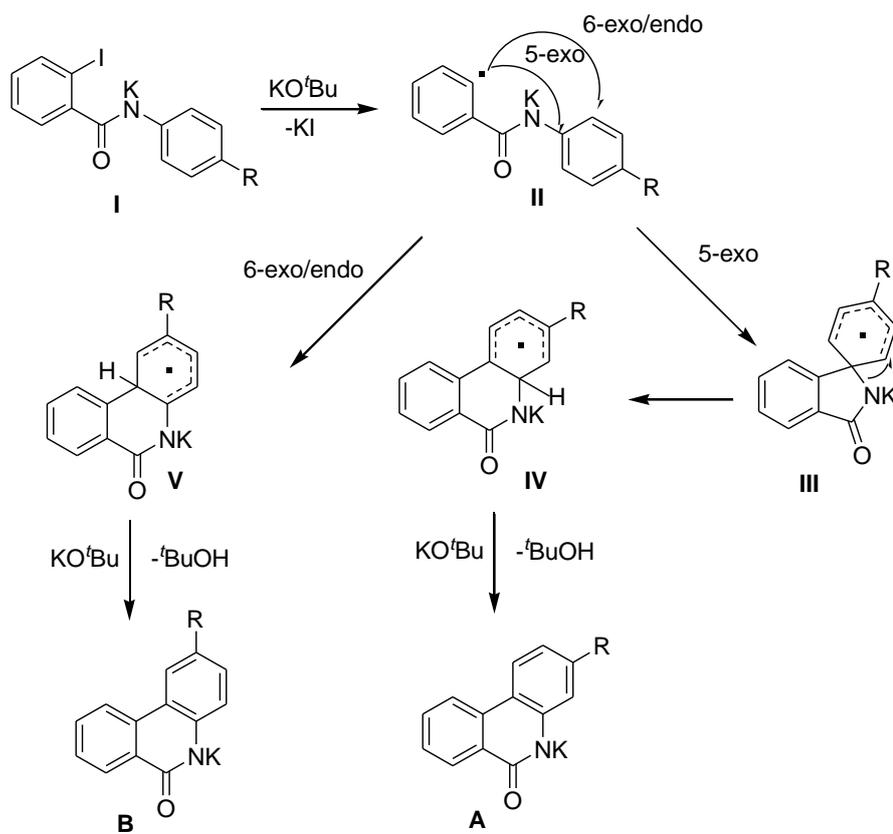
En trabajos recientes se ha demostrado que el *tert*-butoxido de potasio puede ser utilizado como iniciador radicalario en las reacciones de arilación radicalicas inter e intramoleculares.<sup>60</sup>

En este contexto Kumar y col.<sup>61a</sup> han comunicado la síntesis de derivados de fenantridinonas y dibenzoazepinonas a partir de 2-halobenzamidas utilizando *tert*-butoxido de potasio y una cantidad catalítica de 1,10-fenantrolina o AIBN (esquema 2.2.25).



Esquema 2.2.25

En el esquema 2.2.26 se detalla la propuesta de mecanismo sugerida por los autores.



Esquema 2.2.26

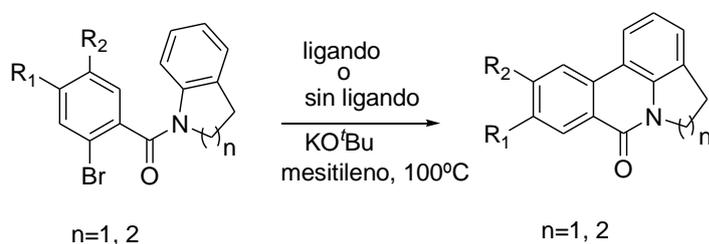
El primer paso consistiría en la deprotonación del N-H por parte del KO<sup>t</sup>Bu, que llevaría a la formación del intermedio I. En el paso siguiente el KO<sup>t</sup>Bu generaría el radical II dando inicio al proceso radicalario. El radical II parece estar estabilizado por el grupo amida y es preciso para que la ciclación se produzca.

El radical II podría atacar el anillo de anilina de manera 6 *exo/endo*-trig o 5 *exo*-trig formando los intermedio V y III respectivamente. Una expansión de anillo en el intermedio III podría proporcionar el radical hexadienilo IV mucho más estable. En el último paso, estos radicales transferirían un electrón al intermedio I generando los respectivos

productos **A** y **B**, KI y un nuevo radical **II** que podría seguir la cadena radicalaria liberándose el producto final.

La presencia del grupo N-H parece ser fundamental para la conversión completa del sustrato en el producto final de acoplamiento C-C. Efectivamente al realizar el experimento utilizando la 2-yodo-*N*-metil-*N*-fenilbenzamida como sustrato, los autores han observado una disminución en los rendimientos de reacción debido a la falta del protón N-H.

De manera semejante Bisai y col.<sup>61b,c</sup> han llevado a cabo la síntesis de alcaloides de la familia de *Amaryllidaceae* mediante sustitución aromática homolítica intramolecular de radicales arílicos en presencia de *tetr*t-butoxido de potasio (esquema 2.2.27).



Esquema 2.2.27

Los autores realizaron diferentes ensayos observando que la ciclación radicalaria puede tener lugar en presencia de ligandos, tales como la 1,10-fenantrolina y la dimetiletilendiamina, o bien en ausencia de ligandos proporcionando las fenantridinonas deseadas con rendimientos comparables.

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

Se suele definir a los iluros como compuestos en los que un átomo con carga positiva, de los grupos 15 ó 16 (Va o VIa, respectivamente) del sistema periódico, se une a un átomo X que posee un par de electrones no enlazantes.<sup>62</sup> Según Ollis y col.<sup>63</sup> podemos diferenciar entre *N*-iluros (donde X = CR) y *N*-aminidas (donde X = N), cuyas estructuras se encuentran representadas en la figura 2.3.1.

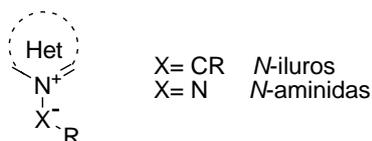


Figura 2.3.1

Las *N*-aminidas habían sido ampliamente estudiadas cuando se encuentran estabilizadas por grupos electroattractores. Sin embargo, existían pocos antecedentes sobre el comportamiento de iluros estabilizados por sistemas heteroarómicos, concretamente sobre el comportamiento de las *N*-heteroarilaminidas de piridinio (figura 2.3.2). Este hecho motivó un gran interés en nuestro grupo de trabajo, que decidió desarrollar diversos procesos de síntesis, así como una investigación exhaustiva de su reactividad.

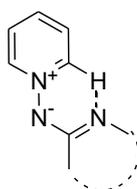


Figura 2.3.2

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

Existen varios métodos para preparar *N*-aminidas de azinio sustituidas o no sustituidas en el nitrógeno exocíclico. Algunos de estos procedimientos descritos trascurren a través de la obtención previa de las sales de azinio, obtenidas éstas a partir de sales de pirilio o sales de Zincke. El tratamiento básico de las sales de azinio conduce a la obtención de las *N*-aminidas de azinio (“*síntesis indirecta*”). Sin embargo, otros procedimientos dan lugar directamente, en un solo paso de reacción, a la *N*-aminida en cuestión (“*síntesis directa*”). Así pues, para su preparación, caben destacar los siguientes procesos, que poseen un amplio rango de aplicabilidad:

#### 1. Síntesis indirecta:

a) A través de sales de pirilio

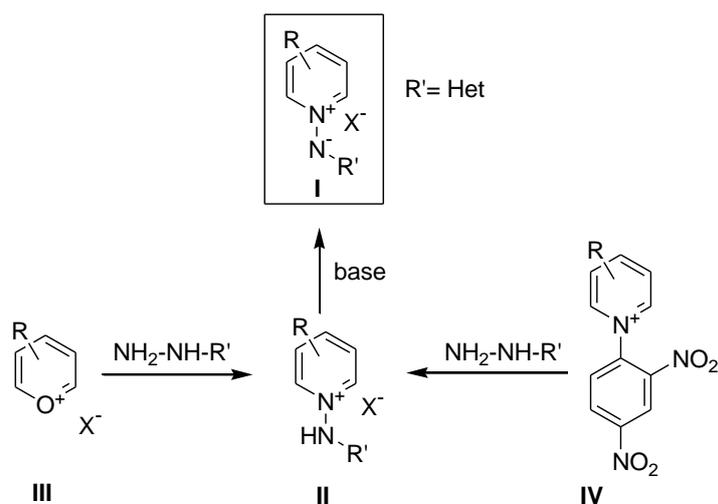
b) A través de sales de Zincke

#### 2. Síntesis directa:

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

#### Síntesis indirecta

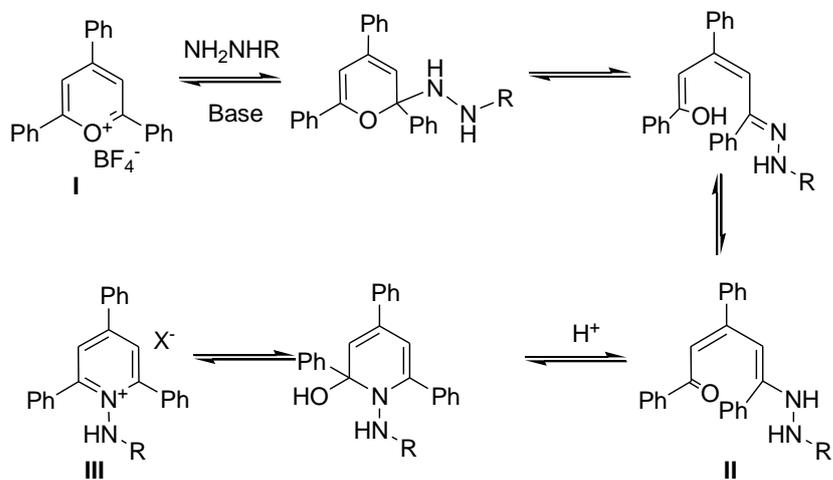
Las sales de *N*-aminoazinio **II** representadas en el esquema 2.3.1 son accesibles a partir de sales de pirilio **III** o bien de sales de Zincke **IV**. Ambos procesos trascurren a través de lo que se denomina abreviadamente un mecanismo ANRORC (Addition of Nucleophile, Ring Opening, Ring Closure).<sup>64</sup> Como se ha mencionado las sales así generadas conducen a la *N*-aminida de piridio **I** mediante un tratamiento básico.



Esquema 2.3.1

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

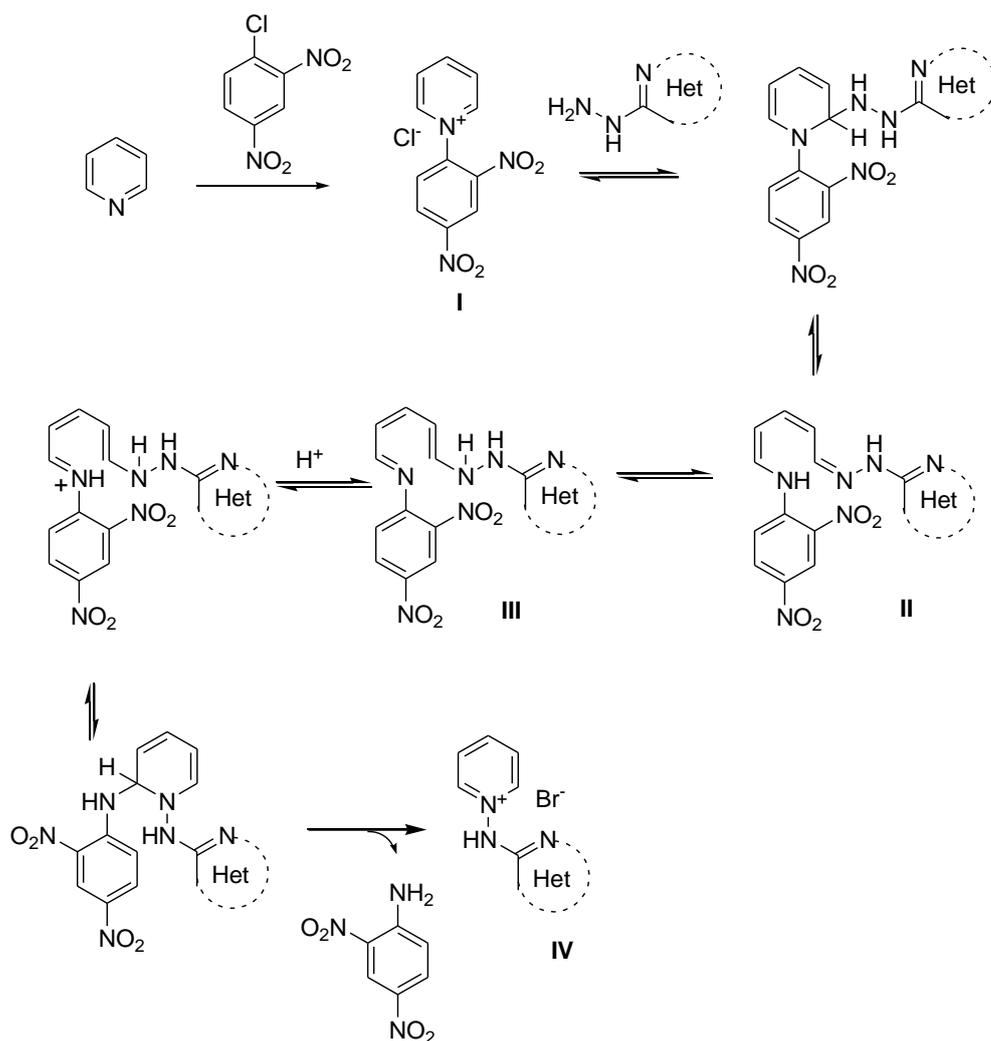
En 1970, Katritzky<sup>65</sup> describió esta reacción a partir de la sal de 2,4,6-trifenilpirilio I (esquema 2.3.2). El ataque nucleofílico al carbono α del pirilio por la hidrazina adecuada, seguida de la apertura del anillo, proporciona II. Este intermedio cicla lentamente, mediante catálisis ácida, para dar lugar a la sal de piridinio III.



Esquema 2.3.2

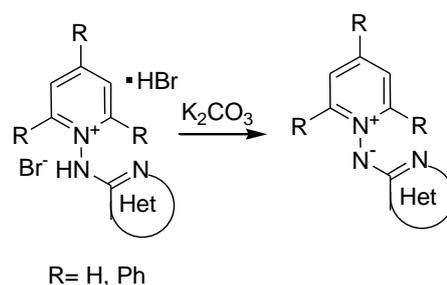
### **b) Obtención a través de las sales de Zincke**

El primer paso de la reacción es una adición nucleofílica de la heteroarilhidrazina a la posición  $\alpha$  del anillo de piridinio de la sal de Zincke **I** del esquema 2.3.3, previamente sintetizada por reacción entre la piridina y el cloro-2,4-dinitrobenceno en acetona a reflujo.<sup>66</sup> A continuación, el intermedio sufre una apertura para proporcionar las hidrazonas, en equilibrio, **II** y **III**. Por último, la protonación en medio ácido favorece el proceso de ciclación intramolecular generándose la sal **IV**.<sup>67</sup> En el esquema 2.3.3 se encuentra detallado el proceso descrito.



Esquema 2.3.3

Como ya hemos comentado, en ambos casos, las *N*-aminadas se obtienen por tratamiento básico de las sales con carbonato potásico a temperatura ambiente (esquema 2.3.4).

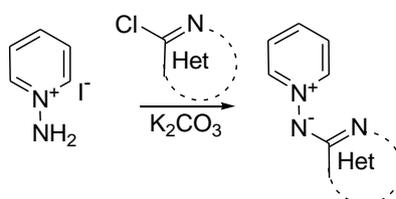


Esquema 2.3.4

### Síntesis directa

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

Con los métodos anteriormente descritos, se consigue acceder a una serie reducida de *N*-aminidas de piridinio. Basándose en los estudios efectuados por Banks<sup>68</sup> sobre la síntesis de *N*-heteroarilaminidas de azinio utilizando 4-fluoropiridinas, nuestro grupo ha sintetizado un gran número de *N*-heteroarilaminidas de piridinio por tratamiento en medio básico de yoduro *N*-aminopiridinio con haloazinas comerciales (esquema 2.3.5),<sup>69</sup> siendo, como cabría esperar, las más reactivas las que poseen una mayor deficiencia electrónica.



Esquema 2.3.5

Recientemente, nuestro propio grupo de investigación ha comunicado la obtención de numerosas *N*-heteroarilaminidas de piridinio a partir del yoduro de *N*-aminopiridinio por reacciones de acoplamiento mediadas por paladio,<sup>70</sup> describiéndose además la síntesis de diferentes aminidas en agua y por calentamiento con microondas.<sup>70</sup>

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

La reactividad de este tipo de compuestos viene determinada por sus características electrónicas y estructurales. Las *N*-heteroarilaminidas de piridinio poseen dos subestructuras de características electrónicas opuestas, una  $\pi$ -deficiente y otra  $\pi$ -excedente, unidas mediante un enlace N-N fácilmente reducible. Asimismo, existe un puente de hidrógeno intramolecular en disolución entre el carbono de la posición  $\alpha$  del anillo de piridinio y el nitrógeno de la azina (figura 2.3.3).<sup>67</sup>

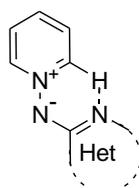
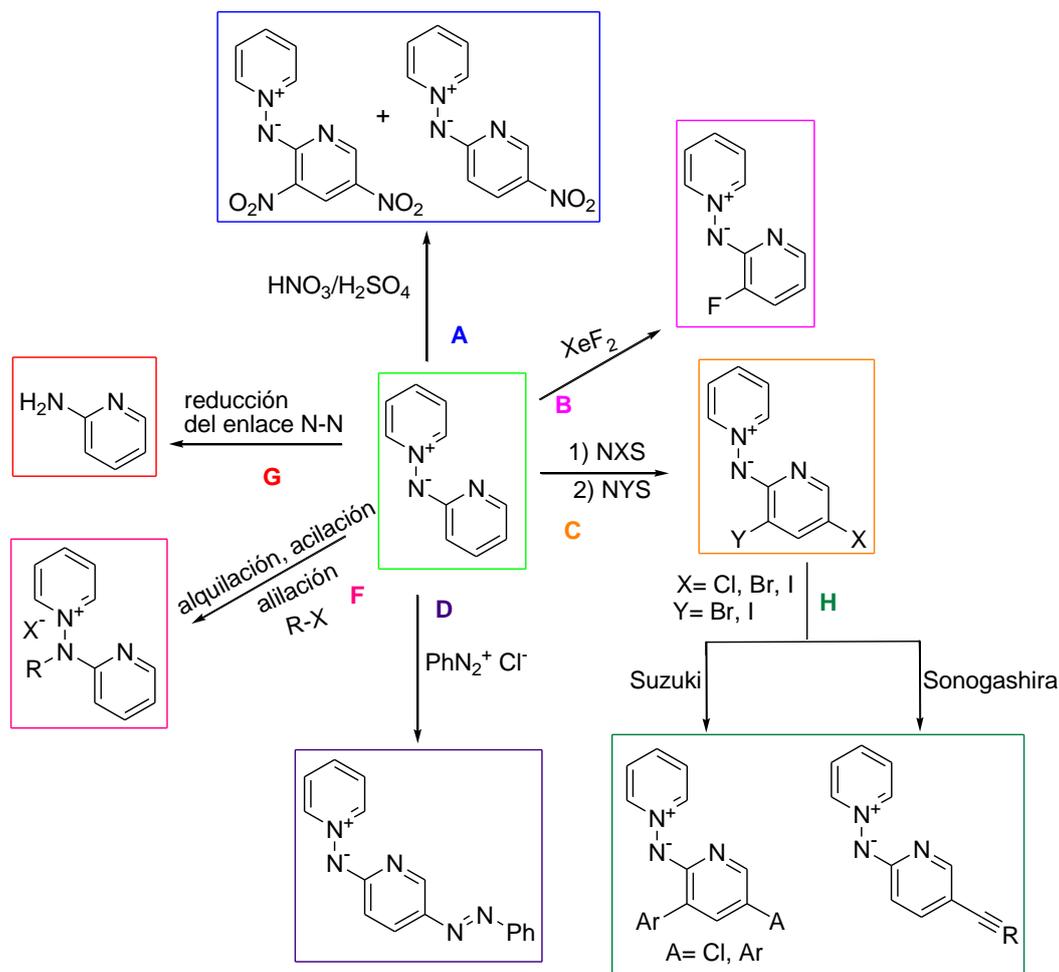


Figura 2.3.3

Como se ha representado en la figura 2.3.4 sus reacciones más características pueden agruparse en:

- a) Reacciones frente a electrófilos
- b) Reacciones de reducción del enlace N-N
- c) Reacciones de acoplamiento catalizadas por metales



**Figura 2.3.4.** Reactividad de las *N*-aminidas de piridinio. **A.** Nitración; **B.** Fluoración; **C.** Otras halogenaciones; **D.** Adición de sales de diazonio; **F.** Reacciones de alquilación, acilación y alilación; **G.** Reducción del enlace *N-N*; **H.** Reacciones de acoplamiento mediado por metales.

### a) Reacciones frente a electrófilos

Las características electrónicas y estructurales de las *N*-aminidas determinan la reactividad frente a electrófilos en dos sentidos:

1) sustituciones en el nitrógeno exocíclico y 2) incorporación de electrófilos a las posiciones más ricas en carga del anillo de azina.

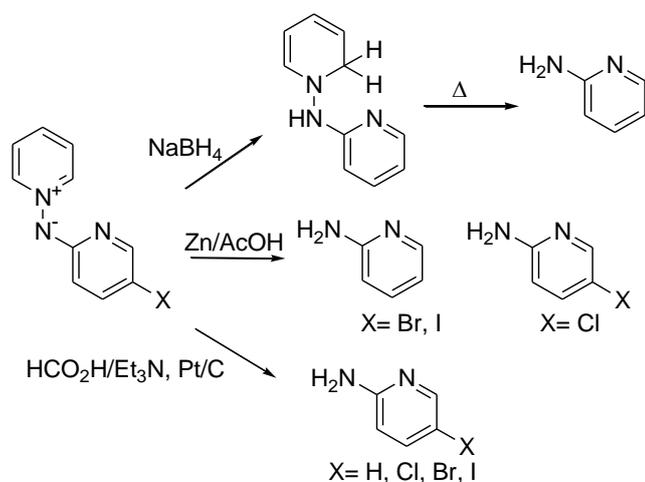
Cuando se llevan a cabo reacciones de alquilación,<sup>71</sup> acilación<sup>58</sup> o alilación<sup>72</sup> en medio no prótico, éstas tienen lugar en el nitrógeno exocíclico, debido al bloqueo ejercido por el enlace de hidrogeno intramolecular anteriormente mencionado.

Por otro lado, electrófilos no carbonados reaccionan con las posiciones más ricas en carga del anillo de azina (3' y 5'), siendo preferente la incorporación en la posición 5'. De esta manera, se han estudiado electrófilos como el ión  $^+NO_2$ ,<sup>67</sup> sales de diazonio<sup>73a</sup> y derivados halogenados.<sup>73b</sup>

Sin embargo, la incorporación de flúor utilizando  $XeF_2$  tiene lugar en la posición 3' posiblemente debido a la complejación del reactivo de partida con la aminida.<sup>74</sup>

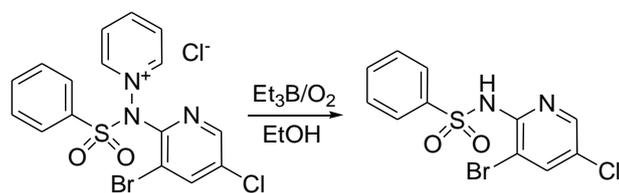
#### **b) Reducción del enlace N-N**

En este contexto nuestro grupo de investigación ha ensayado diferentes agentes reductores para lograr la rotura del enlace N-N. La elección del método viene determinada por las características del producto de partida así como por el producto final buscado. La utilización del  $NaBH_4$  conlleva la reducción parcial del anillo de piridinio.<sup>75</sup> Generalmente, este método proporciona el producto de reducción N-N al someter a la correspondiente dihidropiridina a un proceso de pirólisis. El sistema metal-ácido clásico  $Zn/CH_3COOH$  reduce el enlace N-N, provocando sin embargo hidrogenolisis en aquellas aminidas que contienen yodo o bromo.<sup>76</sup> Por último, el empleo de un sistema generador de hidrógeno,  $HCOOH/Et_3N$  en presencia de un catalizador de platino soportado sobre carbón<sup>77</sup> permite acceder a las aminoazinas manteniendo, en general, intactos los halógenos (esquema 2.3.6).<sup>76</sup>



Esquema 2.3.6

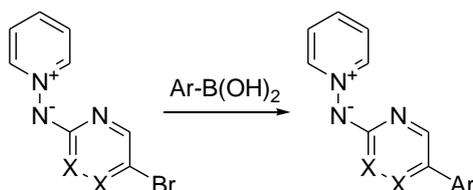
En trabajos más recientes,<sup>38</sup> también se ha demostrado que el sistema  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$  permite la reducción de sales de aminopiridinio con grupos especialmente sensibles a la reducción, como los grupos aminosulfonilos o nitro, posibilitando la síntesis de las correspondientes sulfonilaminopiridinas (esquema 2.3.7).



Esquema 2.3.7

### c) Reacciones de acoplamiento de Suzuki y de Sonogashira

Nuestro grupo ha conseguido llevar a cabo con buenos rendimientos reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio de diferentes ácidos borónicos sobre *N*-bromoheteroarilaminidas de piridinio (esquema 2.3.8).<sup>78</sup>



Esquema 2.3.8

Se ha observado selectividad sobre la posición 3' de la *N*-(3',5'-dibromopirazinil)aminida de piridinio. Dicha selectividad parece ser debida a la formación preferente de un intermedio similar al que muestra la figura 2.3.5.<sup>79</sup>

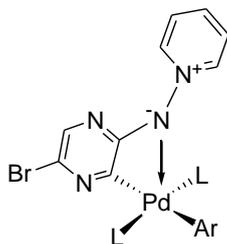
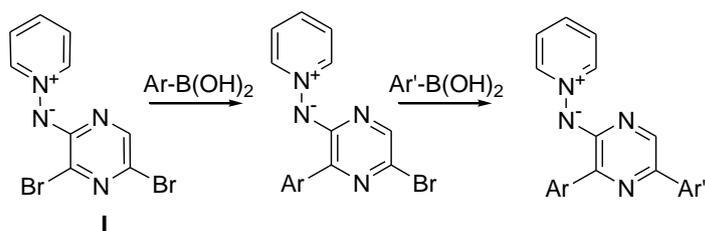


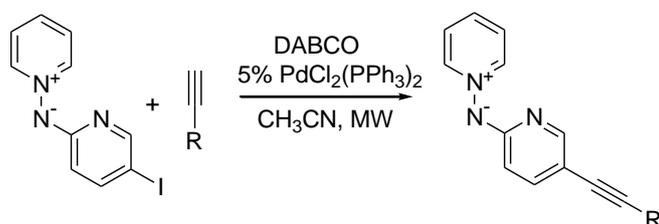
Figura 2.3.5

La adición de dos equivalentes sucesivos de distintos ácidos borónicos ha permitido acceder a aminidas 3',5' diferentemente diariladas (esquema 2.3.9).<sup>79b, 80</sup>



Esquema 2.3.9

Recientemente en nuestro grupo de investigación se han llevado a cabo reacciones de acoplamiento de Sonogashira sobre la *N*-(5-yodopiridin-2-il) aminada de piridinio mediante la utilización de irradiación por microondas (esquema 2.3.10).<sup>81</sup>



Esquema 2.3.10



### *3. Discusión de resultados*



### 3.1. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE ACILAZINIO Y DE LAS 6-NAFTIRIDINONAS

Como se ha detallado en el apartado 2.2, los sistemas bisheterocíclicos figuran en una amplia gama de moléculas bioactivas y de productos naturales.<sup>82</sup>

En la figura 3.1.1 aparecen representados algunos ejemplos de bisazinas con interesantes propiedades farmacológicas.

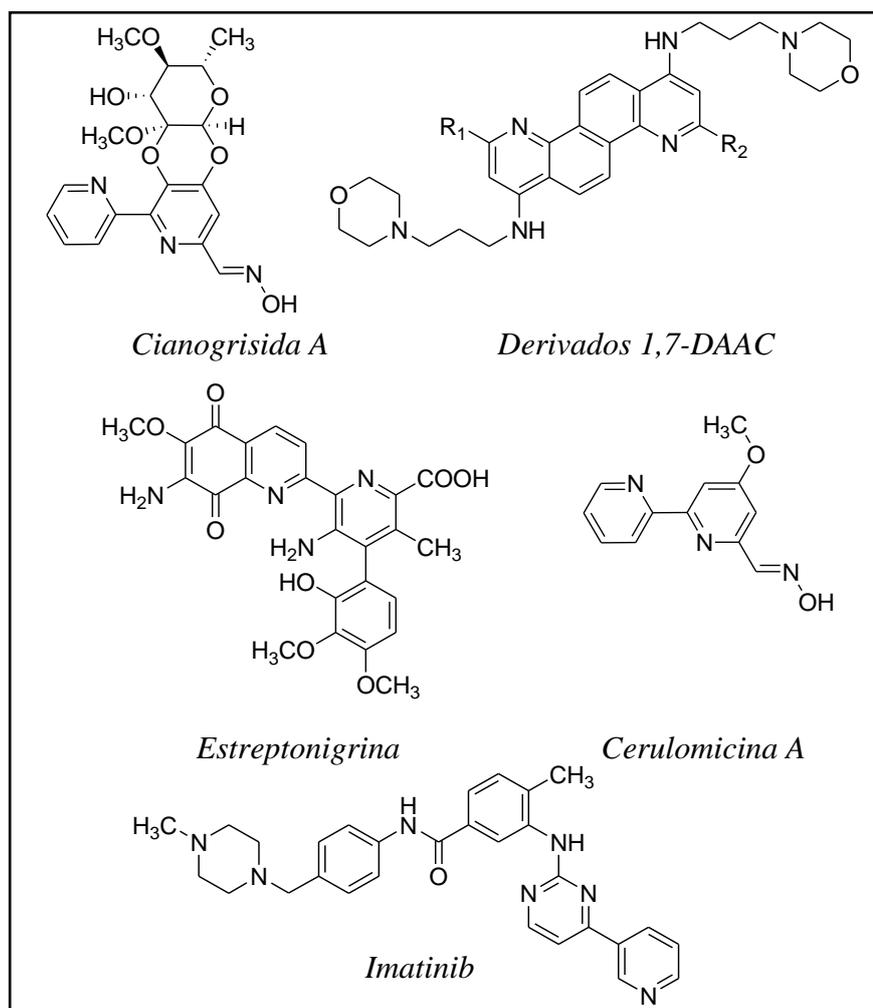
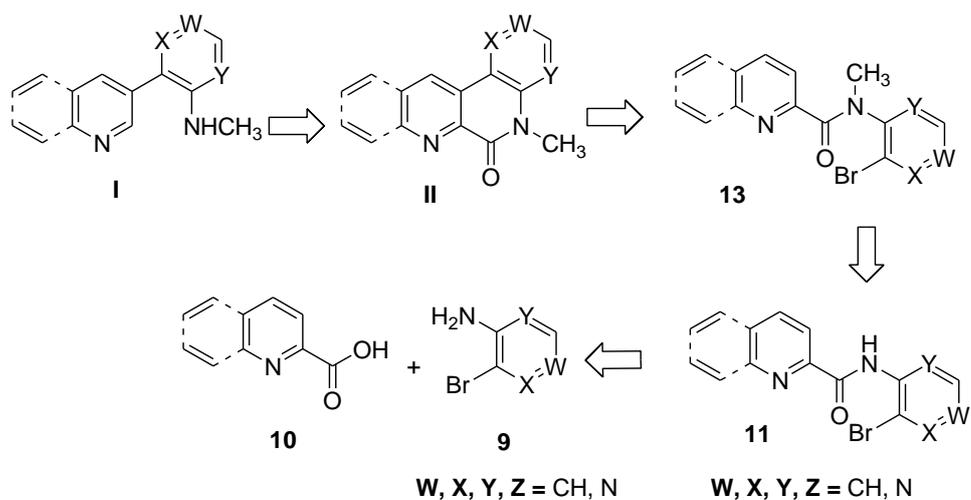


Figura 3.1.1

Así por ejemplo, el Imatinib<sup>82a</sup> es un inhibidor selectivo de la tirosina kinasa Bcr-Abl utilizado en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, lanzado al mercado por Novartis. La Cerulomicina A<sup>82b,c</sup> (alcaloide de la familia de las cerulomicinas, aislado de *Streptomyces caeruleus*) y la Cianogrisida A<sup>82d</sup> (alcaloide de la familia de las cianogrisidas, aislado del actinomicete marino *Actinoalloteichus cyanogriseus*) son ambos productos naturales con una amplia gama de acciones farmacológicas. Aparecen también representados el antibiótico antitumoral Estreptonigrina<sup>82e</sup> (aislado de *Streptomyces flocculus*) y los derivados 1,7-DAAC,<sup>82f</sup> que han demostrado su actividad como inhibidores del filovirus del Ébola, un RNA virus causante de fiebre hemorrágica severa, con una mortalidad superior al 90%.

La síntesis de sistemas bisheterocíclicos mediante reacciones de acoplamiento mediadas por metales, ha sido sin duda la ruta más explotada hasta ahora. Sin embargo, como se ha comentado en el apartado 2.2 de los antecedentes, el empleo de metales de transición en química médica conlleva numerosos inconvenientes. Así pues, teniendo en cuenta nuestros trabajos anteriores<sup>20,83</sup> nos planteamos la preparación de bisazinas mediante ciclación radicalaria intramolecular de amidas como un método alternativo a las “tradicional” reacciones de acoplamiento mediado por metales.

La primera aproximación con la que pensamos poder acceder a núcleos bisheterocíclicos por vía radicalaria aparece reflejada en el esquema 3.1.1.

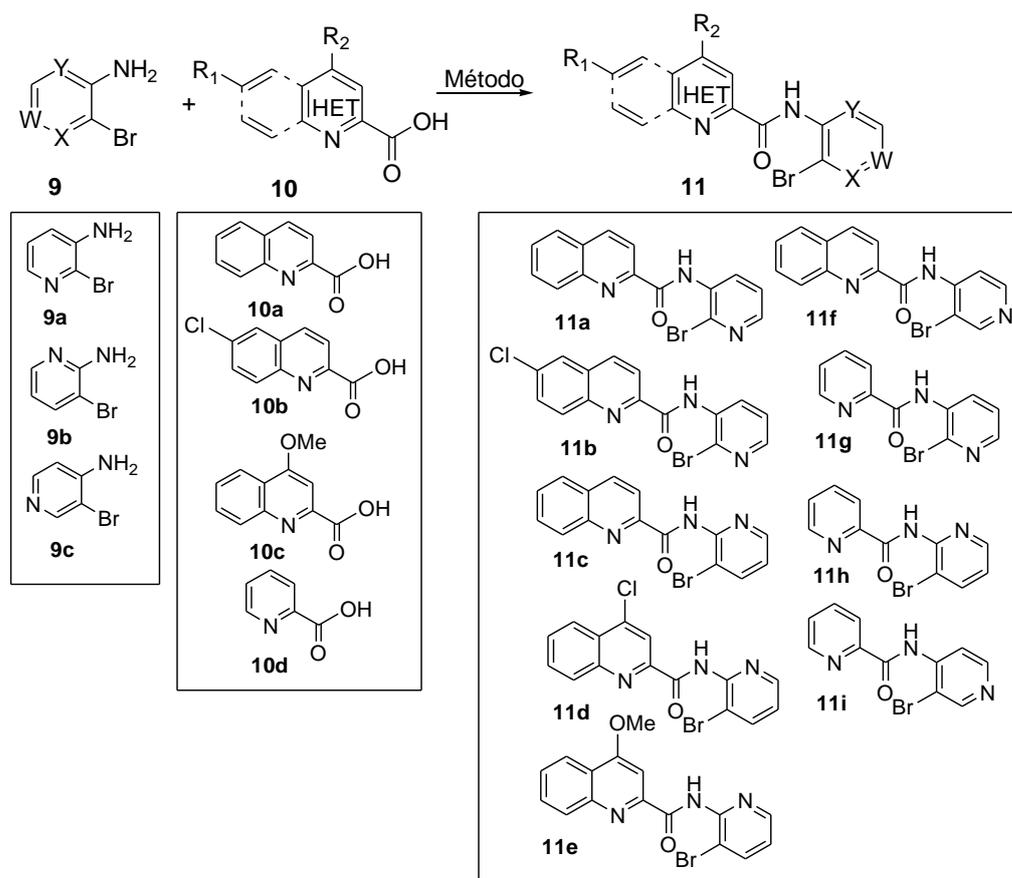


Esquema 3.1.1

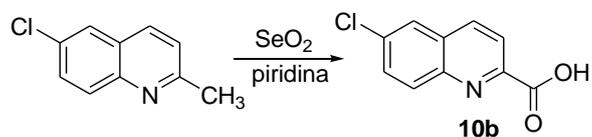
La obtención de los compuestos **I** podría tener lugar por hidrólisis y descarboxilación<sup>84</sup> de las amidas **II**, que a su vez se prepararían a partir de las amidas **13** mediante un proceso radicalario intramolecular. Éstas podrían obtenerse a través de las amidas **11**, a partir de las bromoaminopiridinas **9** y los correspondientes ácidos carboxílicos **10**.

### 3.1.1. Preparación de las amidas de partida **11**

Las amidas de partida **11** se prepararon a partir de las bromoaminopiridinas comerciales **9** y de los ácidos carboxílicos **10** siguiendo los métodos tradicionales descritos en la literatura (esquema 3.1.2).<sup>85</sup>



El ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico **10b**, comercialmente no disponible, se sintetizó por oxidación de la 6-cloro-2-metilquinolina con dióxido de selenio ( $\text{SeO}_2$ ) (esquema 3.1.3).<sup>86</sup>



En la tabla 3.1.1 se recogen los resultados obtenidos para la reacción de formación de las amidas **11a-i**

Tabla 3.1.1. Preparación de las amidas **11a-i**

Entrada	<b>9</b>	<b>10</b>	Método	<b>11</b>	Het	X	Y	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	%
<b>1</b>	<b>9a</b>	<b>10a</b>	A	<b>11<sup>a</sup></b>	Q	N	CH	CH	H	H	91
<b>2</b>	<b>9a</b>	<b>10b</b>	B	<b>11b</b>	Q	N	CH	CH	Cl	H	67
<b>3</b>	<b>9b</b>	<b>10a</b>	B	<b>11c</b>	Q	CH	N	CH	H	H	60
<b>4</b>	<b>9b</b>	<b>10c</b>	B	<b>11d</b>	Q	CH	N	CH	H	Cl	75
<b>5</b>	<b>9b</b>	<b>10c</b>	B	<b>11e</b>	Q	CH	N	CH	H	OCH <sub>3</sub>	71
<b>6</b>	<b>9c</b>	<b>10a</b>	A	<b>11f</b>	Q	CH	CH	N	H	H	78
<b>7</b>	<b>9a</b>	<b>10d</b>	A	<b>11g</b>	P	N	CH	CH	-	-	70
<b>8</b>	<b>9b</b>	<b>10d</b>	B	<b>11h</b>	P	CH	N	CH	-	-	57
<b>9</b>	<b>9c</b>	<b>10d</b>	A	<b>11i</b>	P	CH	CH	N	-	-	70

**Método A:** amina **9** (1.0 equiv), ácido **10** (1.5 equiv), DCC (1.8 equiv), DMAP (0.2 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, t. a. **Método B:** 1) ácido **10** (1.5 equiv), SOCl<sub>2</sub> (15 mL); 2) amina **9** (1.0 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.1 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF, t. a.

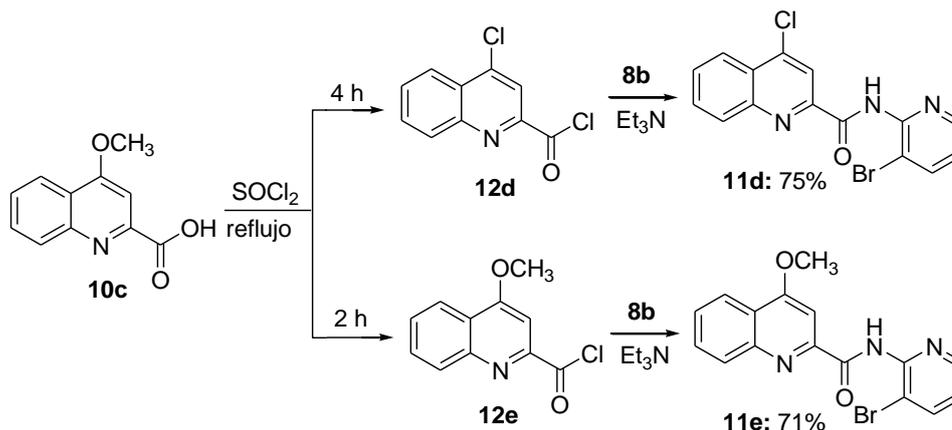
En el caso del método A<sup>85a</sup> la reacción se llevó a cabo adicionando sobre una disolución de 1.5 equiv del ácido carboxílico **10** y 1.0 equiv de la amina **9** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> una disolución de 1.8 equiv de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) y 0.2 equiv de *N,N*-dimetil-4-aminopiridina (DMAP) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente.

Por otro lado, el método B<sup>85b</sup> se llevó a cabo formando primero el cloruro del ácido por tratamiento de 1.5 equiv del correspondiente ácido carboxílico **10** con cloruro de tionilo (SOCl<sub>2</sub>), y subsiguiente reacción de éste con 1.0 equiv de la amina **9** en presencia de 1.1 equiv de trietilamina (Et<sub>3</sub>N) en una mezcla de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/THF a temperatura ambiente.

En un primer momento se intentó aplicar el método A a la preparación de todas las amidas **11**. Sin embargo, en el caso de las amidas **11c-e** y **11h**, todas ellas con Y = N y derivadas del núcleo de 2-aminopiridina (tabla 3.1.1, entradas 3-5, y 8), debido a la escasa nucleofilia del nitrógeno exocíclico de la 2-aminopiridina **9b**, las

reacciones trascurrieron con bajos rendimientos. Con el fin de mejorar los resultados se decidió utilizar el método B que llevó a la formación de las amidas deseadas con mejores rendimientos. El método B proporcionó también mejores resultados para la amida **11b**, una amida derivada del ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico y de la 3-aminopiridina X = N (tabla 3.1.1, entrada 2).

Las amidas **11d** y **11e** (tabla 3.1.1, entradas 4 y 5) se sintetizaron ambas a partir del ácido 4-metoxiquinolona-2-carboxílico **10c** (esquema 3.1.4).

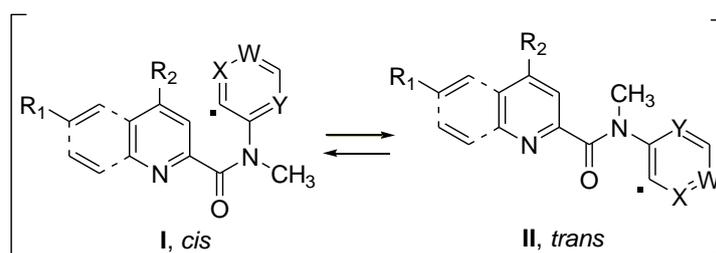


Esquema 3.1.4

El tratamiento del ácido **10c** con  $\text{SOCl}_2$  a reflujo durante 2 horas proporcionó el correspondiente cloruro del ácido **12e**, mientras que al dejar reaccionar **10c** durante 4 horas se observaba la sustitución del grupo metoxilo por un átomo de cloro, generándose así el derivado **12d**. Los productos **12d,e** se aislaron eliminando el exceso de  $\text{SOCl}_2$  empleado y sin ulterior purificación se utilizaron en el siguiente paso de reacción.

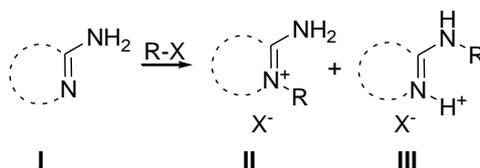
### 3.1.2. Metilación de las amidas 11a-i

En trabajos anteriores de nuestro grupo de investigación<sup>38</sup> se había demostrado que la presencia del NH libre puede afectar negativamente a la reacción de arilación radicalaria, favoreciendo la reducción del radical generado. Además, en una *N*-metilamida, el grupo metilo incrementa la rigidez del enlace amida con respecto a un NH libre, favoreciendo la conformación *cis*.<sup>87</sup> Dicha conformación (**I**, esquema 3.1.5) resulta ser la más adecuada para proporcionar la ciclación radicalaria, al encontrarse el radical y el arilo más próximos en el espacio.



Esquema 3.1.5

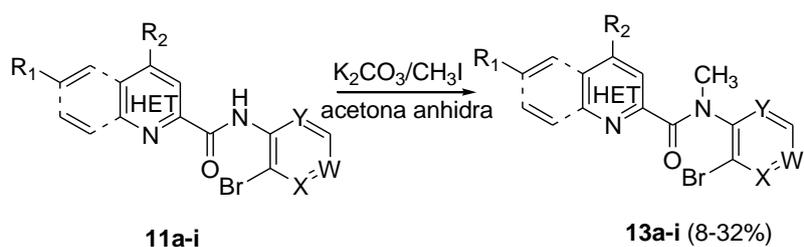
Generalmente, la alquilación de una aminida (**I**, esquema 3.1.6) tiene lugar regioselectivamente en el nitrógeno endocíclico, o bien proporciona una mezcla de los derivados de *endo*- y *exo*-sustitución (**II** y **III** respectivamente).<sup>88</sup>



Esquema 3.1.6

Sin embargo, si se incrementa la nucleofilia del nitrógeno exocíclico deprotonando la amina, la *exo*-sustitución puede resultar favorecida.<sup>88</sup>

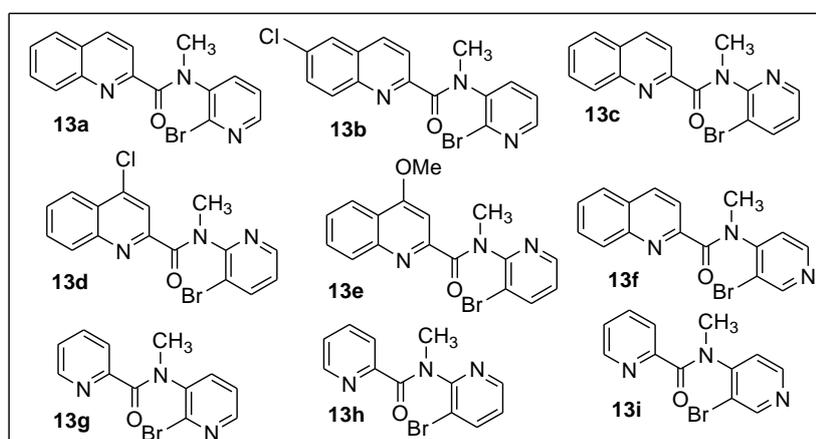
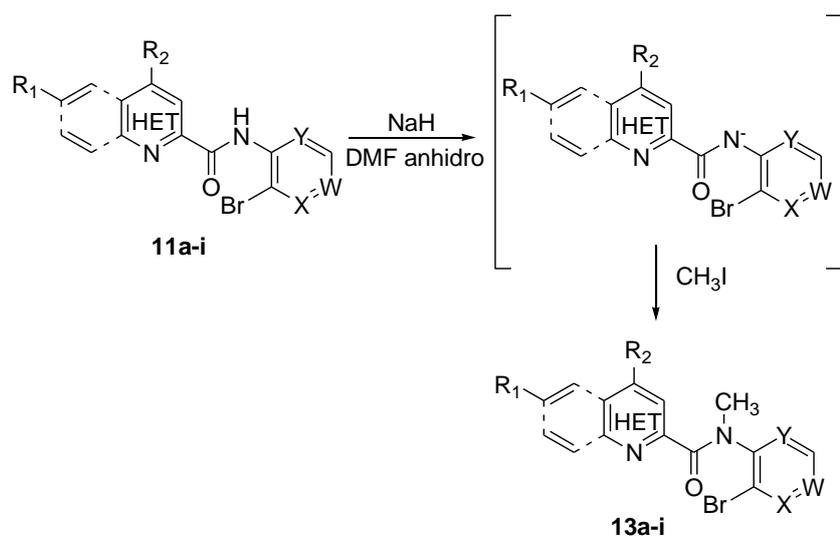
En primer lugar se intentó sintetizar las amidas **13** mediante *N*-metilación con yoduro de metilo en presencia de  $K_2CO_3$  a temperatura ambiente (esquema 3.1.7).



Esquema 3.1.7

Teniendo en cuenta los escasos rendimientos obtenidos, con el fin de incrementar la nucleofilia del nitrógeno exocíclico, se decidió utilizar una base más fuerte, como hidruro de sodio (NaH), de manera que se favoreciera la formación de la especie deprotonada.

Empleando NaH, DMF anhidro y yoduro de metilo ( $\text{CH}_3\text{I}$ ) a  $0^\circ\text{C}$  (esquema 3.1.8),<sup>89</sup> se aislaron las amidas **13a-i** en sólo 5 horas de reacción y con los rendimientos que se indican en la tabla 3.1.2.



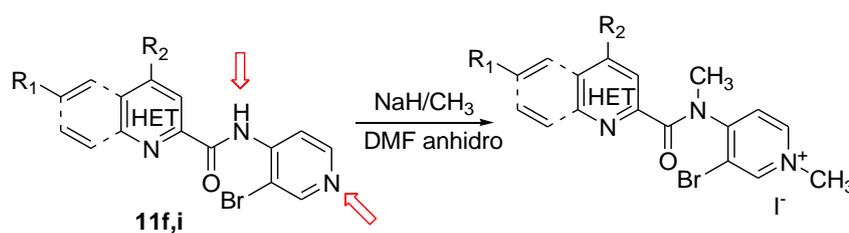
Esquema 3.1.8

Tabla 3.1.2. Reacción de metilación de las amidas **11a-i**.

Entrada	11	13	Het	X	Y	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Rdt. (%)
1	11a	13a	Q	N	CH	CH	H	H	90
2	11b	13b	Q	N	CH	CH	Cl	H	92
3	11c	13c	Q	CH	N	CH	H	H	58
4	11d	13d	Q	CH	N	CH	H	Cl	58
5	11e	13e	Q	CH	N	CH	H	OCH <sub>3</sub>	62
6	11f	13f	Q	CH	CH	N	H	H	43
7	11g	13g	P	N	CH	CH	-	-	69
8	11h	13h	P	CH	N	CH	-	-	57
9	11i	13i	P	CH	CH	N	-	-	53

Método: amida **11**(1.0 equiv), NaH (1.2 equiv), CH<sub>3</sub>I (1.1 equiv), DMF, 0°C

Los productos de metilación **13** se obtuvieron con rendimientos entre 43–92%. Los mejores resultados se observaron para los compuestos **13a** y **13b**, ambos derivados del ácido quinolina-2-carboxílico y de la 3-aminopiridina (X = N, tabla 3.1.2, entradas 1 y 2), que se sintetizaron con rendimientos casi cuantitativos. Sin embargo se obtuvieron rendimientos mucho más moderados en el caso de los productos **13f** y **13i**, derivados del ácido quinolina-2-carboxílico y del ácido piridina-2-carboxílico respectivamente y del núcleo de 4-aminopiridina (W = N, tabla 3.1.2, entradas 6 y 9), lo que se debe probablemente a la doble metilación en los nitrógenos de la amida y de la piridina del resto isonicotínico (esquema 3.1.9).

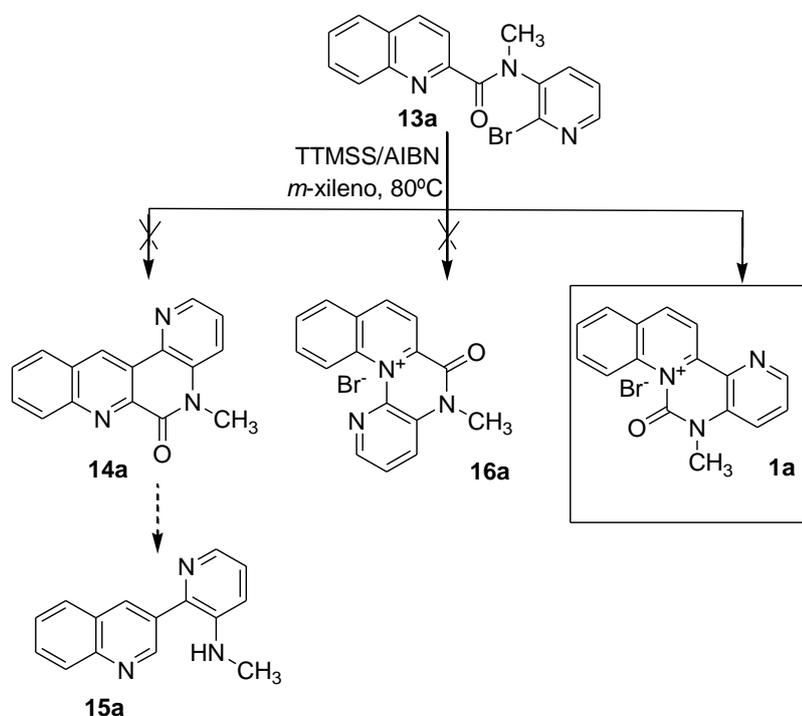


Esquema 3.1.9

### 3.1.3. Reacción de heteroarilación radicalaria intramolecular en la preparación de bisheteroarilos

Los primeros ensayos para la preparación de los derivados bisheterocíclicos mediante ciclación radicalaria intramolecular se hicieron a partir de la amida **13a**, teniendo en cuenta que el sistema 3-(piridil)quinolina que se podría generar puede considerarse un núcleo interesante para la preparación de otros sistemas heterocíclicos.

La reacción radicalaria se llevó a cabo, según condiciones optimizadas para otros procesos radicalarios semejantes,<sup>83</sup> adicionando 1.0 equiv de AIBN y 1.0 equiv de TTMSS en *m*-xileno sobre una disolución de 0.5 equiv de la amida **13a** en *m*-xileno a 80°C durante 13 horas y dejando agitar la mezcla durante 24 horas adicionales a la misma temperatura una vez concluida la adición (esquema 3.1.10).



Esquema 3.1.10

Teniendo en cuenta los trabajos de Curran<sup>90</sup> y Ganguly,<sup>39,57</sup> y nuestros resultados previos,<sup>58</sup> esperábamos la formación de naftiridinona **14a**, que por hidrólisis y descarboxilación podría generar el derivado 3-(piridil)quinolina **15a**.

Contrariamente a lo esperado la reacción radicalaria no condujo a la formación del producto **14a**, ni al producto de sustitución nucleófila aromática **16a**. Sin embargo se observó la formación de una atípica sal de acilquinolinio **1a** con un rendimiento del 69%.

La determinación estructural de **1a** se logró mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales (figuras 3.1.2, 3.1.3 y 3.1.4) y por cristalografía de rayos X (figura 3.1.5).

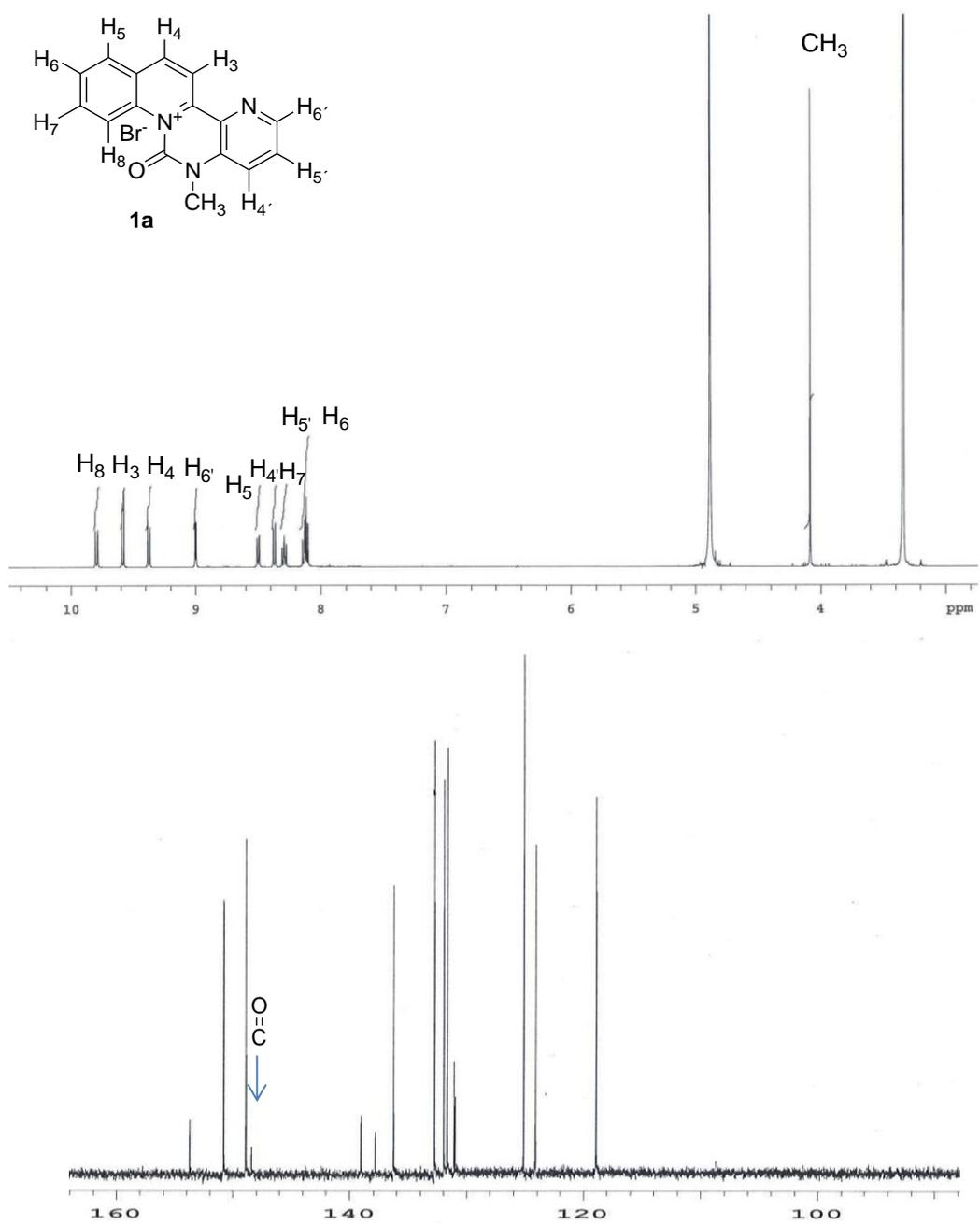
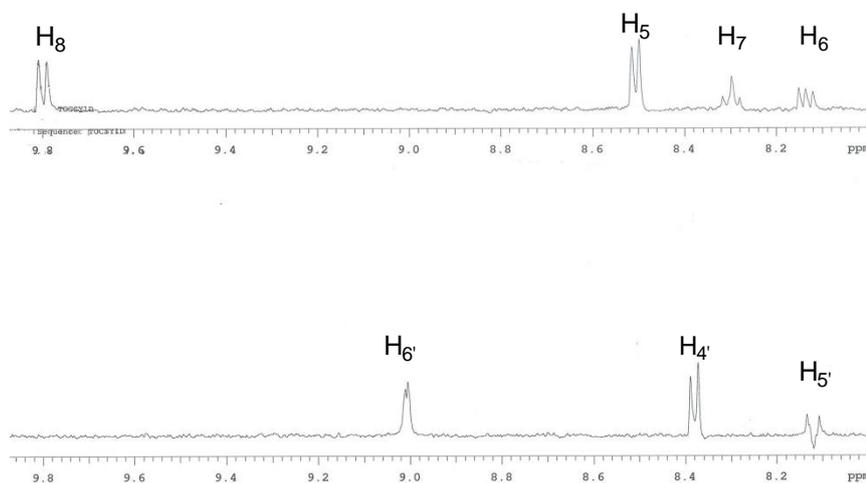


Figura 3.1.2

La asignación de todos los protones se realizó por análisis de los patrones de acoplamiento y mediante experimentos de desacoplamiento espín-espín y TOCSY, apareciendo en la figura 3.1.3 la parte carbocíclica de la estructura (H8-H6) y la parte correspondiente a la estructura heterocíclica de la aminopiridina respectivamente.



**Figura 3.1.3**

Como se muestra en el espectro de <sup>13</sup>C-RMN (figura 3.1.2) el carbono carbonílico a 148.4 ppm posee un valor típico de carbonilos de ureas. La asignación del carbonilo se efectuó inequívocamente mediante el análisis del espectro bidimensional HMBC (figura 3.1.4), donde se observa el acoplamiento entre este carbono y los protones del grupo metilo (CH<sub>3</sub>) a 4.08 ppm.

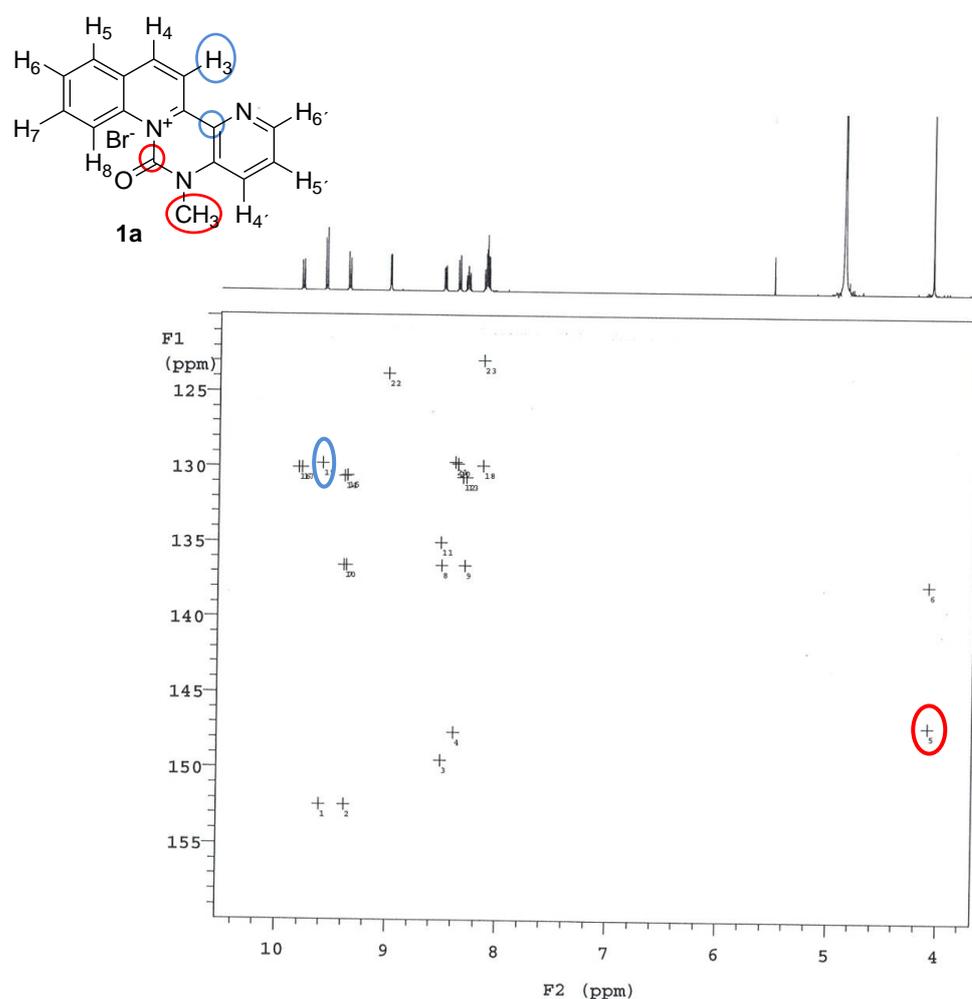


Figura 3.1.4

Además, el acoplamiento entre el carbono C2' a 131.0 ppm y el protón H3 a 9.58 ppm confirmó ulteriormente la estructura de **1a**.

En la figura 3.1.5 y en la tabla 3.1.3 aparecen, respectivamente, la estructura cristalina y los datos cristalográficos del compuesto **1a**, mientras que la tabla 3.1.4 recoge sus parámetros estructurales.

Tabla 3.1.3. Datos cristalográficos de **1a**

Formula empírica	C <sub>16</sub> H <sub>12</sub> BrN <sub>3</sub> O
M	342.20
Simetria	ortorombico
Grupo espacial	P2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub> 2 <sub>1</sub>
Volumen (Å <sup>3</sup> )	1365.5(2)
a (Å)	6.6873 (4)
α (°)	90
b (Å)	13.2510 (15)
β (°)	90
c (Å)	154093 (10)
γ (°)	90
Z	4
Dcalc. (mg m <sup>-3</sup> )	1.655
F (000)	688
μ (mm <sup>-1</sup> )	3.012
Reflexiones únicas	18159
R1	0.0811
wR2	0.0892
GOF	0.978

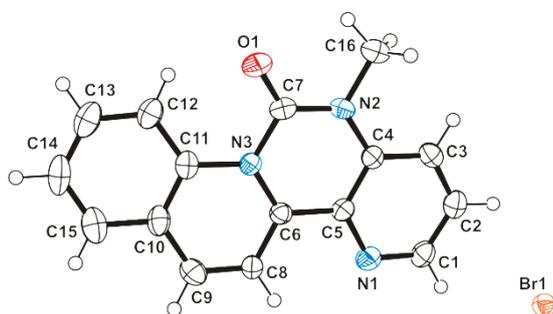


Figura 3.1.5

Tabla 3.1.4. Distancias (Å) y ángulos (°) del compuesto **1a**.

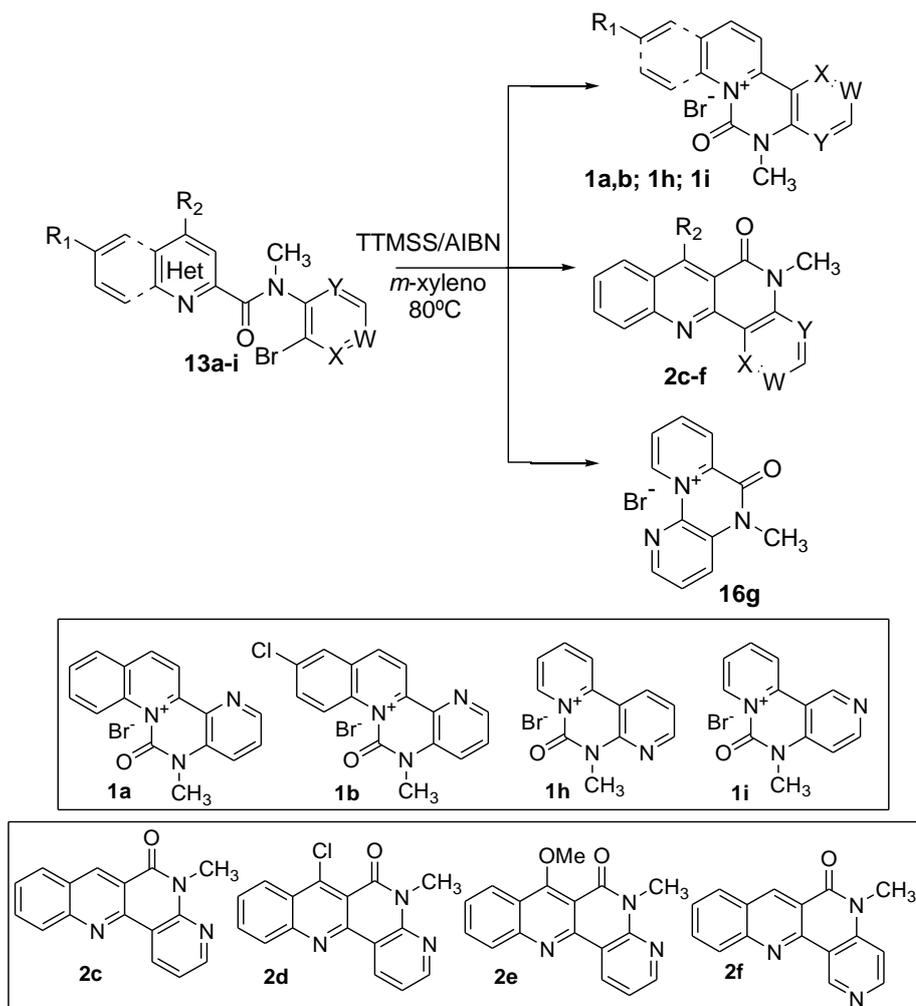
C(1)-N(1)	1.325(5)	C(6)-C(8)	1.400(6)	C(10)-C(15)	1.416(6)
C(1)-C(2)	1.384(7)	C(7)-O(1)	1.204(5)	C(11)-C(12)	1.405(6)
C(2)-C(3)	1.380(6)	C(7)-N(2)	1.363(5)	C(11)-N(3)	1.419(5)
C(3)-C(4)	1.396(6)	C(7)-N(3)	1.460(5)	C(12)-C(13)	1.371(6)
C(4)-N(2)	1.371(5)	C(8)-C(9)	1.356(6)	C(13)-C(14)	1.384(7)
C(4)-C(5)	1.384(6)	C(9)-C(10)	1.404(7)	C(14)-C(15)	1.357(7)
C(5)-N(1)	1.369(5)	C(10)-C(11)	1.405(6)	C(16)-N(2)	1.476(5)
C(5)-C(6)	1.436(5)	O(1)-C(7)-N(2)	123.7(4)	N(1)-C(1)-C(2)	124.1(4)
C(3)-C(2)-C(1)	119.6(4)	O(1)-C(7)-N(3)	120.5(4)	C(12)-C(13)-C(14)	122.8(5)
C(2)-C(3)-C(4)	117.6(4)	N(2)-C(7)-N(3)	115.8(4)	C(15)-C(14)-C(13)	119.1(4)
N(2)-C(4)-C(5)	117.9(4)	C(9)-C(8)-C(6)	120.0(4)	C(14)-C(15)-C(10)	120.2(5)
N(2)-C(4)-C(3)	122.7(4)	C(8)-C(9)-C(10)	119.6(4)	C(1)-N(1)-C(5)	116.5(4)
C(5)-C(4)-C(3)	119.5(4)	C(9)-C(10)-C(11)	120.8(4)	C(7)-N(2)-C(4)	125.0(3)
N(1)-C(5)-C(4)	122.7(4)	C(9)-C(10)-C(15)	118.9(4)	C(7)-N(2)-C(16)	115.6(3)
N(1)-C(5)-C(6)	116.9(3)	C(11)-C(10)-C(15)	120.4(5)	C(4)-N(2)-C(16)	119.2(4)
C(4)-C(5)-C(6)	120.3(4)	C(10)-C(11)-C(12)	118.2(4)	C(6)-N(3)-C(11)	120.0(3)
N(3)-C(6)-C(8)	121.6(4)	C(10)-C(11)-N(3)	117.7(4)	C(6)-N(3)-C(7)	120.5(3)
N(3)-C(6)-C(5)	119.3(3)	C(12)-C(11)-N(3)	124.0(4)	C(11)-N(3)-C(7)	119.5(4)
C(8)-C(6)-C(5)	119.1(4)	C(13)-C(12)-C(11)	119.3(5)		

El compuesto **1a** posee tres características destacables:

- 1) La presencia de dos núcleos heterocíclicos unidos mediante un enlace 2,2' y un fragmento adicional fácilmente eliminable.
- 2) Es un derivado de *N*-acilazinio estable. En literatura está descrito unicamente un ejemplo de derivados de este tipo, sintetizados mediante una metodología alternativa.<sup>91</sup>
- 3) La formación de **1a** parece provenir de la adición del radical acilo sobre el nitrógeno del anillo de quinolina. Esta atípica

ciclación radicalaria tiene muy pocos precedentes para sistemas heterocíclicos, todos ellos comunicados por Zard y col.<sup>45,46</sup>

Con el fin de evaluar la versatilidad y el potencial sintético de esta metodología para la preparación de los derivados de acilazinio **1**, se ensayó la reacción con las distintas bromoamidas **13**, utilizando las mismas condiciones de reacción (esquema 3.1.11).



Esquema 3.1.11

Tabla 3.1.5 Reacción de ciclación radicalaria de las amidas **13a-i**

Entrada	<b>13</b>	Het	X	Y	W	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Producto	Rdto. (%)
1	<b>13a</b>	Q	N	CH	CH	H	H	<b>1a</b>	69
2	<b>13b</b>	Q	N	CH	CH	Cl	H	<b>1b</b>	67
3	<b>13c</b>	Q	CH	N	CH	H	H	<b>2c</b>	53
4	<b>13d</b>	Q	CH	N	CH	H	Cl	<b>2d</b>	46
5	<b>13e</b>	Q	CH	N	CH	H	OCH <sub>3</sub>	<b>2e</b>	47
6	<b>13f</b>	Q	CH	CH	N	H	H	<b>2f</b>	52
7	<b>13g</b>	P	N	CH	CH	-	-	<b>16g</b>	99
8	<b>13h</b>	P	CH	N	CH	-	-	<b>1h</b>	59
9	<b>13i</b>	P	CH	CH	N	-	-	<b>1i</b>	47

Como se muestra en el esquema 3.1.11 y en la tabla 3.1.5, en todos los casos se obtuvo un único producto de reacción, **1**, **2** o **16**, detectándose asimismo en los crudos de reacción un resto variable de productos de partidas desbromados.

Tanto el residuo de aminopiridina como el de acilheterociclo juegan un papel muy importante en la formación del producto final.

Cuando la reacción tuvo lugar a partir de las amidas **13a** y **13b** (tabla 3.1.5, entradas 1 y 2), ambas con estructura de 2-bromo-3-aminopiridina y Het = quinolina, se observó la formación de los correspondientes productos **1a** y **1b** con rendimientos satisfactorios (69% y 67% respectivamente).

Sin embargo cuando se llevó a cabo la reacción a partir de **13c** (tabla 3.1.5, entrada 3), con un núcleo de 3-bromo-2-aminopiridina y Het = quinolina, se obtuvo el producto **2c** como único producto de reacción.

La estructura de **2c** se elucidó mediante experimentos de RMN mono y bidimensionales (figura 3.1.6).

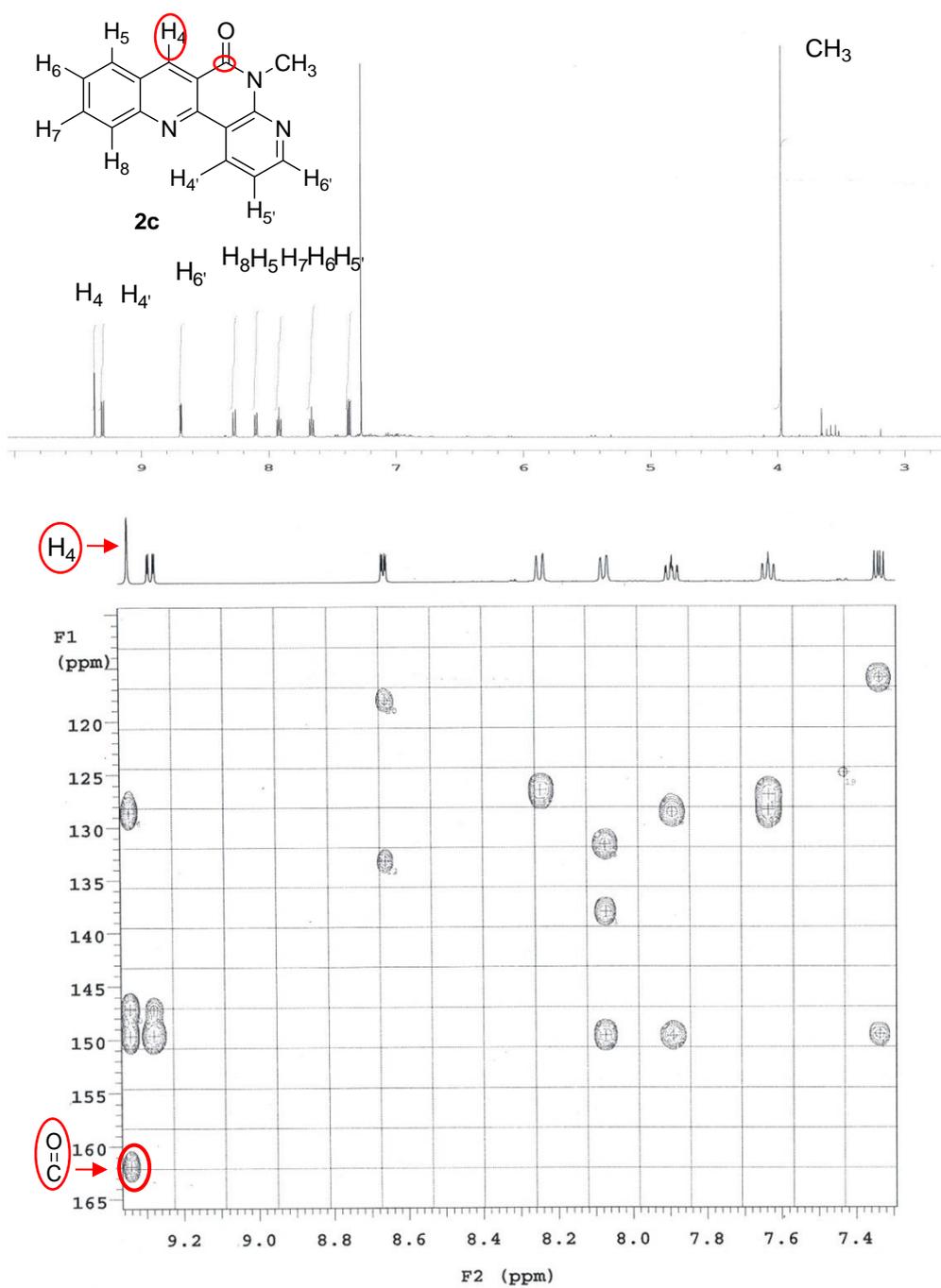


Figura 3.1.6

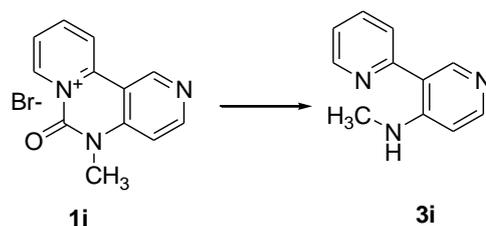
Así por ejemplo, el experimento bidimensional HMBC, revela una correlación entre el carbono carbonílico a 162.6 ppm y el proton H<sub>4</sub> a 9.34 ppm, lo que confirma inequívocamente la estructura de la naftiridinona **2c**.

Teniendo en cuenta los trabajos de Zard y col.,<sup>45,46</sup> y con el objetivo de sintetizar los derivados de *N*-adicción **1**, se ensayó la reacción radicalaria sobre las amidas **13d** y **13e** (tabla 3.1.5, entradas 4 y 5) que presentan R<sub>2</sub> = Cl y R<sub>2</sub> = OCH<sub>3</sub> respectivamente y que podrían actuar como grupos salientes o como aceptores radicalarios. En ambos casos se observó exclusivamente la formación de los productos de *C*-adicción **2d** y **2e** con rendimientos más bajos. De manera parecida, la reacción de **13f** (tabla 3.1.5, entrada 6), con una estructura de 3-bromo-4-aminopiridina y Het = quinolina, proporcionó únicamente el producto **2f**.

Sin embargo se observó un comportamiento significativo para las amidas **13g-i** (tabla 3.1.5, entradas 7-9), todas sintetizadas a partir del ácido piridina-2-carboxílico. El compuesto **13g**, con una estructura de 2-bromo-3-aminopiridina y Het = piridina, reaccionó mediante una reacción de sustitución nucleófila aromática S<sub>N</sub>Ar para proporcionar el producto **16g**.

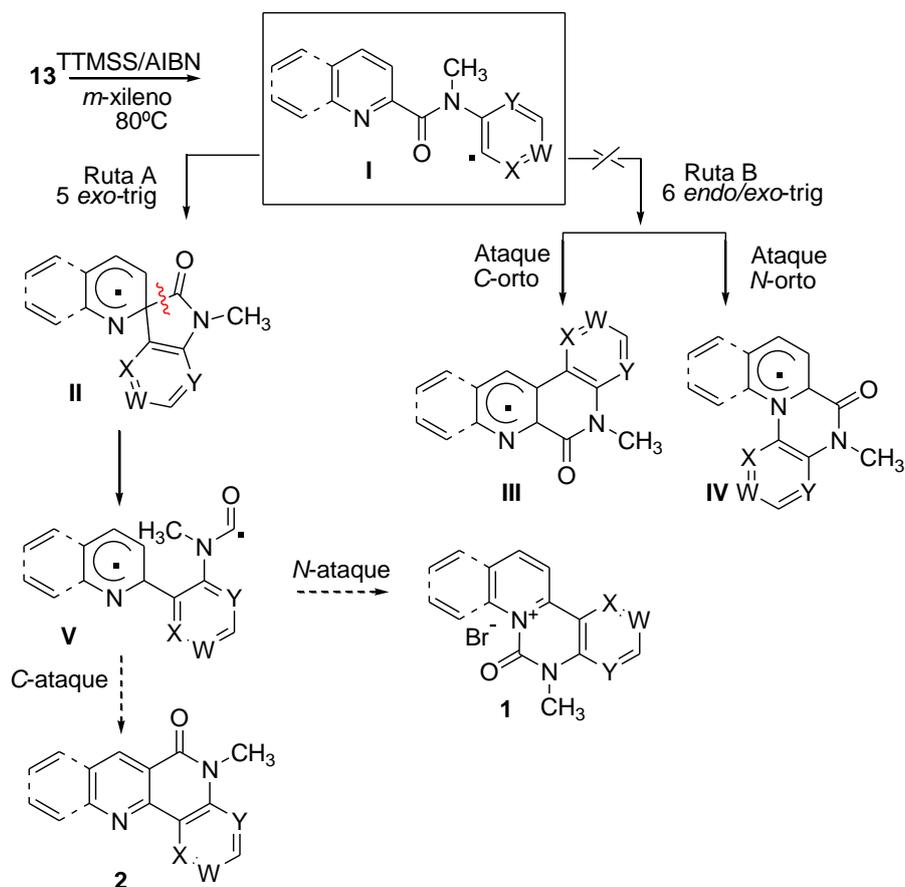
En el caso de la amida **13a**, la formación del producto de sustitución nucleófila aromática **16a** no se observó en las mismas condiciones de reacción y solamente se pudo aislar dejando la reacción 7 días a reflujo.

Por otro lado los compuestos **13h** y **13i** (tabla 3.1.5, entradas 8 y 9), con estructura de 3-bromo-2-aminopiridina y 3-bromo-4-aminopiridina respectivamente y Het = piridina, llevaron a la formación de los productos de *N*-ciclación. Los compuestos **1h** y **1i** resultan bastante inestables y especialmente el producto **1i** descompone fácilmente proporcionando la correspondiente biperidina *N*-metil-3-(2-piridil)piridin-4-amina **3i** (esquema 3.1.13), después de varios días a temperatura ambiente.



Esquema 3.1.13

A la vista de los resultados obtenidos, el mecanismo propuesto en el esquema 3.1.14 involucraría la formación del radical **I**, el cual podría sufrir una 5-*exo*-trig-ciclación (*ipso*-sustitución, ruta A) para proporcionar el radical espirocíclico **II**, o bien, una 6-*exo/endo*-trig-ciclación (ruta B) originando **III** (ataque C-orto) o **IV** (ataque N-orto), aunque teniendo en cuenta los datos experimentales, la 6-*exo/endo*-trig-ciclación parece no producirse. Por otro lado, el radical espirocíclico **II** podría rearomatizarse mediante una fragmentación de tipo  $\beta$  para producir el acil radical **V**, que a su vez podría atacar el nitrógeno heterocíclico proporcionando los productos **1**, o bien el C3 del heterociclo proporcionando los productos **2**.



Esquema 3.1.14

Estos resultados parecen indicar la existencia de una tendencia en la reactividad de los derivados dependiendo de sus diferencias estructurales. Como se puede observar en la tabla 3.1.5, la reacción se ha ensayado sobre productos de partida que difieren entre sí en dos aspectos: el tipo de heterociclo de la unidad aceptora, que puede ser una quinolina (**13a-13f**) o una piridina (**13g-13i**), y el Br donde se inicia la reacción radicalaria, que se puede situar en posición 2 de una piridina (**13a, 13b, 13g**) o en posición 3 (**13c-13f, 13h-13i**). En ambos casos, una de las dos posibilidades proporciona un intermedio espirocíclico de mayor estabilidad: las quinolinas respecto a las piridinas por el efecto estabilizador del anillo aromático extra y los que presentan un Br en posición 3 de la piridina respecto a los de posición 2 debido a la repulsión que genera la cercanía de los pares no enlazantes de ambos nitrógenos en el intermedio espirocíclico.

En la figura 3.1.7 aparece una conformación optimizada del radical espirocíclico proveniente de la amida **13a** y que va a suministrar el producto **1a**, una conformación metaestable que mantiene lo más alejados posibles los electrones no enlazantes del nitrógeno quinolínico y los del nitrógeno piridínico y los electrones no enlazantes del nitrógeno quinolínico de los pares no enlazantes del oxígeno carbonílico.<sup>45</sup>

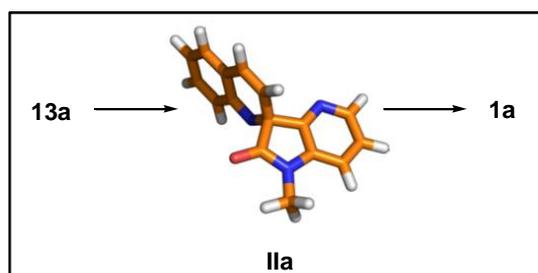


Figura 3.1.6

Esta estabilidad relativa del intermedio espirocíclico parece un factor clave a la hora de explicar la distinta reactividad de los derivados ensayados. Los compuestos **13c-13f**, cuya estructura incluye tanto una quinolina como unidad aceptora como un Br en posición 3 de la piridina, dan lugar a compuestos tipo **2**, mientras, aquellos que presentan o una piridina como unidad aceptora o un Br en posición 2 de la piridina, derivados **13a, 13b, 13h** y **13i**, reaccionan para formar compuestos tipo **1**. Por último, en el único ejemplo que contiene tanto una piridina como unidad aceptora como

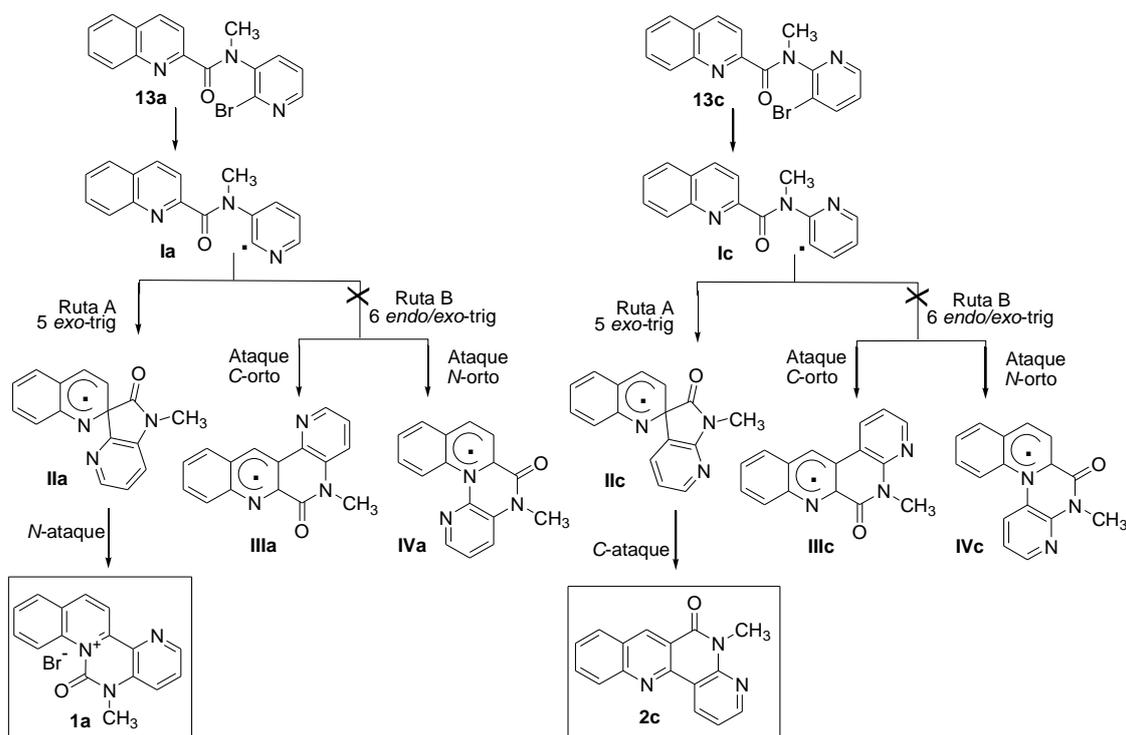
un Br en posición 2 de la piridina, lo que debería dar lugar a un intermedio espirocíclico particularmente inestable, la reacción radicalaria no tiene lugar y se obtiene el producto **16g**, fruto de una sustitución nucleofílica.

Se están intentado racionalizar estos resultados mediante la realización de una serie de cálculos teóricos mecanocuánticos, y como un resultado preliminar, la tabla 3.1.6 muestra las energías de activación ( $\Delta E^\ddagger$ ) e incrementos de entalpia ( $\Delta H_{298}$ ) ( $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) para los intermedios que figuran en el esquema 3.1.15 y que conducen a la formación de los productos **1a** y **2c**.

Tabla 3.1.6. DFT calculada para las energías de activación ( $\Delta E^\ddagger$ ) y las variaciones de entalpia ( $\Delta H_{298}$ ) ( $\text{kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) para el mecanismo propuesto.<sup>a</sup>

Compuesto	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta H_{298}$	Compuesto	$\Delta E^\ddagger$	$\Delta H_{298}$
<b>Ia</b>	-	0.00	<b>Ic</b>	-	0.00
<b>IIa</b> (espirociclo)	4.1	-18.2	<b>IIc</b>	2.0	-24.4
<b>IIIa</b> (C-ortho)	6.1	-2.3	<b>IIIc</b>	4.0	-0.6
<b>IVa</b> (N-ortho)	5.3	-19.4	<b>IVc</b>	2.5	-15.4

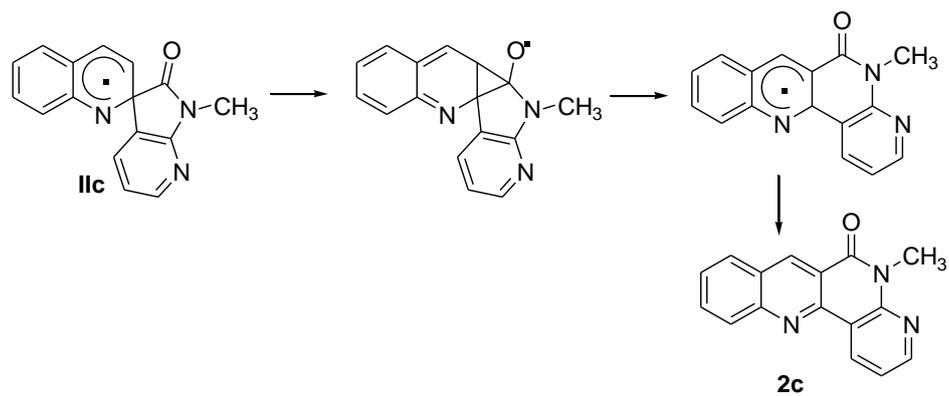
<sup>a</sup> Cálculos realizados utilizando el método B3LYP/6-311+G\*\* teniendo en cuenta el efecto del disolvente (*m*-xileno) y utilizando el modelo PCM (Polarizable Continuum Model) durante la IEFPCM (integral equation formalism variant).



Esquema 3.1.15

Como puede comprobarse, tanto para la amida de partida **13a** como para la **13c**, que suministran los radicales **Ia** y **Ic**, respectivamente, la situación más favorable es la de formación de los radicales espirocíclicos **IIa** y **IIc**, respectivamente, frente a los procesos de *N*-orto adición o *C*-orto adición, con menores energías de activación y energías desprendidas más favorables.

Sin embargo el radical espirocíclico **IIa** resulta unas 6 kcal mol<sup>-1</sup> más inestable que el **IIc**: Mientras que el radical **IIa** pudiera evolucionar mediante una apertura al acil-radical que se adicionaría al nitrógeno de la quinolina, el radical **IIc** podría sufrir una transposición tipo Beckwith-Dowd<sup>92</sup> para suministrar finalmente el derivado de seis eslabones (esquema 3.1.16).



**Esquema 3.1.16**

### 3.2. PREPARACIÓN DE 2,2' Y 2,3' BIPIRIDINAS

Como una alternativa para la preparación de 2,2' y 2,3' biperidinas que aparecen recogidas en la figura 3.2.1, y a la vista de los resultados obtenidos en las ciclaciones intramoleculares de amidas (apartado 3.1) nos planteamos la aproximación que aparece recogida en el esquema 3.2.1.

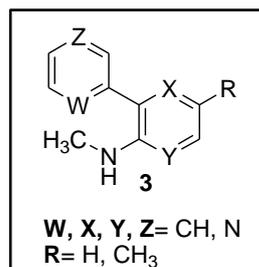
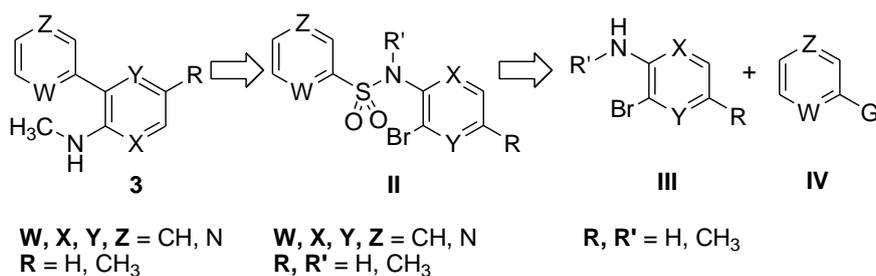
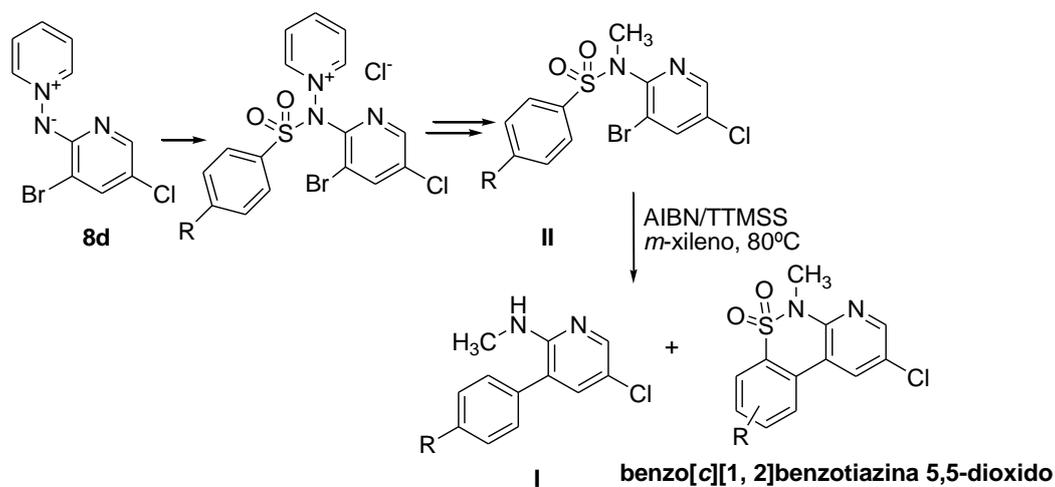


Figura 3.2.1



Esquema 3.2.1

En nuestro grupo de investigación se había comunicado previamente la preparación de las arilpiridinas **I** (esquema 3.2.2) mediante reacción de ciclación intramolecular de las sulfonamidas **II**, preparadas a partir de la *N*-aminida de piridinio **8d**.<sup>38,83</sup>



Esquema 3.2.2

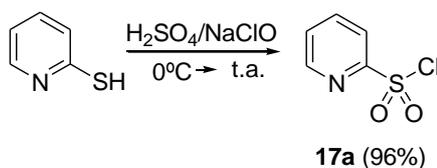
En estos casos, además de las arilpiridinas **I** se obtenían como productos secundarios las correspondientes benzo[*c*][1,2]benzotiazina 5,5-dioxido que aparecen recogidas en el esquema 3.2.2.

Teniendo en cuenta estos antecedentes las bipiridinas **I** del esquema 3.2.1 se podrían obtener a partir de las sulfonamidas **II** con  $R' = \text{Me}$ , obtenidas bien directamente utilizando una aminopiridina metilada **III** ( $R' = \text{Me}$ ) o bien a partir de la aminopiridina **III** con  $R' = \text{H}$  y posterior metilación, y una piridina sustituida **IV** con un grupo que nos pudiera suministrar el resto de sulfona.

### 3.2.1. Preparación de las sulfonamidas de partida 18

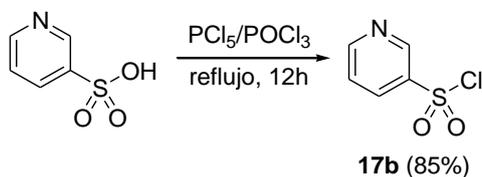
Para la síntesis de las sulfonamidas de partida se procedió en primer lugar a la preparación de los cloruro de sulfonilo **17**, teniendo en cuenta los métodos previamente descritos en la literatura.<sup>93</sup>

El cloruro de 2-sulfonilpiridina **17a** se sintetizó por tratamiento de una disolución de 1.0 equiv de la 2-mercaptopiridina en ácido sulfúrico con una disolución de hipoclorito de sodio al 13% durante 45 minutos (esquema 3.2.3).<sup>93a</sup>



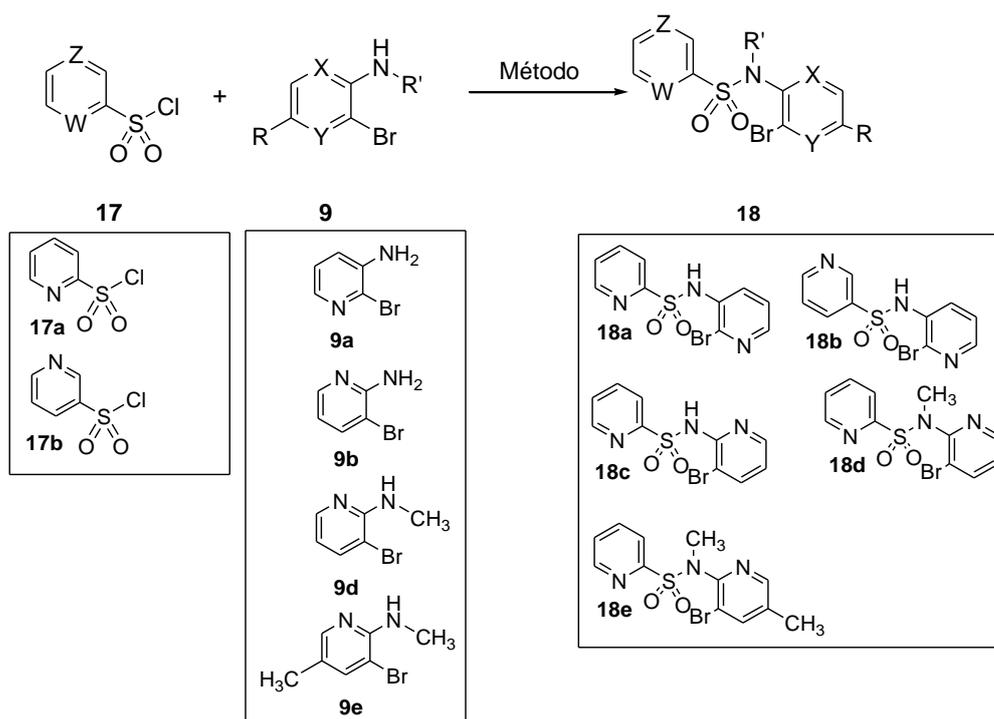
Esquema 3.2.3

Por otro lado, el cloruro de 3-sulfonilpiridina **17b** se preparó por tratamiento de una disolución constituida por 1.0 equiv del ácido piridina-3-sulfónico en oxiclورو de fosforo ( $\text{POCl}_3$ ) con 1.5 equiv de pentaclورو de fosforo ( $\text{PCl}_5$ ) a reflujo durante 12 horas (esquema 3.2.4).<sup>93b</sup>



Esquema 3.2.4

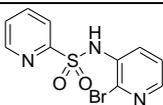
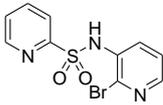
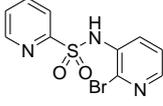
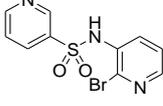
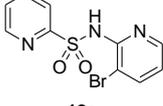
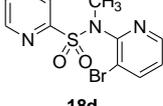
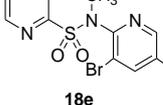
Los cloruros de sulfonilo **17a,b** se utilizaron sin ulteriores purificaciones en la reacción de formación de las sulfonamidas **18** en presencia de las bromoaminopiridinas **9** (esquema 3.2.5).



Esquema 3.2.5

Para esta reacción se ensayaron distintas condiciones, obteniendo los resultados que aparecen recogidos en la tabla 3.2.1.

Tabla 3.2.1. Preparación de las sulfonamidas **18**

Entrada	<b>17</b>	<b>9</b>	Método	Productos	Rdto. (%)
1	<b>17a</b>	<b>9a</b>	A	 <b>18a</b>	34
2	<b>17a</b>	<b>9a</b>	B, C	 <b>18a</b>	Trazas
3	<b>17a</b>	<b>9a</b>	D	 <b>18a</b>	57
4	<b>17b</b>	<b>9a</b>	D	 <b>18b</b>	65
5	<b>17a</b>	<b>9b</b>	A, B, C, D	 <b>18c</b>	—
6	<b>17a</b>	<b>9d</b>	D	 <b>18d</b>	62
7	<b>17a</b>	<b>9e</b>	D	 <b>18e</b>	93

**Método A:** **17** (2.0 equiv), **9** (1.0 equiv), Et<sub>3</sub>N (1.5 equiv), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, reflujo 24 h.

**Método B:** **17** (2.0 equiv), **9** (1.0 equiv), NaH (1.2 equiv), CH<sub>3</sub>CN, reflujo 24 h

**Método C:** **17** (2.0 equiv), **9** (1.0 equiv), NaH (1.5 equiv), DMF, reflujo 24 h

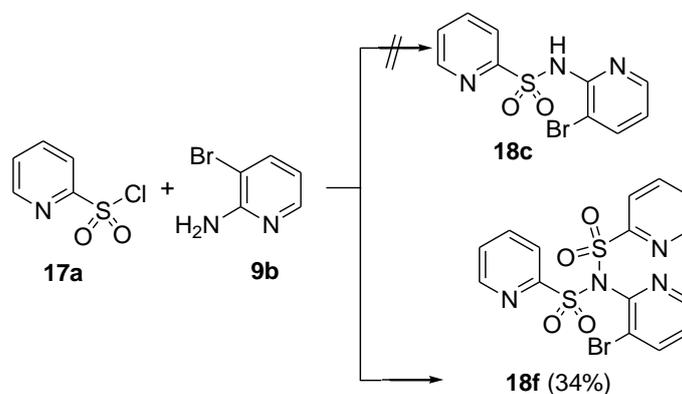
**Método D:** **17** (2.0 equiv), **9** (1.0 equiv), piridina (4.0 equiv) reflujo 5 h

Los primeros ensayos se realizaron con el cloruro de 2-sulfonilpiridina **17a** y la 2-bromo-3-aminopiridina **9a**, utilizando como disolvente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reflujo y Et<sub>3</sub>N como base (método A), obteniéndose tan solo un rendimiento del 34% del producto **18a** (tabla 3.2.1, entrada 1). Resultados aún peores se obtuvieron para los mismos productos de

partida, utilizando como base NaH en CH<sub>3</sub>CN o DMF a reflujo (métodos B y C, tabla 3.2.1, entrada 2).

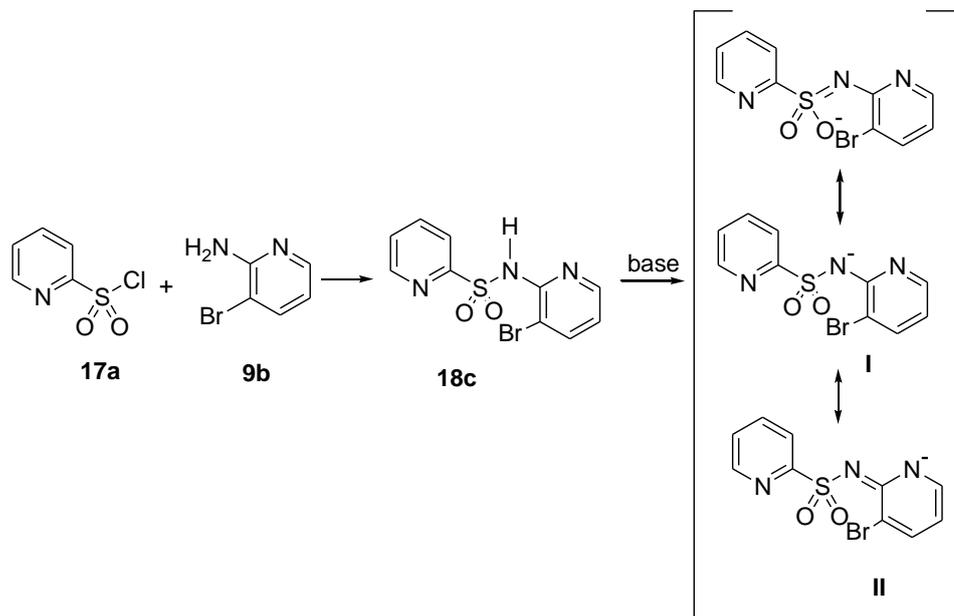
Los mejores resultados para la formación de las sulfonamidas **18a** y **18b**, ambas con un núcleo de 3-aminopiridina y un resto de ácido sulfónico proveniente de los cloruros de 2 ó 3-sulfonilpiridina respectivamente, se obtuvieron añadiendo 2.0 equiv del cloruro de sulfonilo a una disolución de 1.0 equiv de la amina en 4.0 equiv de piridina y agitando la mezcla a reflujo durante 5 horas (método D, tabla 3.2.1, entradas 3 y 4),<sup>94</sup> obteniéndose las sulfonamidas **18a** y **18b** con rendimientos de 57% y 65% respectivamente.

Sin embargo cuando el mismo método se intentó aplicar a la formación de la sulfonamida **18c**, utilizando como productos de partida el cloruro de 2-sulfonilpiridina **17a** y la 2-aminopiridina **9b**, no se obtuvo el producto deseado, obteniéndose en este caso, como producto mayoritario, el producto de doble sulfonilación **18f** (esquema 3.2.6).



Esquema 3.2.6

El producto **18f** debe formarse como una consecuencia de la acidez del NH de la sulfonamida en el producto **18c**. Posiblemente una vez formando **18c**, y en las condiciones básicas de la reacción, el NH se deprotona para dar la base conjugada del ácido **I** con una forma resonante adicional **II**, donde la carga negativa se deslocaliza en el nitrógeno endocíclico. Esta base conjugada se acila de nuevo de manera que el único producto detectable es **18f** (esquema 3.2.7).



Esquema 3.2.7

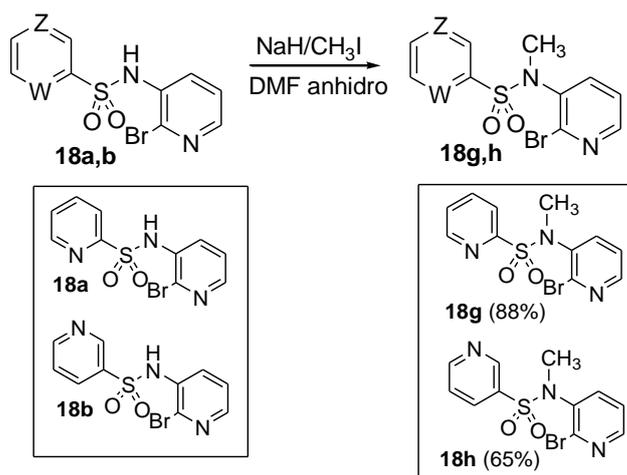
A la vista de este resultado, para evitar la formación de los productos de doble sulfonilación, se planteó como alternativa la reacción entre el cloruro de 2-sulfonilpiridina **17a** y las correspondientes *N*-metil-3-bromo-2-aminopiridinas **9d** y **9e**, a su vez preparadas mediante métodos descritos previamente en la literatura,<sup>95</sup> a partir de la 2-aminopiridina **9b** y de la 3-bromo-5-metil-2-aminopiridina comercial, en presencia de NaH en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente.

Así de nuevo la reacción se ensayó utilizando el método D con estas aminopiridinas suministrando en ambos casos las correspondientes sulfonamidas **18d** y **18e** con buenos rendimientos (tabla 3.2.1, entradas 6 y 7).

### 3.2.2. Metilación de las sulfonamidas **18a,b**

La *N*-metilación de las sulfonamidas **18a,b** se llevó a cabo añadiendo sobre una disolución de 1.0 equiv de las sulfonamidas en DMF, 1.2 equiv de hidruro de sodio y 1.1 equiv de yoduro de metilo.

Las correspondientes sulfonamidas metiladas **18g** y **18h** se obtuvieron en ambos casos con buenos rendimientos (esquema 3.2.8).



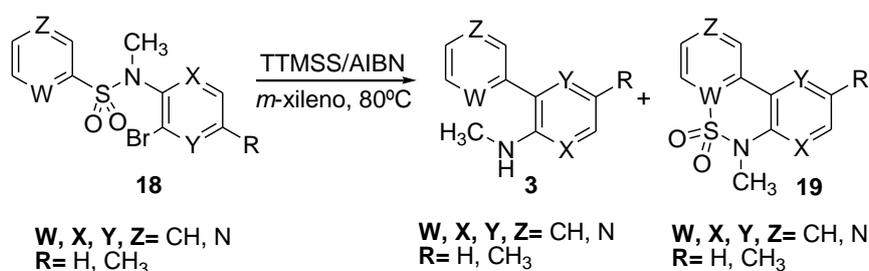
Esquema 3.2.8

Aunque nos planteamos, como en el caso de las sulfonamidas **18d** y **18e** la obtención directa, utilizando la correspondiente 3-aminopiridina metilada, resulta en este caso más sencilla una metilación posterior, pues en estos casos las sulfonamidas **18a,b** poseen un NH más ácido y fácilmente deprotonable requiriendo como base NaH y no LDA como en los precedentes descritos para la 3-aminopiridina.<sup>95b</sup>

### 3.2.3. Preparación de las 2,2' y 2,3' biperidinas

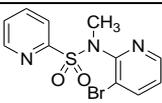
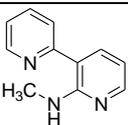
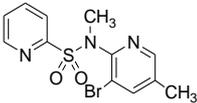
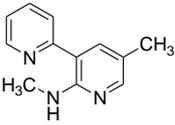
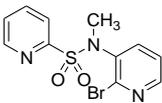
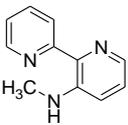
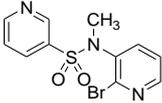
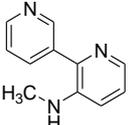
Teniendo en cuenta los resultados publicados por nuestro grupo<sup>38,83</sup> y los trabajos de Ganguly<sup>39</sup> y Motherwell,<sup>35</sup> parte de los objetivos de este trabajo ha sido la preparación de 2,2' y 2,3' biperidinas a partir de las sulfonamidas **18d,e,g,h** mediante reacción de ciclación radicalaria intramolecular utilizando TTMSS y AIBN.

Los mejores resultados se obtuvieron utilizando las condiciones optimizadas anteriormente por nuestro grupo de investigación,<sup>38</sup> adicionando lentamente una disolución de 2.0 equiv de AIBN y 2.0 equiv de TTMSS en *m*-xileno durante 29 horas sobre una disolución de 0.5 equiv de las correspondientes sulfonamidas metiladas **18d,e,g,h** disueltas en el mismo disolvente con agitación a 80°C y calentando la mezcla a la misma temperatura durante 24 horas adicionales (esquema 3.2.9, tabla 3.2.2).



Esquema 3.2.9

Tabla 3.2.2. Heteroarilación radicalaria intramolecular de las sulfonamidas **18d,e,g,h**

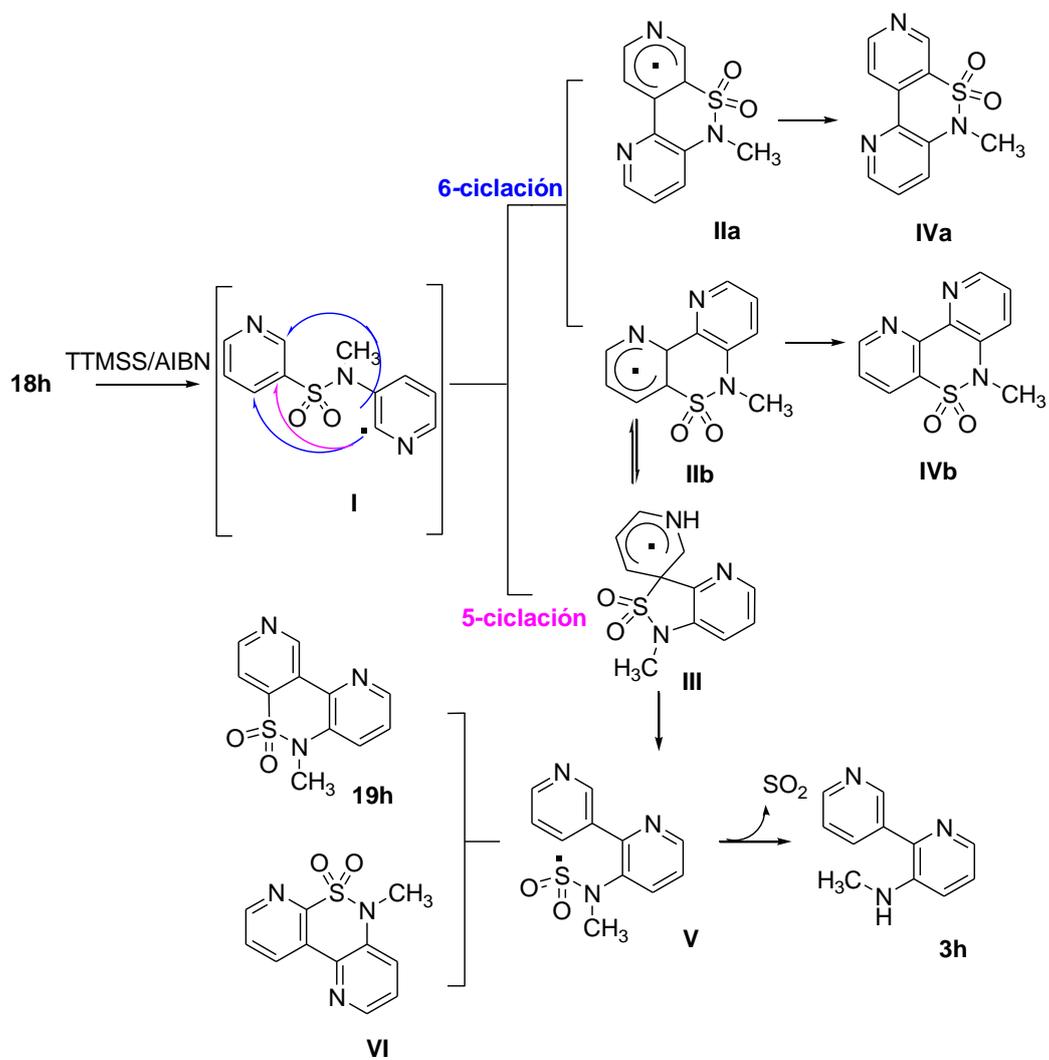
Entrada	Sustrato de partida	3(%)	19(%)
1	 <b>18d</b>	 <b>3d (85%)</b>	—
2	 <b>18e</b>	 <b>3e, 89%</b>	—
3	 <b>18g</b>	 <b>3g, 72%</b>	—
4	 <b>18h</b>	 <b>3h (30%)</b>	 <b>19h (38%)</b>

Como se detalla en la tabla 3.2.2, para las sulfonamidas **18d**, **18e** y **18g**, los productos de *ipso*-sustitución **3** se obtienen como únicos productos de reacción y con excelentes rendimientos (72–85%).

Sin embargo, utilizando las mismas condiciones de reacción, para la sulfonamida **18h** se observa la formación de la biperidina **3h** y también de la sulfonamida cíclica **19h** como productos de la reacción radicalaria.

Tomando como base los estudios realizados previamente, a partir de la sulfonamida **18h** (esquema 3.2.10), el mecanismo propuesto implicaría la formación del radical **I**, el cual podría sufrir una 6-ciclación para proporcionar el radical **IIa** o **IIb**, o bien, una 5-ciclación (*ipso*-sustitución) originando el radical **III**. Además, los radicales intermedios **II** y **III** podrían encontrarse en equilibrio, a través de un desplazamiento 1,2. La oxidación de los radicales **IIa** y **IIb** podría proporcionar las sulfonamidas **IVa** y **IVb** respectivamente, mientras por otro lado, la  $\beta$ -

fragmentación del radical espirocíclico **III**, a través de una 1,4-migración de arilo, podría proporcionar el radical **V**, que podría atacar el carbono  $\alpha$  o  $\gamma$  del residuo de piridina generando **VI** o **19h** respectivamente, o bien por extrusión de  $\text{SO}_2$  y oxidación podría llevar a la formación de la biperidina **3h**.

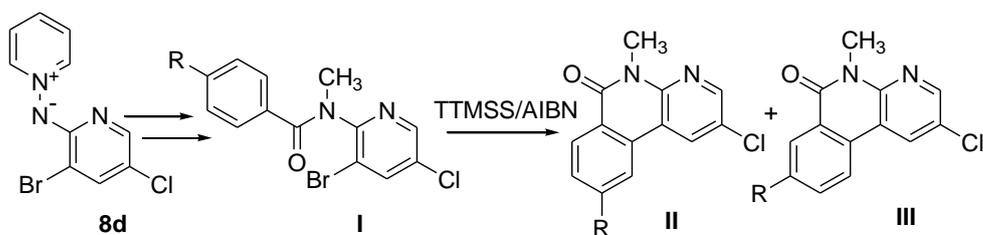


Esquema 3.2.10

De las cuatro posibles estructuras de benzotiazinas hemos asignado tentativamente la estructura **19h** para la benzotiazina que se obtiene, en base a sus patrones de acoplamiento RMN y a los datos espectroscópicos recogidos en la bibliografía.

### 3.3. PREPARACIÓN DE BENZONAFTIRIDINONAS

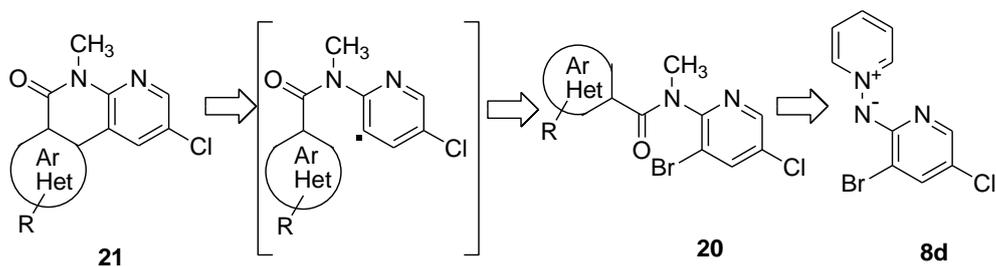
En nuestro grupo de investigación se había comunicado previamente la preparación de los sistemas de benzo[*c*][1,8]-naftiridin-6-ona **II** y **III**, recogidos en el esquema 3.3.1, a partir de los compuestos **I**, preparados éstos a partir de la *N*-aminida de piridinio **8d**.<sup>58</sup>



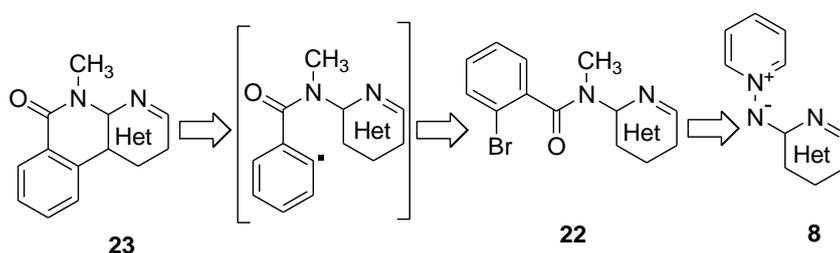
Esquema 3.3.1

Teniendo en cuenta los resultados publicados, se pensó en expandir esta metodología para la obtención de sistemas más complejos,<sup>96</sup> mono- y disustituídos en el arilo, sustituidos con fragmentos de tipo heterocíclico y a partir de diferentes tipos de *N*-aminidas. Estos sistemas se prepararon siguiendo dos rutas alternativas: bien generando el radical en el resto de aminopiridina que proviene de la *N*-aminida (ruta A, esquema 3.3.2), o bien introduciendo en el resto de arilo un bromo susceptible de generar el correspondiente radical (ruta B, esquema 3.3.2).

**Retrosíntesis de 21, ruta A**



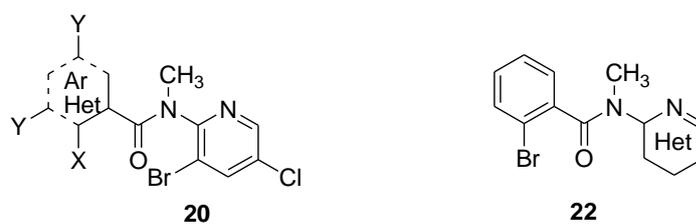
**Retrosíntesis de 23, ruta B**



**Esquema 3.3.2**

La obtención de las naftiridonas **21** y **23** (esquema 3.3.2) tuvo lugar por ciclación radicalica intramolecular, por adición lenta de una disolución de TTMSS y AIBN en *m*-xileno sobre una disolución de las amidas **20** y **22** respectivamente. Éstas a su vez se sintetizaron a partir de la *N*-aminida correspondiente por *N*-acilación selectiva del nitrógeno exocíclico, reducción y posterior *N*-metilación.

Las amidas **20a-g** (amidias de partida para la ruta A) y **22a-c** (amidias de partida para la ruta B), representadas en la figura 3.3.1 se prepararon siguiendo métodos previamente descritos por nuestro grupo.<sup>58</sup>



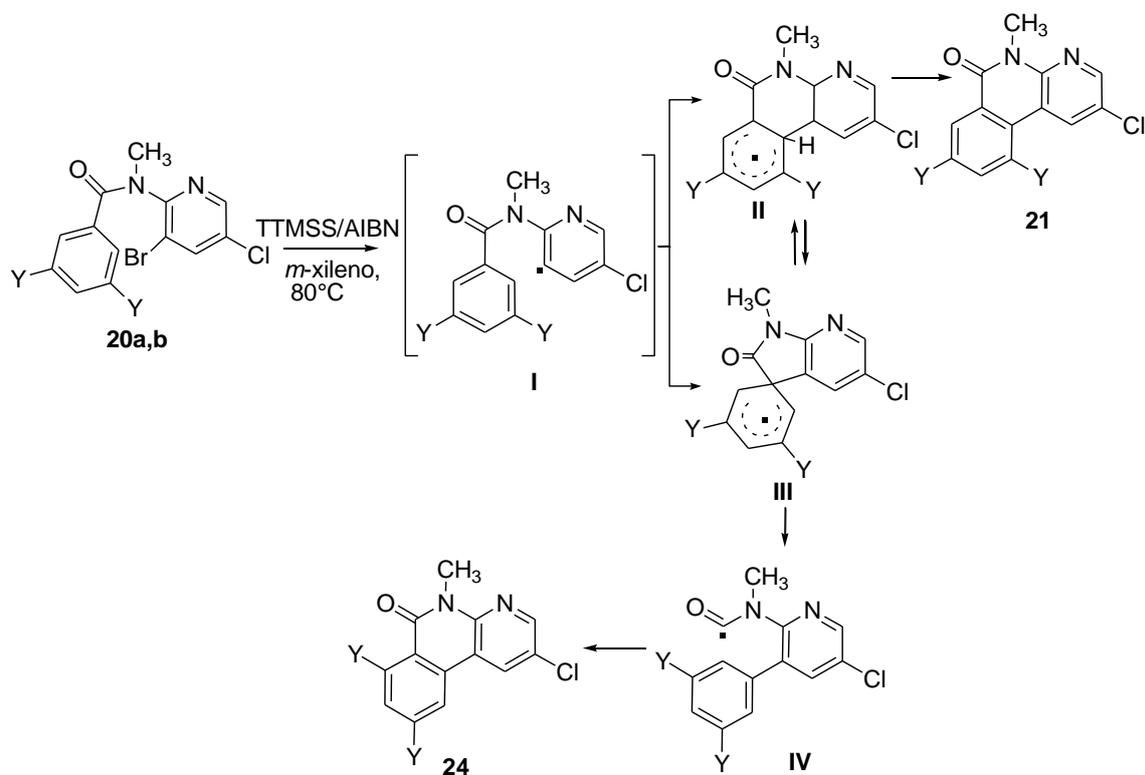
**Amidas de partida para la ruta A:**    **Amidas de partida para la ruta B:**

**20a:** Ar, Y = Cl, X = H  
**20b:** Ar, Y = OCH<sub>3</sub>, X = H  
**20c:** Ar, Y = H, X = Cl  
**20d:** Ar, Y = H, X = CH<sub>3</sub>  
**20e:** Ar, Y = H, X = OCH<sub>3</sub>  
**20f:** Het = furano  
**20g:** Het = tiofeno

**22a:** Het = piridina  
**22b:** Het = pirazina  
**22c:** Het = quinolina

**Figura 3.3.1**

Para la ruta A, cuando se llevó a cabo la reacción radicalaria adicionando lentamente 1.0 equiv de AIBN y 1.0 equiv de TTMSS en *m*-xileno durante 13 horas sobre una disolución de las amidas **20a,b** en el mismo disolvente con agitación a 80°C, se obtuvo como resultado una mezcla de los productos de ciclación **21** y **24** (esquema 3.3.3).



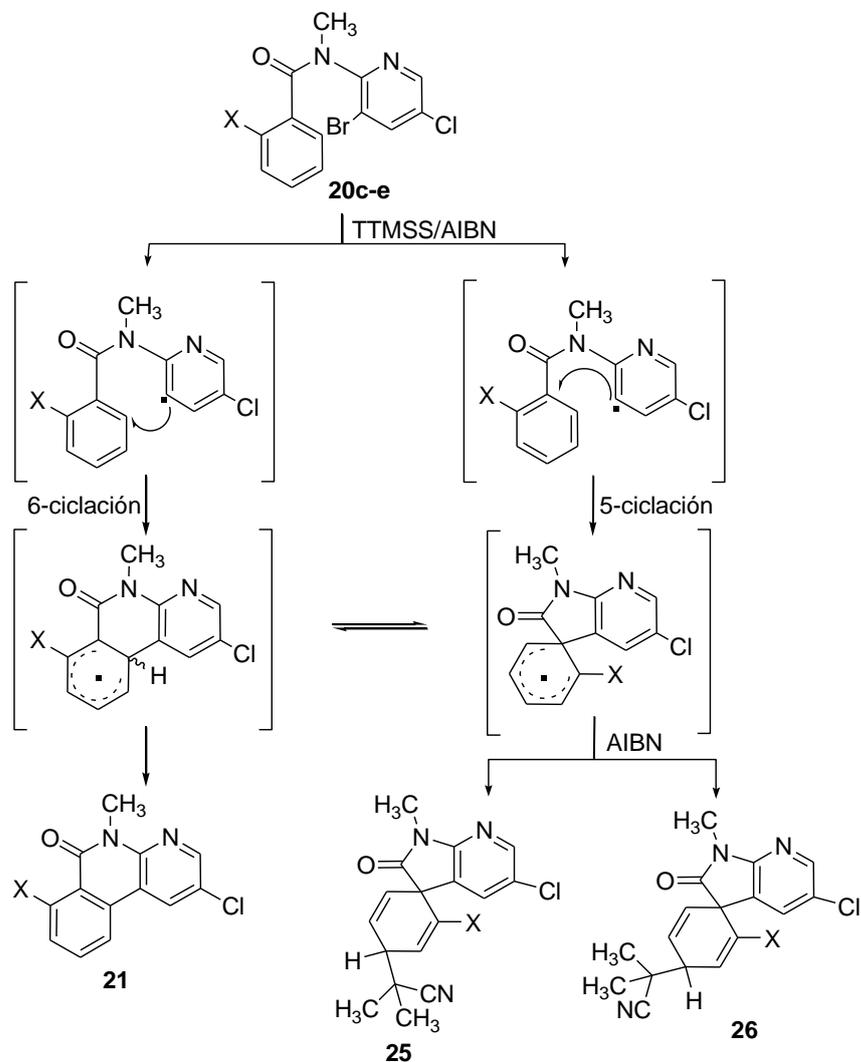
Esquema 3.3.3

Basándose en los estudios realizados previamente,<sup>57,90</sup> el mecanismo propuesto involucraría la formación del radical **I**, el cual puede sufrir una 6-*exo/endo*-trig-ciclación para proporcionar el radical **II**, o bien, una 5-*exo*-trig-ciclación (*ipso*-sustitución) originando el radical **III**. Además, los radicales intermedios **II** y **III** podrían encontrarse en equilibrio, a través de un desplazamiento 1,2.

La oxidación del radical **II** podría proporcionar las 5*H*-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-onas 8,10-disustituidas **21**, cuyos sustituyentes Y están situados en las posiciones *meta* con respecto al grupo carbonilo.

Por otro lado, la β-fragmentación del radical espirocíclico **III** a través de una 1,4-migración de arilo podría proporcionar el radical amidoilo **IV**, de cuya ciclación se obtendrían las 5*H*-benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-onas 7,9-disustituidas **24**.

Cuando se llevó a cabo la ciclación radicalica sobre los productos **20c-e** que tienen un sustituyente en la posición 2 del arilo, se obtuvo una mezcla compleja de compuestos (esquema 3.3.4).



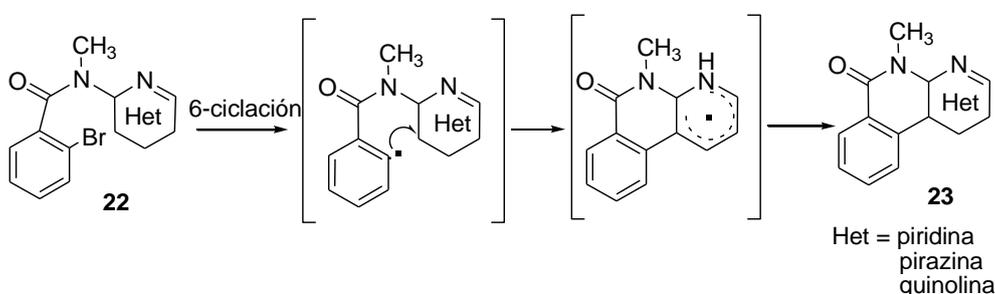
Esquema 3.3.4

De la mezcla se identificó el producto de 6-ciclación **21** y otros dos compuestos, **25** y **26** del esquema 3.3.4, isómeros entre ellos, que

mostraban en el espectro de resonancia magnética nuclear de protón la pérdida de aromaticidad del arilo y la presencia de un fragmento de isobutironitrilo, que podría proceder del iniciador radicalico utilizado en la reacción. Tales productos podrían provenir de un proceso de 5-ciclación seguido posiblemente de una adición del radical espirocíclico sobre un resto proveniente del AIBN.

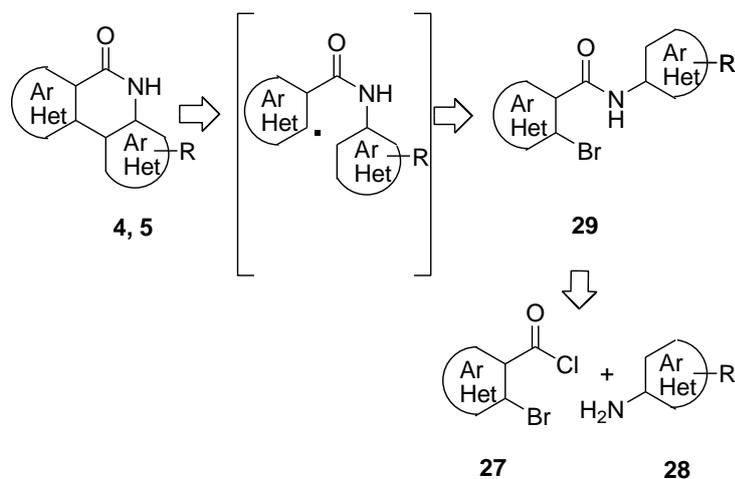
La reacción radicalaria sobre los productos **20f,g** de la figura 3.3.1, con un resto de 2-furanilo y 2-tienilio respectivamente, proporcionó el compuesto cíclico deseado **21** solo en el caso del tiofenilderivado **20g**, ya que el furanilderivado **20f** sufre posiblemente un proceso de descomposición.

Por otro lado, a partir de los productos **22** se obtuvieron las benzonaftiridonas **23** (esquema 3.3.5).



Esquema 3.3.5

A la vista de los resultados obtenidos y con el objeto de evitar la serie de procesos complejos suministrados por la ruta A, se decidió acceder a los derivados de benzonaftiridinonas **4** y **5** del esquema 3.3.6 utilizando una aproximación semejante a la ruta B pero utilizando una nueva metodología de generación de radicales.



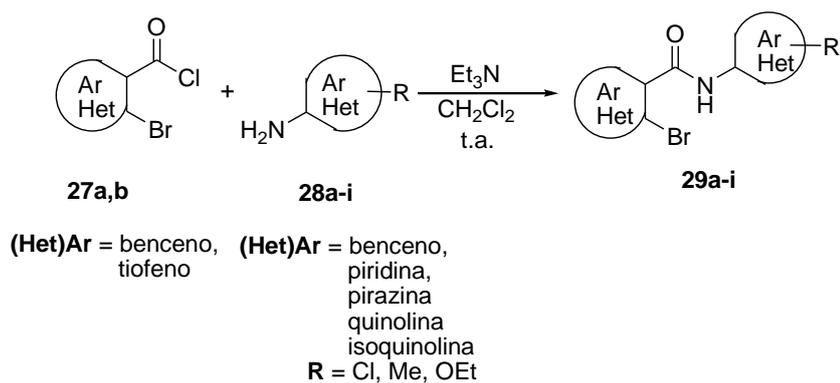
Esquema 3.3.6

Teniendo en cuenta los trabajos de Kumar<sup>61a</sup> y Bisai<sup>61b,c</sup> se planteó obtener las benzonafitridinonas **4** y **5** por ciclación radicalica intramolecular a partir de las amidas **29** utilizando *tert*-butoxido de potasio y 1,10-fenantrolina o AIBN como iniciadores radicalarios. Las amidas **29** a su vez se podrían preparar por reacción de las aminas **28** con los correspondientes cloruros de *o*-bromocarbonilo **27**.

Este método posee la gran ventaja de no requerir adición lenta de los reactivos, pudiéndose trabajar además con mayores cantidades. Por otro lado requiere reacciones en tubo cerrado y de amidas con un NH libre en el (hetero)arilo que va a actuar como aceptor radicalario.

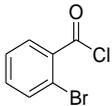
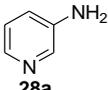
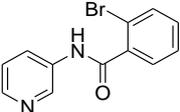
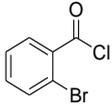
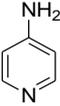
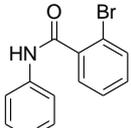
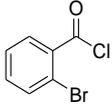
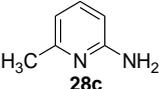
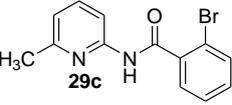
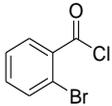
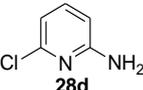
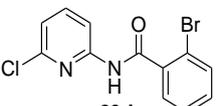
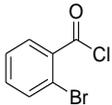
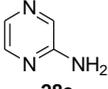
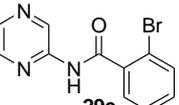
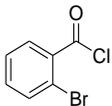
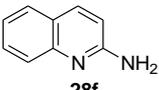
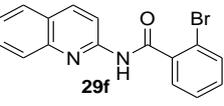
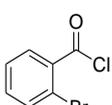
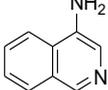
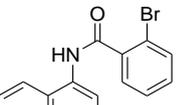
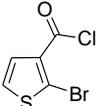
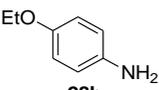
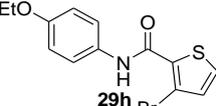
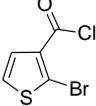
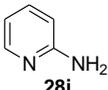
### 3.3.1. Preparación de las amidas de partida

Las amidas de partida **29a-k** se prepararon según las condiciones optimizadas para la síntesis de las amidas **11** (método B, esquema 3.1.2), añadiendo lentamente sobre una disolución de 1.0 equiv de la amina **28** y de 1.1 equiv de Et<sub>3</sub>N en THF una disolución de 1.2 equiv del cloruro de benzoilo o del cloruro de heteroarilo **27** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, a temperatura ambiente (esquema 3.3.7, tabla 3.3.1).



Esquema 3.3.7

Tabla 3.3.1. Preparación de las amidas 29a-i

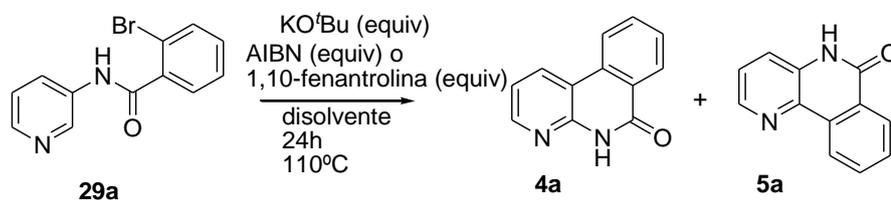
27	28	Producto	Rdto. (%)
			87
			74
			75
			62
			73
			83
			68
			84
			34

Los resultados obtenidos fueron excelentes en todos los casos, solamente para el producto **29i** se observó un rendimiento de tan solo 34%.

### 3.3.2. Preparación de las benzoaftiridinonas

Teniendo en cuenta los trabajos de Kumar<sup>61a</sup> y Bisai,<sup>61b,c</sup> se procedió con la reacción de ciclación radicalaria intramolecular para la obtención de las correspondientes benzoaftiridinonas **4** y **5** (esquema 3.3.8).

En primer lugar el trabajo se centró sobre el estudio del sistema **29a** (esquema 3.3.8). Se efectuaron distintos ensayos utilizando 1,10-fenantrolina o AIBN en diferentes concentraciones, variando los disolventes y los equivalentes de *tert*-butoxido de potasio (tabla 3.3.2).



Esquema 3.3.8

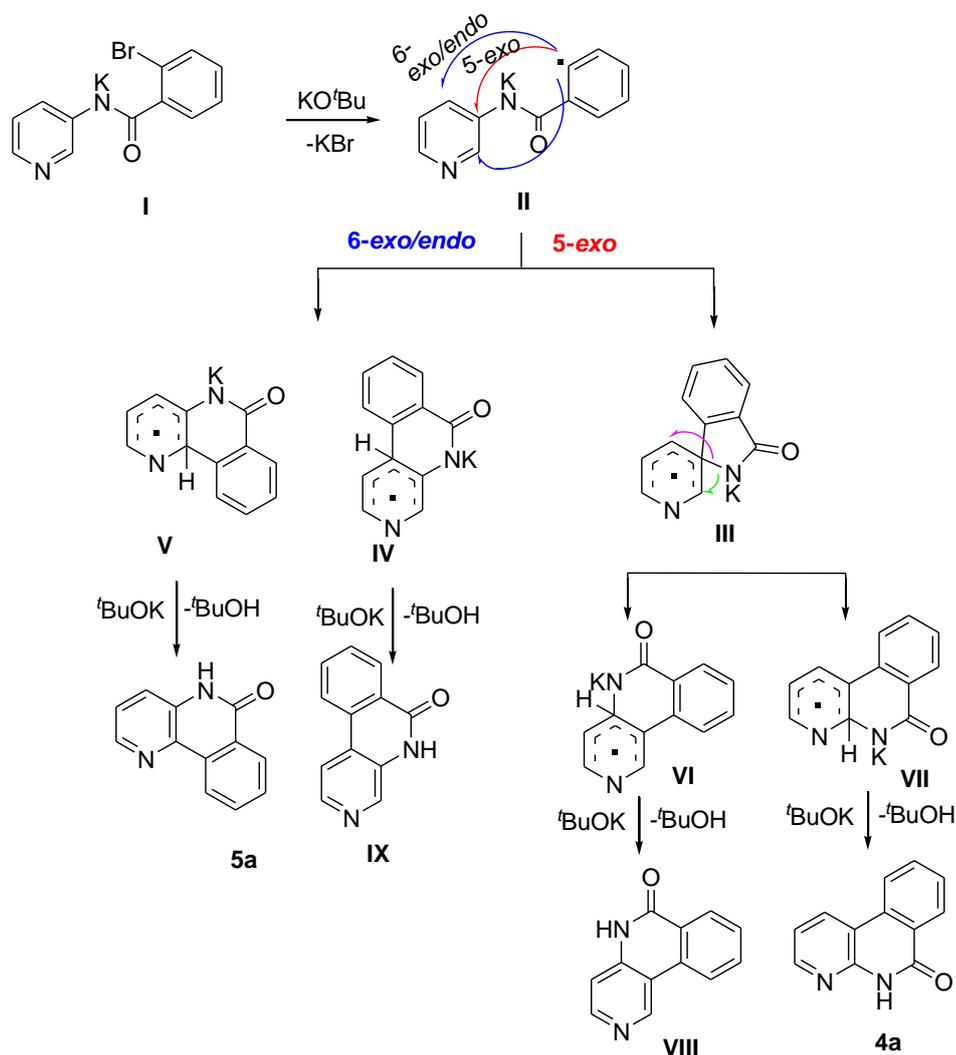
Tabla 3.3.2. Preparación de las benzonaftiridinonas **4a** y **5a**.

Entrada	Disolvente	KO <sup>t</sup> Bu (equiv)	1,10-fenantrolina (equiv)	AIBN (equiv)	Rdto global (%) ratio 4a:5a
<b>1</b>	benceno	4.0	0.25	–	Trazas
<b>2<sup>a</sup></b>	<b>benceno</b>	<b>5.0</b>	<b>0.5</b>	–	<b>45</b> <b>7.0:3.0</b>
<b>3</b>	benceno	6.0	0.5	–	45 7.0:3.0
<b>4</b>	benceno	5.0	0.6	–	44 7.0:3.0
<b>5</b>	benceno	5.0	–	0.25	Trazas
<b>6<sup>b</sup></b>	benceno	5.0	–	0.5	20 6.9:3.1
<b>7</b>	tolueno	5.0	0.5	–	13 6.6:3.3
<b>8</b>	<i>m</i> -xileno	5.0	0.5	–	15 6.6:3.3

<sup>a</sup>Método A: amina **29** (1.0 equiv), KO<sup>t</sup>Bu (5 equiv), 1,10-fenantrolina (0.5 equiv), benceno; <sup>b</sup>Método B: amina **29** (1.0 equiv), KO<sup>t</sup>Bu (5 equiv), AIBN (0.5 equiv), benceno

Como se detalla en la tabla 3.3.2 para la formación de los productos **4a** y **5a** los mejores resultados se obtuvieron utilizando 0.5 equiv de 1,10-fenantrolina, 5 equiv de KO<sup>t</sup>Bu y benceno como disolvente, conduciendo la reacción en un tubo sellado durante 24 horas a 110°C (tabla 3.3.2, entrada 2, método A). Efectivamente cuando se ensayó la reacción con 4 equiv de KO<sup>t</sup>Bu (tabla 3.3.2, entrada 1) solamente se obtuvieron trazas de los productos finales, mientras que cuando se intentó aumentar la cantidad de KO<sup>t</sup>Bu empleando 6 equiv (tabla 3.3.2, entrada 3) o la cantidad de 1,10-fenantrolina empleando 0.6 equiv (tabla 3.3.2, entrada 4) no se obtuvieron mejoras en el rendimiento. Peores resultados se obtuvieron también cuando se intentó cambiar el disolvente utilizando tolueno o *m*-xileno (tabla 3.3.2, entradas 7 y 8). Los ensayos efectuados utilizando AIBN en lugar de 1,10-fenantrolina tampoco proporcionaron mejores resultados (tabla 3.3.2, entradas 5 y 6).

Tomando como base los estudios realizados por Kumar y col.,<sup>61a</sup> en el esquema 3.3.9 se detalla una posible propuesta de mecanismo para la reacción de ciclación radicalaria en presencia de KO<sup>t</sup>Bu y 1.10-fenantrolina.



Esquema 3.3.9

El primer paso consistiría en la deprotonación del N-H por parte del KO<sup>t</sup>Bu, que llevaría a la formación del intermedio I. En el paso siguiente el KO<sup>t</sup>Bu generaría el radical II, que podría atacar el anillo de piridina de manera 6 *exo/endo*-trig o 5 *exo*-trig formando los intermedios IV y V para la ciclación 6 *exo-endo* y III para la ciclación 5-*exo*. Una expansión

de anillo en el intermedio **III** podría proporcionar los radicales hexadienilos **VI** y **VII** mucho más estables. En el último paso, los radicales **IV**, **V**, **VI** y **VII** transferirían un electrón al intermedio **I** generando los productos **IX**, **5a**, **VIII** y **4a** respectivamente, **KI** y un nuevo radical **II** que podría seguir la cadena radicalaria liberándose los productos finales.

Aunque efectivamente son posibles cuatro isómeros, solo se detectan en la reacción dos de ellos que se han designado como **4a** (isómero mayoritario) y **5a** (isómero minoritario) y que desafortunadamente fueron inseparables, calculándose su proporción mediante análisis de  $^1\text{H}$ -RMN (figura 3.3.2).

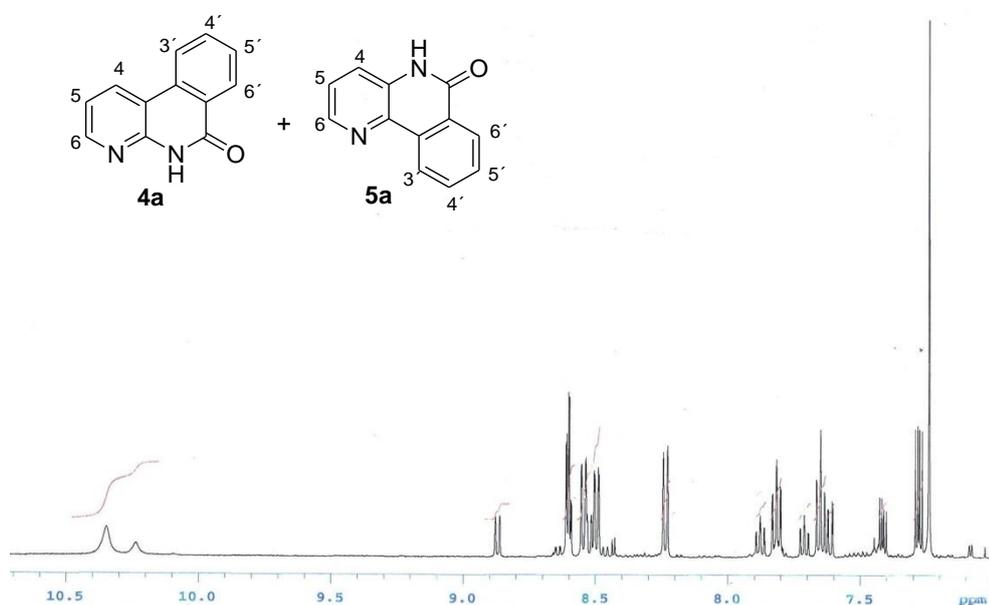


Figura 3.3.2

La determinación estructural de los isómeros **4a** y **5a** se llevó a cabo analizando los datos obtenidos de los experimentos mono- y bidimensionales TOCSY (figuras 3.3.3 y 3.3.4) y NOESY (figura 3.3.5).

En la figura 3.3.2 aparece el espectro de la mezcla de los dos productos, mientras que en las figura 3.3.3 y 3.3.4 aparecen los espectros

TOCSY para la parte heterocíclica y carbocíclica respectivamente de los isómeros mayoritario y minoritario.

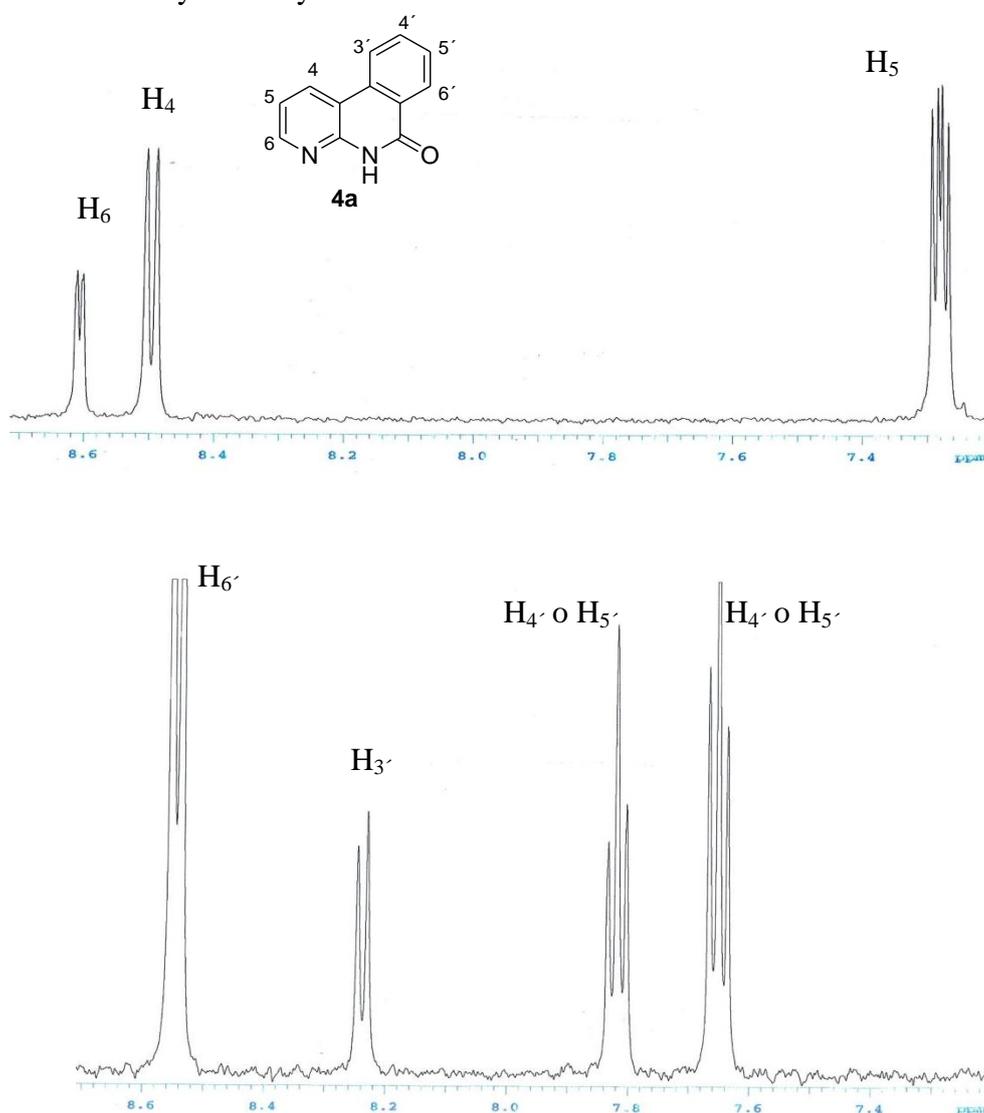


Figura 3.3.3

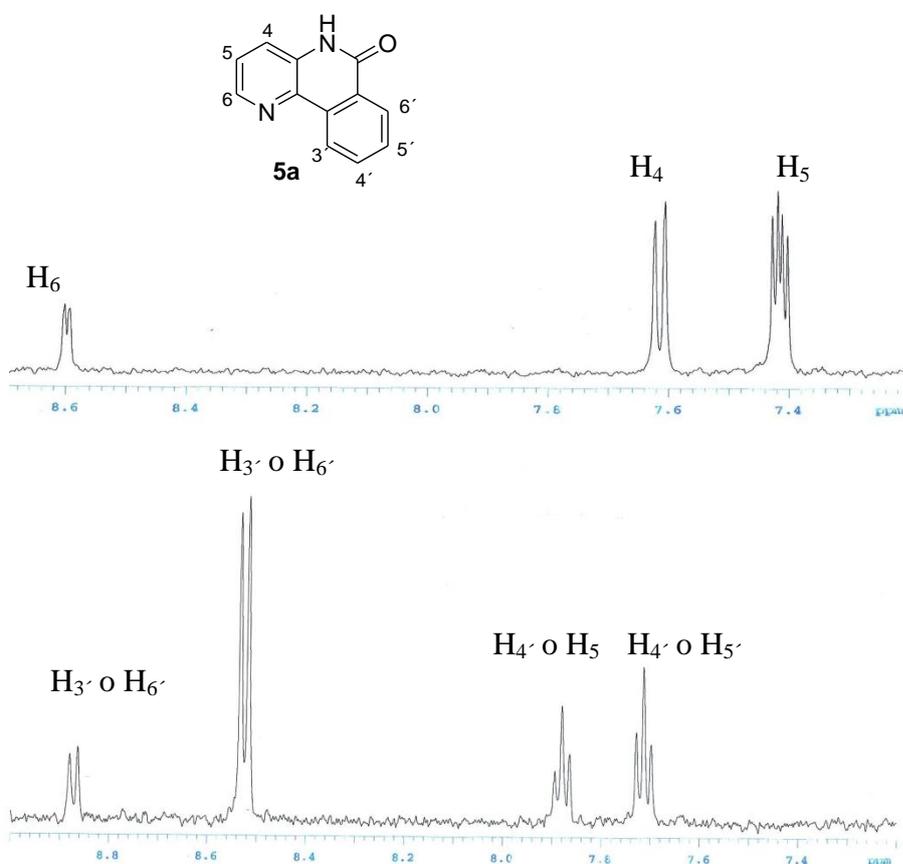


Figura 3.3.4

Como puede observarse por los patrones de acoplamiento de ambos regioisómeros, éstos no resultan compatibles con las estructuras **VIII** y **IX** (esquema 3.3.9).

La estructura del producto mayoritario **4a** se estableció mediante experimentos NOESY (figura 3.3.5).

Así efectivamente, la saturación de la señal a 8.50 ppm que debe ser inequívocamente la señal correspondiente al H<sub>4</sub> del resto de piridina, produce una respuesta NOE en la señal a 8.23 ppm, que debe corresponder a H<sub>3'</sub> del resto de benceno.

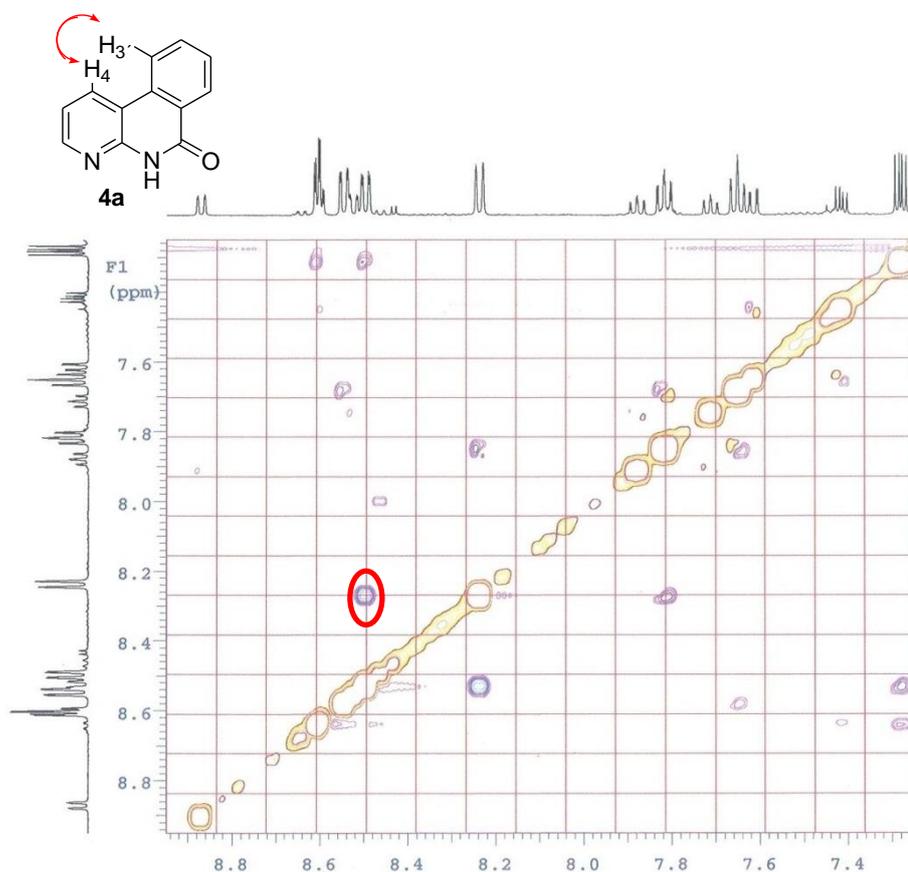
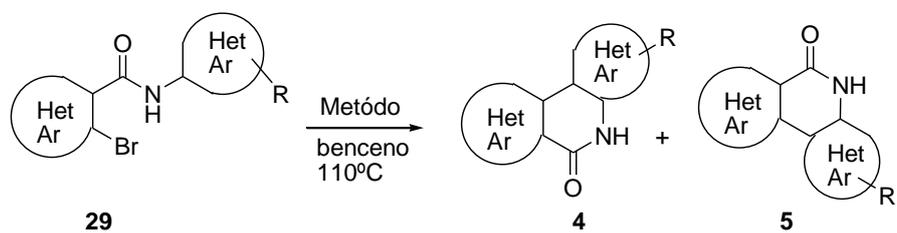


Figura 3.3.5

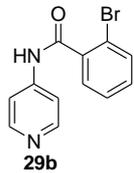
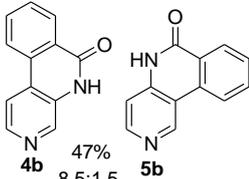
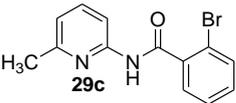
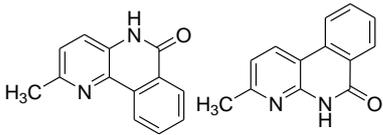
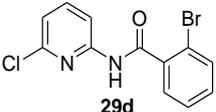
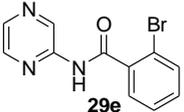
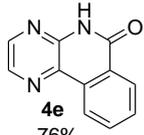
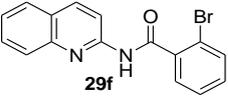
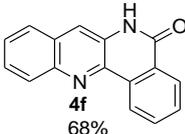
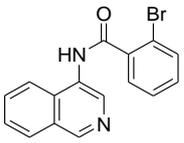
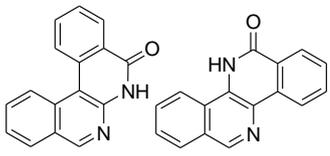
Cuando se intentó extender el método a las otras benzamidas (esquema 3.3.10), se observó que en algunos casos la reacción de ciclación proporcionaba mejores resultados utilizando 0.5 equiv de AIBN en lugar de 0.5 equiv de 1,10-fenantrolina, 5 equiv de KO<sup>t</sup>Bu y benceno como disolvente (método B, tabla 3.3.2). En la tabla 3.3.3 se recogen los resultados obtenidos para la reacción de formación de las benzonaftridinonas **4** y **5**.



(Het)Ar = benceno,  
tiofeno,  
piridina,  
pirazina,  
quinolina,  
isoquinolina  
R = Cl, Me, OEt

Esquema 3.3.10

Tabla 3.3.3. Preparación de las naftiridinonas 4 y 5.

Entrada	Partida	Metódo	Rdto global ratio 4:5
1	 <b>29b</b>	A	 <b>4b</b> 47% 8.5:1.5 <b>5b</b>
2	 <b>29c</b>	A	 <b>4c</b> 51% <b>5c</b> 8.5:1.5
3	 <b>29d</b>	A o B	—
4	 <b>29e</b>	B	 <b>4e</b> 76%
5	 <b>29f</b>	B	 <b>4f</b> 68%
6	 <b>29g</b>	B	 <b>4g</b> 70% <b>5g</b> 8.1:1.9
7	 <b>29h</b>	A o B	—
8	 <b>29i</b>	A o B	—

La reacción de ciclación condujo a las benzonaftiridinonas deseadas con rendimientos entre 45–76% en el caso de las amidas **29a-c** y **29e-g**. Para las amidas **29b,c** (tabla 3.3.3, entradas 1 y 2) los mejores resultados se obtuvieron utilizando el método A mientras que para las amidas **29e-g** (tabla 3.3.3, entradas 4-6) el método B condujo a los productos finales con mejores rendimientos.

En el caso de las amidas **29d** y **29h-i** (tabla 3.3.3, entradas 3, 7 y 8) la reacción de ciclación intramolecular no proporcionó los compuestos deseados **4** y **5** bajo ninguna de las condiciones ensayadas. Solamente se recuperaron las amidas de partida y en algunos casos se aislaron los correspondientes derivados deshalogenados.

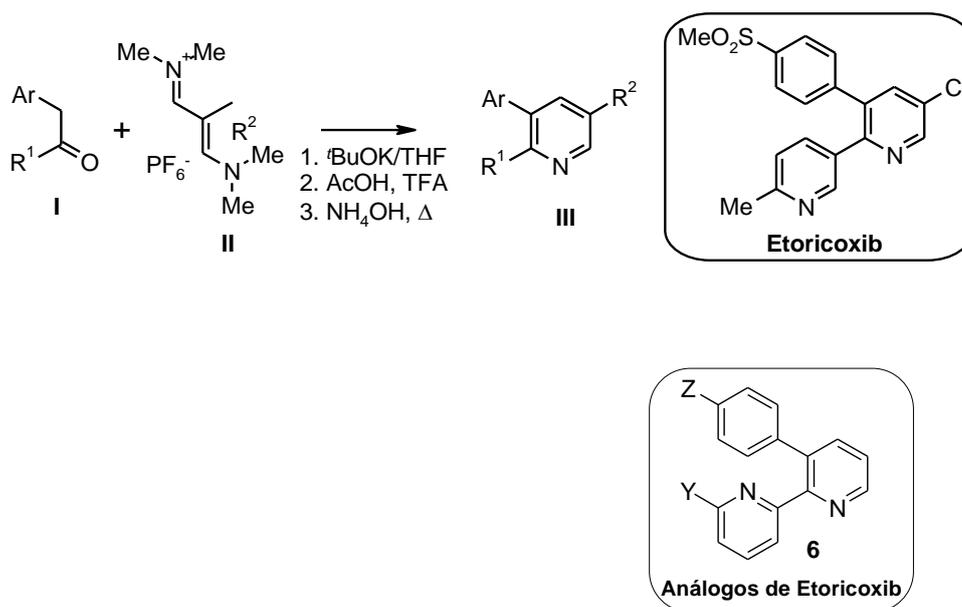
Los mejores resultados se observaron para las amidas **29e-g** (tabla 3.3.3, entradas 4-6), que proporcionaron las naftiridinonas correspondientes con rendimientos entre 68–76%. Para la amida **29f** (tabla 3.3.3, entrada 5) el único producto obtenido fue el producto proveniente de la reacción de *ipso*-sustitución **4f**, que en todo los casos es el mayoritario, mientras para la diazina **29e** (tabla 3.3.3, entrada 4) se obtuvo el único regioisómero posible **4e**.

### 3.4. APROXIMACIONES A LA SÍNTESIS DE ETORICOXIB Y PREPARACIÓN DE 2-PIRIDONAS 3,5-HALO Y/O ARIL SUSTITUIDAS

Como una posible aplicación de las reacciones de bisheteroarilación en condiciones radicalarias, nuestro grupo de investigación ha ido desarrollando un proyecto de síntesis de nuevos análogos de Etoricoxib **6** (esquema 3.4.1), utilizando en este caso una aproximación intermolecular.

Etoricoxib<sup>97</sup> (esquema 3.4.1) es un agente antiinflamatorio no esteroídico, inhibidor selectivo de COX-2, desarrollado y comercializado por Merk & Co. Inc. Este derivado presenta una estructura triarílica con una unión 2,3 entre la piridina central y el fragmento de 6-metilpiridina y una unión 3,4 entre el núcleo central y el sistema carbocíclico.

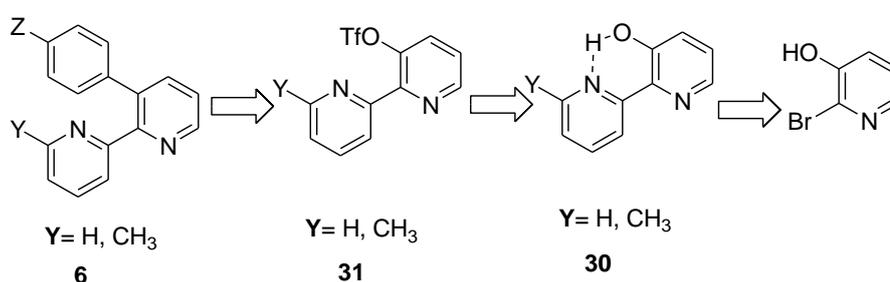
Una de las estrategias descritas<sup>98</sup> para la preparación de este tipo de compuestos consiste en la construcción del núcleo central de piridina mediante una reacción de anulación de  $\alpha$ -arilcetonas **I** y hexafluorofosfatos de vinadinio **II** (esquema 3.4.1), lo que permite la obtención de numerosos análogos de Etoricoxib **III** con rendimientos excelentes.



Esquema 3.4.1

En el caso de los análogos preparados, la unión del núcleo central de piridina con el otro residuo de piridina es de tipo 2,2', mientras se obtuvieron variantes en los restos Y y Z.

Estos análogos fueron preparados siguiendo el esquema retrosintético 3.4.2, donde el paso clave, la reacción radicalaria intermolecular llevada a cabo en las condiciones habituales (adicionando lentamente durante 8 h una disolución de 1.0 equiv de TTMSS, 1.0 equiv de AIBN y 0.5 equiv de 2-bromo-3-hidroxipiridina en piridina, o 2-picolina, sobre el mismo disolvente en presencia de ácido acético a 80°C), no proporcionaba, como esperábamos, la biperidina 2,3' propia de Etoricoxib, sino la biperidina 2,2' **30** que aparece en el esquema 3.4. 2.



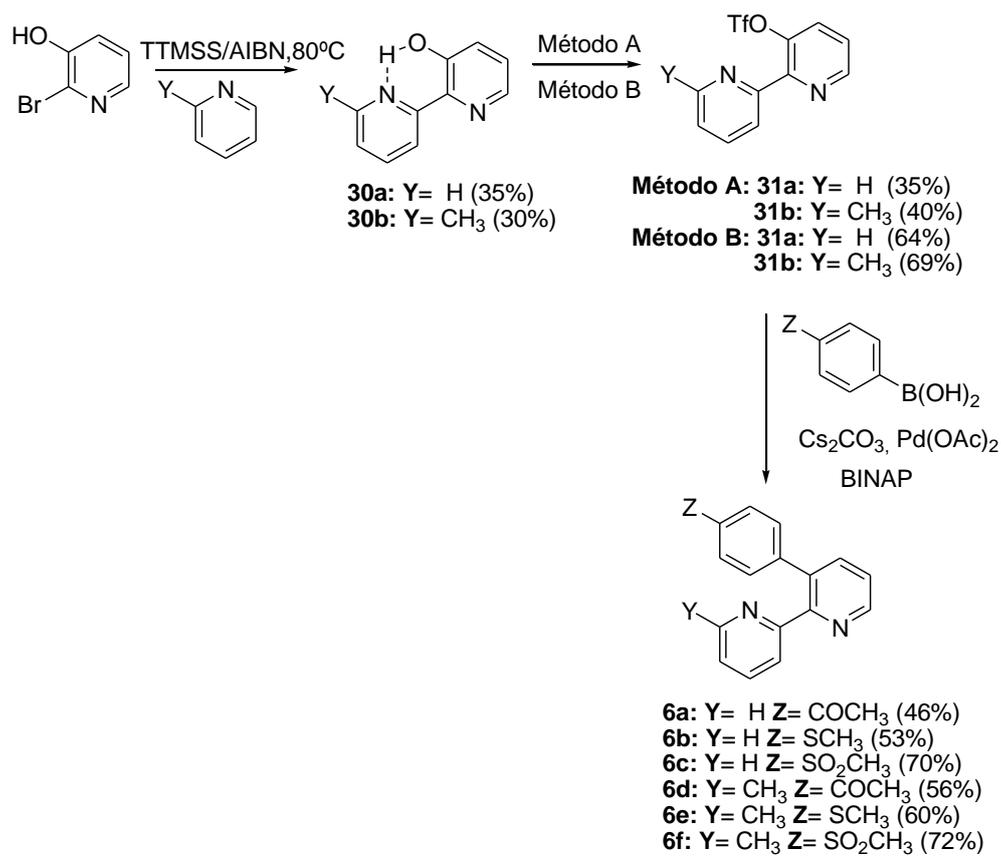
Esquema 3.4.2

Esta situación, parece ser debida a la formación del puente de hidrógeno intramolecular de los productos **30**, lo que hace que la reacción evolucione en ese sentido.

Todos los intentos que se ensayaron para bloquear la formación de los puentes de hidrogeno y guiar la reacción hacia la formación de la biperidina 2,3' fueron infructuosos.

Puesto que esta alternativa podía dar acceso a los análogos de Etoricoxib con una unión 2,2' de los restos de piridina, se prosiguió con la ruta sintética.

A partir las 2,2'-biperidinas **30** se formaron los correspondientes triflatos **31** que por acoplamiento de Suzuki con distintos ácidos borónicos nos permitieron obtener los análogos de Etoricoxib **6** que aparecen en el esquema 3.4.3.



Esquema 3.4.3

En un primer intento (método A) los triflatos **31a,b** se prepararon tratando los alcoholes correspondientes con trietilamina y anhídrido triflico en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro durante 40 minutos. Teniendo en cuenta los escasos rendimientos obtenidos se intentó optimizar la reacción mediante el método B, que se llevó a cabo dejando a reflujo durante 2 horas una disolución constituida por 1.0 equiv de los correspondientes alcoholes, 1.5 equiv de la *N*-(5-cloro-2-piridil)bis(trifluorometanosulfonyl)imidazolidinona (reactivo de Comins) y 2 equiv de trietilamina anhidra en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro.<sup>99</sup>

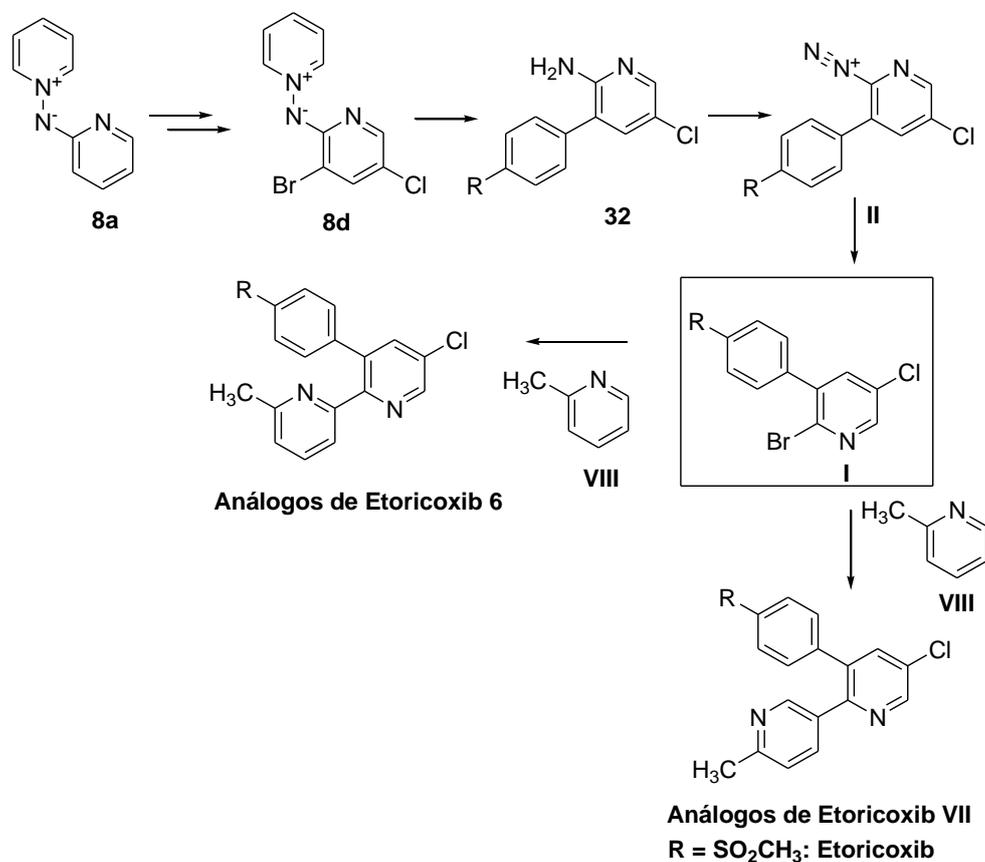
Efectivamente, la utilización del método B proporcionó mejoras considerables en la preparación de los triflatos **31**.

Finalmente el acoplamiento de Suzuki, que se realizó en presencia de 1.5 equiv del correspondiente ácido borónico, 1.2 equiv de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 5

mol% de Pd(OAc)<sub>2</sub> y 5 mol% de BINAP en una mezcla de tolueno:EtOH (10:1) como disolvente, a reflujo durante 12 horas, nos proporcionó una serie de análogos de Etoricoxib **6a-f**.

Aunque esta ruta ha sido mejorada, sobre todo en lo que concierne a la formación de los triflatos, no nos ha permitido mejoras en las reacciones de acoplamiento de los productos **6a** y **6b**, y del mismo modo tampoco nos ha dado acceso a Etoricoxib.

Una posible ruta alternativa, que evitaría la formación del puente de hidrogeno intramolecular y que sí podría darnos acceso a Etoricoxib (R = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), es la que aparece recogida en el esquema 3.4.4 y que utiliza como productos de partida las *N*-aminidas de piridinio **8**, sobre las que se tiene amplia experiencia en nuestro grupo de investigación.

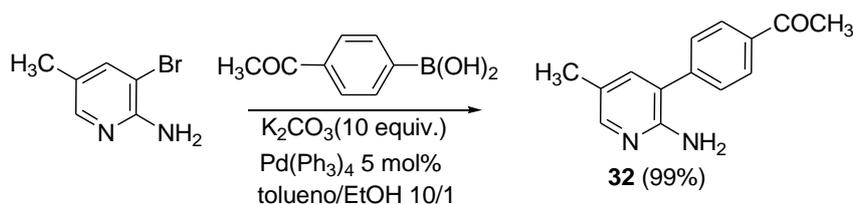


Esquema 3.4.4

Así la reacción radicalaria intermolecular entre el bromoderivado **I** del esquema 3.4.4 y la 2-picolina **VIII** podría proporcionar los análogos de Etoricoxib **6** o **VII** o Etoricoxib para un acoplamiento 2,3 y R = SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>. Los derivados **I** podrían obtenerse a partir de las sales de diazonio **II** y éstas a partir de los derivados **32**, que se obtienen fácilmente a partir de las *N*-aminadas dihalogenadas **8d** y estas a partir de la *N*-aminada de piridinio **8a**.

Como modelo más accesible utilizamos la 3-bromo-5-metil-2-aminopiridina comercial. Así los primeros ensayos los realizamos con esta amina y el ácido (4-acetilfenil)borónico.

El acoplamiento de Suzuki con el ácido (4-acetilfenil)borónico se llevó a cabo en las condiciones previamente descritas,<sup>86b</sup> en presencia de 1.5 equiv del ácido arilborónico, 10 equiv de la base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 5 mol% de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador, en una mezcla tolueno:etanol (10:1) a reflujo durante 12 horas, observándose un rendimiento prácticamente cuantitativo (esquema 3.4.5).

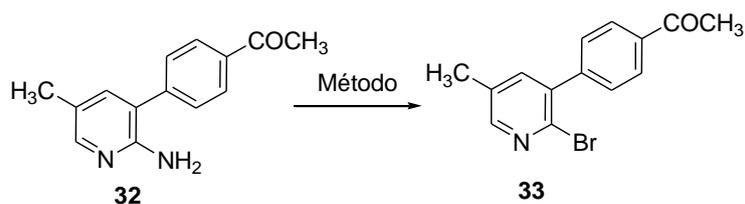


Esquema 3.4.5

Una vez obtenida la amina **32** se intentó sintetizar la correspondiente 2-bromopiridina **33**, que se utilizaría como producto de partida en la reacción radicalica.

Se hicieron varias pruebas para la obtención del compuesto **33** (esquema 3.4.6)

Sin embargo, solamente añadiendo una disolución de nitrito de *tert*-butilo y bromuro de cobre II (CuBr<sub>2</sub>) en bromoformo sobre una disolución de la amina en el mismo disolvente, a reflujo durante 4 horas (método F),<sup>100</sup> se consiguió sintetizar el producto bromado con un rendimiento moderado. Las distintas condiciones utilizadas están recogidas en la tabla 3.4.1.



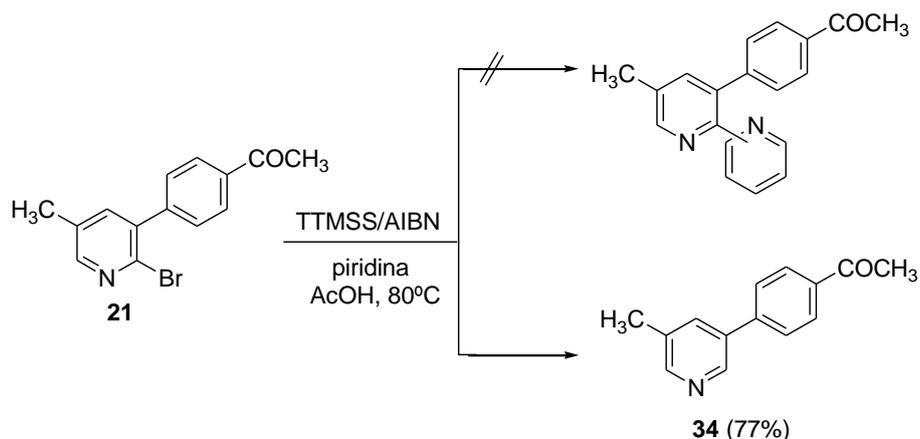
Esquema 3.4.6

Tabla 3.4.1. Reacción de bromación de la amina **32**.

Método	Disolvente	Condiciones	Rdto. (%)
A	H <sub>2</sub> O	HBr/Br <sub>2</sub> /NaNO <sub>2</sub>	5
B	Et <sub>2</sub> O/ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	HCl/Br <sub>2</sub> /EtONO	–
C	Et <sub>2</sub> O/CCl <sub>4</sub>	HCl/Br <sub>2</sub> /EtONO	–
D	Et <sub>2</sub> O/CCl <sub>4</sub>	HBr/Br <sub>2</sub> /EtONO	–
E	H <sub>2</sub> O	KBr/H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /NaNO <sub>2</sub>	–
F	CHBr <sub>3</sub>	CuBr <sub>2</sub> <sup>t</sup> /BuONO	54

Una vez sintetizado el derivado bromado **33** se procedió con la reacción radicalaria intermolecular. La reacción se llevó a cabo adicionando lentamente durante 8 horas una disolución de TTMSS, AIBN y 2-bromo-3-acetilfenil-5-metilpiridina en piridina, sobre el mismo disolvente en presencia de ácido acético a 80°C.<sup>20</sup>

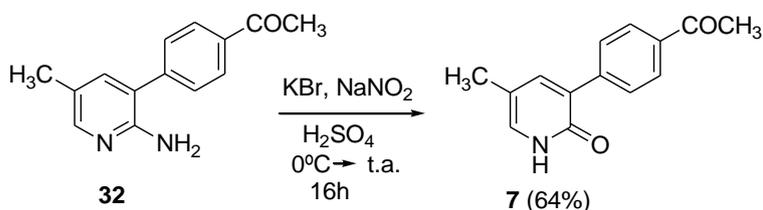
Desafortunadamente, en tales condiciones solamente observamos el producto de desbromación **34** (esquema 3.4.7).



Esquema 3.4.7

Otros intentos, utilizando diferentes aminas de partida y con diferentes restos de arilo condujeron a resultados semejantes, para lo que decidimos abandonar esta ruta.

Sin embargo, habíamos observado que cuando intentábamos bromar la aminopiridina **32** utilizando el método E (llevado a cabo tratando 1.0 equiv de la amina con 2.0 equiv de bromuro de potasio (KBr) y 5.0 equiv de nitrito de sodio (NaNO<sub>2</sub>) en ácido sulfúrico H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se observaba la formación de la 2-piridona correspondiente **7** como único producto de reacción y con un rendimiento satisfactorio (esquema 3.4.8).



Esquema 3.4.8

Las 2-piridonas funcionalizadas son una clase importante de azaheterociclos orgánicos debido a su presencia en numerosos productos naturales y compuestos orgánicos con interés farmacológico.<sup>101</sup> Del mismo modo, las 2-piridonas halogenadas, son una importante clase de piridonas, que han sido descritas y patentadas como agentes

cardiotónicos, fármacos antivirales, antiinflamatorios, antidepresivos o fungicidas.<sup>102</sup> Algunos ejemplos de estas estructuras aparecen recogidos en la figura 3.4.1.

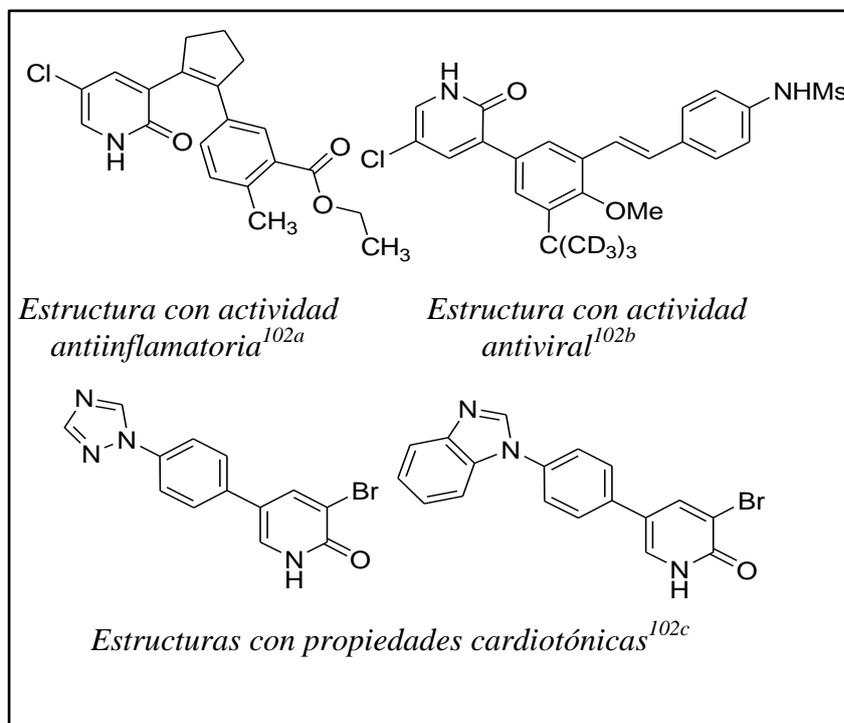
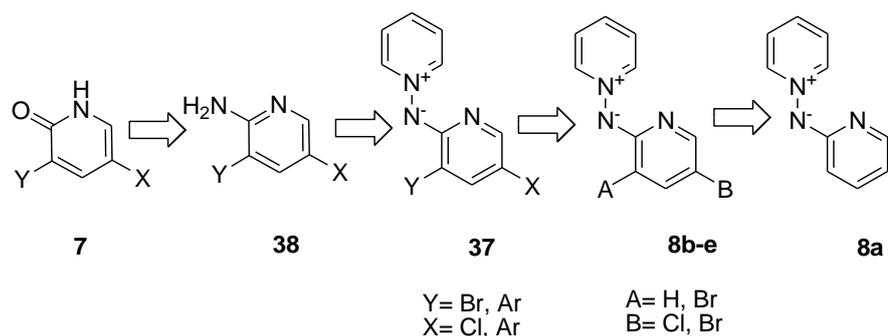


Figura 3.4.1

Desafortunadamente, la mayoría de las metodologías utilizadas para la preparación de piridonas, no suelen ser aplicables a la síntesis de 2-piridonas halogenadas. En este contexto, Dong y sus col.<sup>103</sup> han publicado recientemente una elegante aproximación para la obtención de 2-piridonas halogenadas mediante reacción de Vilsmeier de enaminonas.

Teniendo en cuenta estos resultados, se planteó la siguiente ruta retrosintética para la obtención de 2-piridonas 3,5-halogenadas y/o ariladas a partir de *N*-aminidas de piridinio (esquema 3.4.9).



Esquema 3.4.9

Las 2-piridonas **7** podrían ser preparadas mediante diazotación de las aminopiridinas **38** en medio acuoso. Estas a su vez, se obtendrían por reducción del enlace *N-N* de las *N*-aminidas de piridinio **37** que se podrían obtener mediante introducción de distintos grupos arilos sobre las *N*-aminidas halogenadas **8b-e**. Los compuestos **8b-e** se sintetizarían a partir del *N*-aminida de piridinio **8a** siguiendo procedimientos previamente descritos por nuestro grupo.

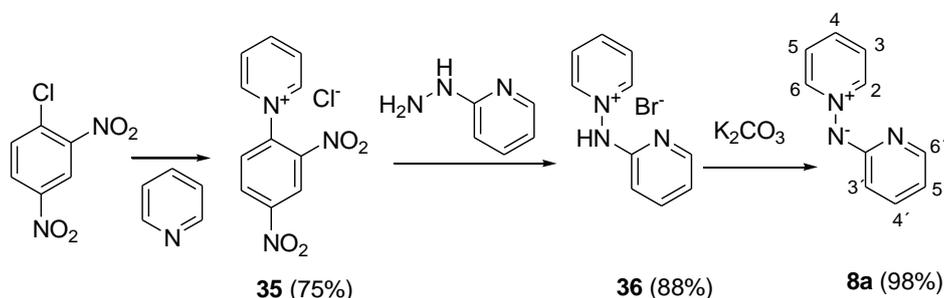
La ventaja de esta estrategia sintética consiste en el hecho que a partir de las *N*-aminidas de piridinio se podrían obtener fácilmente 2-piridonas halogenadas en las posiciones 3 ó 5.

### 3. 4. 1. Preparación de la *N*-aminida de partida **8a**

Como ya se ha comentado en el apartado de antecedentes, las *N*-heteroarilaminidas de piridinio tienen la característica de poseer simultáneamente dos subestructuras con características electrónicas opuestas, una  $\pi$ -deficiente y otra  $\pi$ -excedente, unidas mediante un enlace *N-N* fácilmente reducible.<sup>76</sup> El nitrógeno exocíclico facilita la sustitución electrofílica aromática (SE) en las posiciones 3' y 5'.<sup>73b</sup>

Siguiendo el proceso que se detalla en el esquema 2.3.3 de los antecedentes, la *N*-(2'-piridil)aminida de piridinio **8a**<sup>104</sup> se ha preparado partiendo de cloro-2,4-dinitrobenceno y piridina para obtener la sal de Zincke **35**<sup>105</sup> que por reacción con la 2-hidrazinopiridina proporciona la

sal de piridinio **36**.<sup>106</sup> Su posterior tratamiento con  $K_2CO_3$  libera la aminida **8a** (esquema 3.4.10).

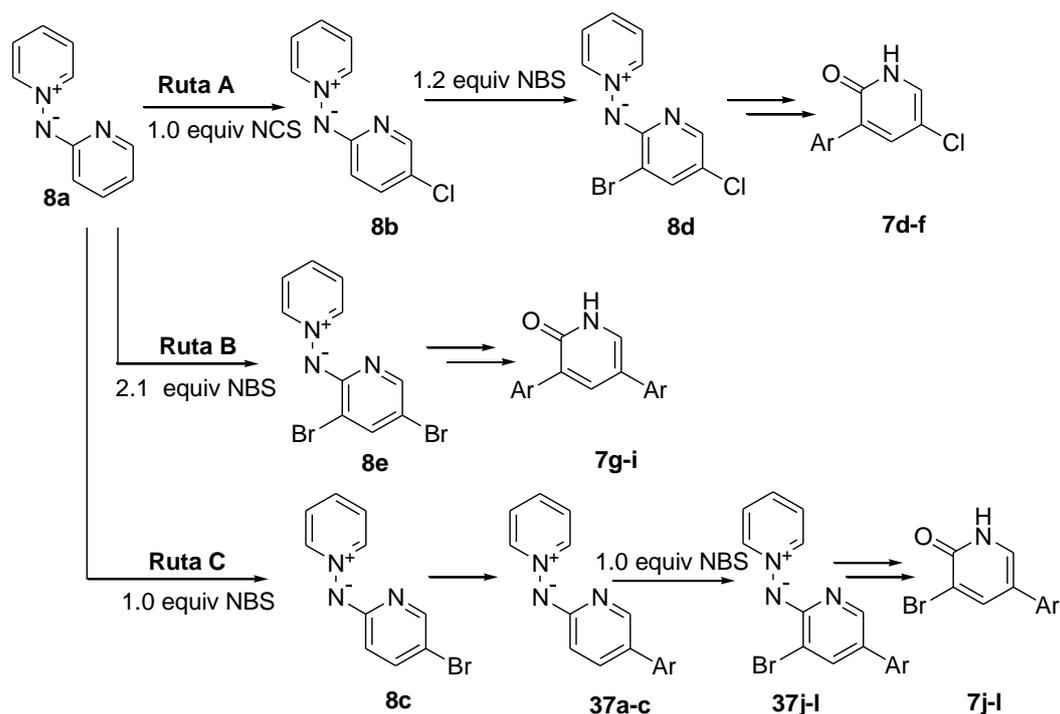


Esquema 3.4.10

### 3. 4. 2. Preparación de las *N*-aminidas de piridinio halogenadas en las posiciones 3' y 5'

Para sintetizar los productos de partida de las reacciones de acoplamiento de paladio, según el método descrito previamente en nuestro grupo de investigación,<sup>80</sup> se requiere halogenar, concretamente bromar, las posiciones 3' y 5' del anillo de piridina.

Teniendo en cuenta que las reacciones con electrófilos en las *N*-aminidas de piridinio tienen lugar de manera regioselectiva en la posición 5' y que para un sistema dibromado la reacción de acoplamiento tipo Suzuki puede tener lugar sobre los dos centros reactivos, hemos utilizado la siguiente aproximación para la obtención de las 2-piridonas 3,5-halo y/o ariladas (esquema 3.4.11).



Esquema 3.4.11

Las 3',5'-haloaminidas de piridinio **8b-e**, empleadas como sustratos de partida para la síntesis de 2-piridonas, se recogen en el esquema 3.4.11, en el que también se indica su preparación a partir de la *N*-aminida **8a** y la *N*-halosuccinimida correspondiente, según el procedimiento descrito previamente por nuestro grupo.<sup>73b</sup>

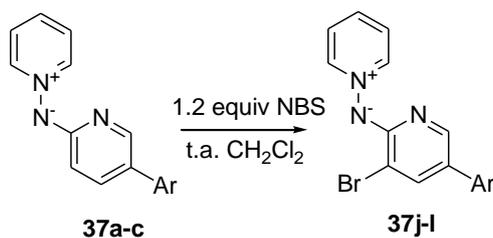
La síntesis de la *N*-(3'-bromo-5'-cloro-2'-piridil)aminida de piridinio **8d** (ruta A) se lleva a cabo a través de un primer paso de cloración con 1.0 equiv de *N*-clorosuccinimida (NCS) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a -20°C para proporcionar **8b**, y un segundo paso de bromación con 1.2 equiv de *N*-bromosuccinimida (NBS) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente para proporcionar **8d**.

Por su parte, la 3',5'-dibromoaminida de piridinio **8e** (ruta B) se sintetiza mediante adición lenta y a 0°C de 2.1 equiv de NBS sobre una disolución de la *N*-aminida **8a** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Finalmente la síntesis de la *N*-(5'-bromo-2'-piridil)aminida de piridinio **8c** (ruta C) se lleva a cabo a partir de **8a** por bromación con 1.0 equiv de NBS a baja temperatura.

En cuanto a la bromación de las aminidas previamente ariladas **37a-c** del esquema 3.4.11 se llevó a cabo con excelentes resultados utilizando 1.2 equiv de NBS en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambiente con unos tiempos de reacción de 3 horas (esquema 3.4.12, tabla 3.4.2).

Sin embargo no fue posible obtener los análogos clorados, utilizando diversas condiciones de reacción en presencia de NCS.



Esquema 3.4.12

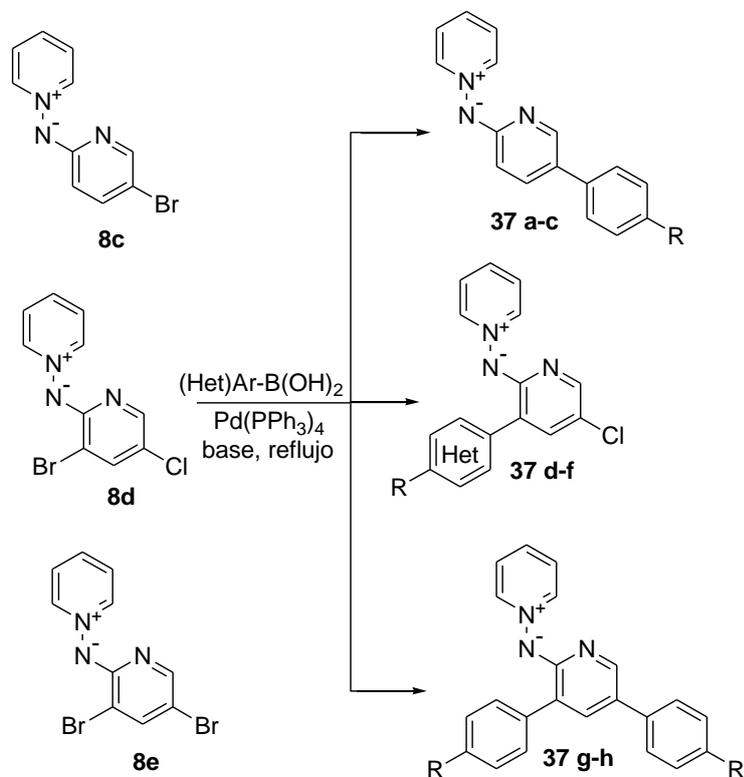
Tabla 3.4.2. Reacción de bromación sobre las *N*-(5'-aril-2'-piridil)aminidas de piridinio **37a-c**.

Producto de partida	Ar	Producto	Rdto(%)
<b>37a</b>		<b>37j</b>	76
<b>37b</b>		<b>37k</b>	89
<b>37c</b>		<b>37l</b>	91

### 3.4.3. Reacciones de arilación sobre las *N*-aminidas de piridinio **8c**, **8d** y **8e**

Teniendo en cuenta trabajos previamente comunicados por nuestro grupo<sup>78</sup> es posible, a partir de las *N*-aminidas de piridinio **8c**, **8d** y **8e**

obtener las *N*-aminidas de piridinio ariladas **37** mediante reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio (esquema 3.4.13).



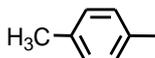
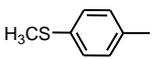
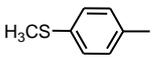
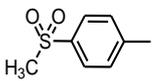
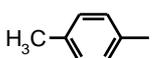
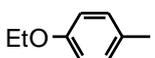
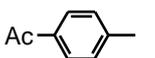
Esquema 3.4.13

Los productos **37a-f** se prepararon tratando las *N*-aminidas de partida **8c** y **8d** con 1.5 equiv del ácido borónico, 10 equiv de la base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador, en una mezcla tolueno:etanol (20:1) a reflujo durante 12 horas (método A).

Por otro lado, las *N*-aminidas diarilada **37g-h** se sintetizaron a partir de la *N*-aminida **8e** por reacción de acoplamiento de Suzuki en presencia de 3 equiv del ácido arilborónico, 20 equiv de la base ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) y 5 mol% de  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  como catalizador, en una mezcla tolueno:etanol (4:1) a reflujo durante 12 horas (método B).<sup>107</sup>

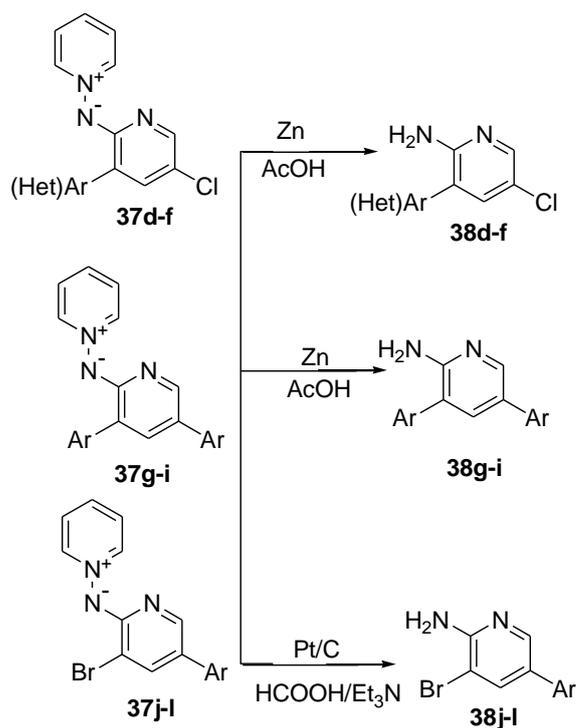
En la tabla 3.4.3 se recogen los resultados obtenidos para las las *N*-aminidas de piridinio ariladas **37** sintetizadas.

Tabla 3.4.3 Reacciones de acoplamiento sobre las *N*-aminidas de piridinio **8b**, **8c** y **8d**.

Producto de partida	Método	(Het)Ar	Rdto. (%)	Producto
<b>8c</b>	A		91	<b>37a</b>
<b>8c</b>	A		88	<b>37b</b>
<b>8c</b>	A		87	<b>37c</b>
<b>8d</b>	A		88	<b>37d</b>
<b>8d</b>	A		80	<b>37e</b>
<b>8d</b>	A		51	<b>37f</b>
<b>8e</b>	B		85	<b>37g</b>
<b>8e</b>	B		78	<b>37h</b>
<b>8e</b>	B		81	<b>37i</b>

### 3.4.3. Reducción de las *N*-aminidas de piridinio **37d-l**<sup>108</sup>

La reducción de las *N*-aminidas de piridinio ariladas **37d-l** se llevó a cabo utilizando los métodos descritos previamente por nuestro grupo de investigación (esquema 3.4.14).<sup>79, 80</sup>



Esquema 3.4.14

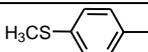
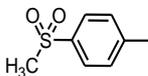
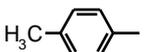
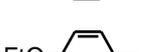
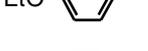
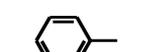
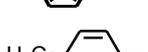
De los métodos que hasta el momento han resultado adecuados para este tipo de compuestos, se optó por utilizar el sistema metal/ácido constituido por Zn y AcOH (método A)<sup>80</sup> para la reducción de las *N*-aminidas **37d-i**, siendo este sistema reductor compatible con los sustituyentes presentes en estos compuestos.

Para llevar a cabo la reacción se añadió un exceso de Zn en polvo sobre una disolución de las sales **37d-i** en AcOH. Siguiendo este procedimiento general se pudieron preparar las 2-aminopiridinas **38d-i**.

Por otro lado, la reducción de las aminidas **37j-l** se llevó a cabo utilizando trietilamina/ácido fórmico en presencia de un catalizador de Pt/C (método B) para evitar la reacción de deshalogenación que se observa normalmente cuando se utilizan otros métodos de reducción (esquema 3.4.14).

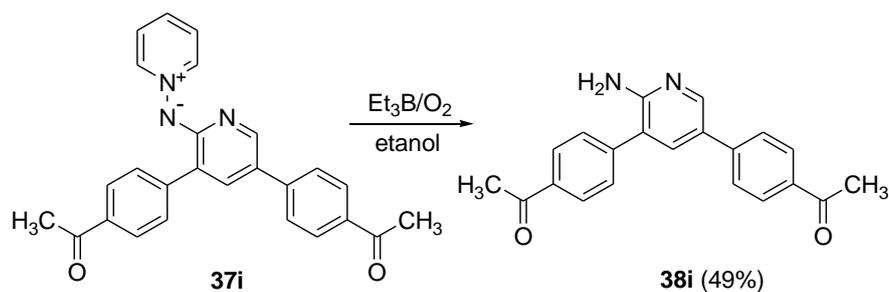
En la tabla 3.4.4 están detallados los resultados obtenidos.

Tabla 3.4.4 Reducción de las N-aminidas de piridinio 37d-l

37	Método	(Het)Ar	Rdto. (%)	Producto
37d	A		70	38d
37e	A		65	38e
37f	A		44	38f
37g	A		95	38g
37h	A		91	38h
37i	A		51	38i
37j	B		83	38j
37k	B		98	38k
37l	B		82	38l

Los rendimientos obtenidos para las reacciones de reducción son excelentes en la mayoría de los casos excepto para las aminas **38f** y **38i**, que se obtienen con solo un 44% y 51% respectivamente.

Inicialmente pensamos que los rendimientos moderados obtenidos para la amina **38i** se podían atribuir a la reducción simultánea del grupo acetilo. Por lo tanto, se intentó realizar la reacción de reducción en condiciones más suaves, utilizando  $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$  en etanol (esquema 3.4.15).<sup>38</sup>



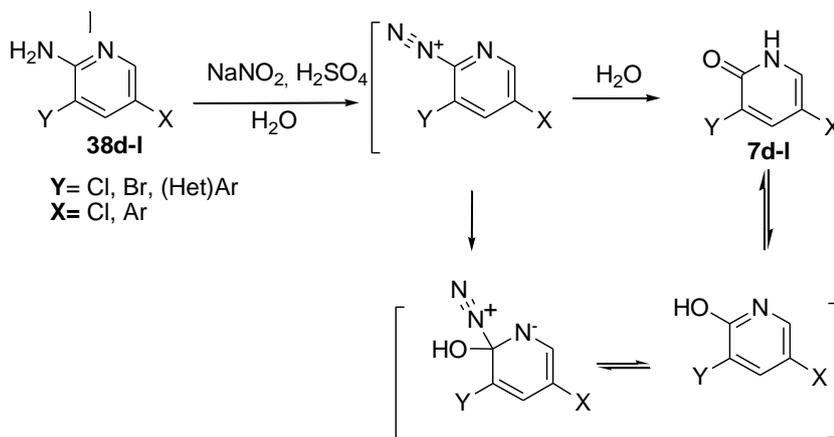
Esquema 3.4.15

Desafortunadamente no se observó ninguna mejora en el rendimiento.

### 3.4.4. Preparación de las 2-piridonas **7d-l**<sup>108</sup>

La preparación de las 2-piridonas **7d-l** se llevó a cabo adicionando gota a gota una disolución de nitrito sódico en agua y ácido sulfúrico sobre una disolución de la amina en piridina.

El tratamiento de las 2-aminopiridinas **38** con nitrito sódico genera las correspondientes sales de diazonio, que fácilmente descomponen y reaccionan con el agua presente en el medio de reacción, proporcionando las 2-piridonas **7** con rendimientos comprendidos entre 33–87% (esquema 3.4.16).

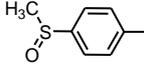
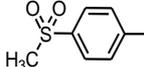
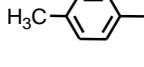
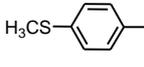


Esquema 3.4.16

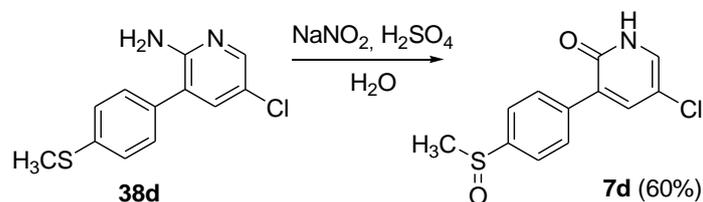
Las mejores condiciones utilizadas para la preparación de las 3-aryl-5-cloro-2-piridonas **7d-f** y de las 3-bromo-5-aryl-2-piridonas **7j-k** consisten en la adición de una disolución de 5.0 equiv de nitrito sódico en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>/H<sub>2</sub>O sobre una disolución de 1.0 equiv de las aminas correspondientes disueltas en la mínima cantidad de piridina.

Los resultados obtenidos están detallados en la tabla 3.4.5.

Tabla 3.4.5. Preparación de las 3-aril-5-cloro-2-piridonas **7d-f** y de las 3-bromo-5-aril-2-piridonas **7j-l**.

<b>38</b>	<b>(Het)Ar</b>	<b>Rdto. (%)</b>	<b>Producto</b>
<b>38d</b>		60	<b>7d</b>
<b>38e</b>		80	<b>7e</b>
<b>38f</b>		50	<b>7f</b>
<b>38j</b>		87	<b>7j</b>
<b>38k</b>		73	<b>7k</b>
<b>38l</b>		33	<b>7l</b>

A tratar la amina **38d** con nitrito sódico y ácido sulfúrico, no solo se observó la formación de la 2-piridona correspondiente sino que también se obtuvo la oxidación del átomo de azufre del grupo metiltiofenilo (esquema 3.4.17).

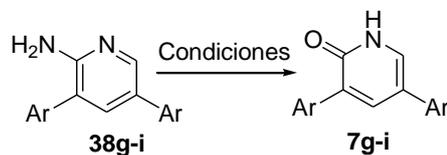


Esquema 3.1.17

Desafortunadamente, cuando se utilizaron las mismas condiciones para la síntesis de las 3,5-biaril-2-piridonas **7g-i** se obtuvieron rendimientos muy bajos.

Intentos para mejorar estos resultados, ensayándolos con la amina **38g** y utilizando <sup>t</sup>BuONO en presencia de óxido cuproso en diferentes proporciones, no supusieron ninguna mejora del proceso. Los mejores

rendimientos se obtuvieron utilizando 10.0 equiv de  $\text{NaNO}_2$  en  $\text{H}_2\text{SO}_4$  y agua (esquema 3.4.18, tabla 3.4.5).



Esquema 3.2.18

Tabla 3.4.5. Preparación de las 3,5-biaril-2-piridonas 7g-i.

38	Ar	Condiciones	Producto	Rdto (%)
38g		$\text{NaNO}_2$ (5.0 equiv)/ $\text{H}_2\text{SO}_4$	7g	21
38g		$\text{NaNO}_2$ (7.0 equiv)/ $\text{H}_2\text{SO}_4$	7g	35
38g		$t\text{BuONO}$ (1.6 equiv)/CuO	7g	15
38g		$t\text{BuONO}$ (3.0 equiv)/CuO	7g	15
38g		$\text{NaNO}_2$ (10.0 equiv)/ $\text{H}_2\text{SO}_4$	7g	50
38h		$\text{NaNO}_2$ (10.0 equiv)/ $\text{H}_2\text{SO}_4$	7h	51
38i		$\text{NaNO}_2$ (10.0 equiv)/ $\text{H}_2\text{SO}_4$	7i	44



#### *4. Parte experimental*



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 4.1. PREPARACIÓN DE LAS SALES DE ACILAZINIO Y DE LAS 6-NAFTIRIDINONAS

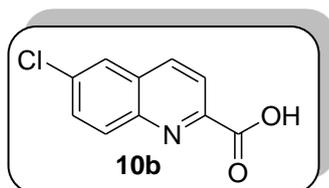
### 4.1.1. Preparación del ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico (**10b**)<sup>86a</sup>

Sobre una suspensión de SeO<sub>2</sub> (621 mg, 5.6 mmol) en piridina (14 mL) a temperatura ambiente se añade 6-cloro-2-metilquinolina (500 mg, 2.8 mmol). La disolución se calienta en reflujo durante 4 horas y, una vez consumido el producto de partida, se filtra sobre celita y se lava con metanol/diclorometano (2.5:7.5, 54 mL). El filtrado se concentra hasta sequedad proporcionando 503 mg (87%) del correspondiente ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico **10b** que se utilizó en el paso siguiente de reacción sin ulterior purificación.

Sólido blanco

Pf > 200°C (descompone)

Pf Lit.<sup>86b</sup> = 228°C (descompone)



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 300 MHz), δ (ppm):

7.87 (dd, 1H, *J* = 9.0 y 2.2 Hz), 8.13–8.17 (m, 2H), 8.24 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz), 8.52 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz).

### 4.1.2. Preparación de las amidas de partida 11a-i

#### Método A.

Sobre una disolución constituida por la amina (1.0 mmol) y el ácido carboxílico (1.5 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL) se añade gota a gota una disolución de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (371 mg, 1.8 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP) (24 mg, 0.2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

anhidro (20 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 horas. Una vez consumida la amina de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con éter dietílico. El filtrado se concentra hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando hexano/acetato de etilo como eluyente.

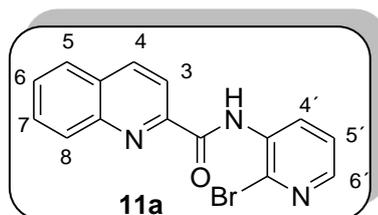
### Método B.

Una disolución del ácido carboxílico (1.5 mmol) en  $\text{SOCl}_2$  (24.5 g, 0.2 mol, 15 mL) se calienta a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso (2–4 horas). Una vez eliminado el exceso de  $\text{SOCl}_2$ , el sólido obtenido se disuelve en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (20 mL) y se añade gota a gota sobre una disolución de la correspondiente aminopiridina (1.0 mmol) y trietilamina (1.1 mmol) en THF anhidro (20 mL), a temperatura ambiente y bajo atmosfera de argón. La reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche. Trascurrido el tiempo de reacción la mezcla se concentra hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando una mezcla de hexano/acetato de etilo como eluyente.

### *N*-(2-Bromo-3-piridil)quinolina-2-carboxamida (**11a**)

A partir de 173 mg de 2-bromo-3-aminopiridina y de 259.5 mg del ácido quinolina-2-carboxílico, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 298.5 mg (91%) del compuesto **11a**.

Sólido blanco  
Pf = 192–194°C



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

7.34 (dd, 1H, *J* = 8.2 y 4.9 Hz, *H5'*), 7.67 (dt, 1H, *J* = 8.3 y 1.3 Hz, *H7*), 7.83 (dt, 1H, *J* = 7.8 y 1.3 Hz, *H6*), 7.92 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz, *H5*), 8.13 (dd, 1H, *J* = 4.9 y 2.0 Hz, *H6'*), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, *H8*), 8.34 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, *H4*), 8.39 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, *H3*), 8.96 (dd, 1H, *J* = 8.2 y 2.0 Hz, *H4'*), 11.01 (sa, 1H, *NH*).

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

118.5, 123.6, 127.7, 128.1, 128.6, 129.7, 130.1, 130.6, 133.6, 133.9, 138.1, 144.5, 146.3, 148.6, 163.1.

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

3275, 1698, 1528, 1387, 768.

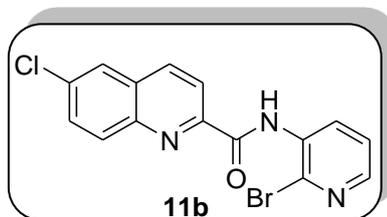
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 328.0080  
encontrado 328.0104

### *N*-(2-Bromo-3-piridil)-6-cloroquinolina-2-carboxamida (**11b**)

A partir de 173 mg de 2-bromo-3-aminopiridina y de 311 mg del ácido 6-cloroquinolina-2-carboxílico, siguiendo el método B (4 horas), se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 243 mg (67%) del compuesto **11b**.

Sólido blanco

Pf > 178°C (descompone)



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

7.33 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 4.7 Hz, *H5'*), 7.73 (dd, 1H, *J* = 9.0 y 1.8 Hz, *H4*), 7.88–7.90 (m, 1H, *H6'*), 8.11–8.14 (m, 1H, *H3*), 8.15 (s, 1H, *H5*), 8.25–8.36 (m, 2H, *H7* y *H8*), 8.92 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 1.5 Hz, *H4'*), 10.87 (sa, 1H, *NH*).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
119.4, 123.6, 126.4, 128.0, 130.1, 131.5, 131.6, 133.5, 133.7, 134.6,  
137.1, 144.5, 144.6, 148.8, 162.5.

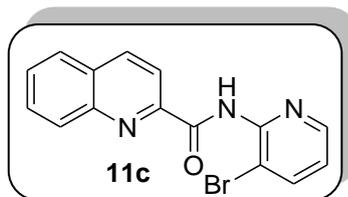
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3250, 1699, 1520, 1384, 830.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}^{79}\text{Br}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  361.9690  
encontrado 361.9682

### *N*-(3-Bromo-2-piridil)quinolina-2-carboxamida (**11c**)

A partir de 173 mg de 3-bromo-2-aminopiridina y de 259.5 mg del ácido 2-quinolincarboxílico, siguiendo el método B (4 horas), se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 197 mg (60%) del compuesto **11c**.

Sólido blanco  
**Pf** = 119–121°C



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
6.90 (dd, 1H,  $J = 8.2$  y  $4.9$  Hz,  $H5'$ ), 7.65 (dt, 1H,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $H6$  o  $H7$ ), 7.81 (dt, 1H,  $J = 7.6$  y  $1.3$  Hz,  $H6$  o  $H7$ ), 7.89–7.95 (m, 2H), 8.19 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz,  $H8$ ), 8.35 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $H4$ ), 8.42 (d, 1H,  $J = 8.5$  Hz,  $H3$ ), 8.52 (dd, 1H,  $J = 4.9$  y  $1.6$  Hz,  $H6'$ ), 11.19 (sa, 1H,  $NH$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
111.1, 119.0, 120.8, 127.8, 128.4, 129.6, 130.0, 130.3, 137.9, 141.2,  
146.2, 147.6, 148.7, 149.2, 161.5.

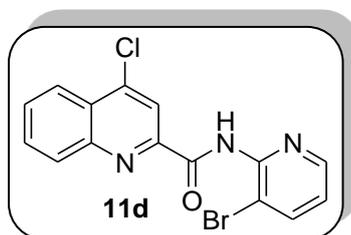
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3464, 1714, 1583, 1124, 771.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{15}H_{11}^{79}BrN_3O$ :  $[M+H]^+$  328.0080  
encontrado 328.0084

***N*-(3-Bromo-2-piridil)-4-cloroquinolina-2-carboxamida (11d)**

A partir de 173 mg de 3-bromo-2-aminopiridina y de 304.5 mg de ácido 4-metoxiquinolona-2-carboxílico, siguiendo el método B (4 horas), se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 272 mg (75%) de un compuesto que resulta ser el cloroderivado **11d**.

Sólido blanco  
Pf = 169–171°C



**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
7.01 (dd, 1H,  $J = 7.8$  y 4.6 Hz,  $H5'$ ), 7.74 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $H6$  o  $H7$ ),  
7.85 (t, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $H6$  o  $H7$ ), 7.94 (dd, 1H,  $J = 7.8$  y 1.5 Hz,  $H4'$ ),  
8.20 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $H5$ ), 8.29 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz,  $H8$ ), 8.47 (s, 1H,  
 $H3$ ), 8.52 (dd, 1H,  $J = 4.6$  y 1.5 Hz,  $H6'$ ), 11.06 (sa, 1H,  $NH$ ).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
111.1, 119.1, 120.9, 124.2, 127.6, 129.4, 130.3, 131.2, 141.2, 144.7,  
146.8, 147.6, 148.4, 149.1, 160.5.

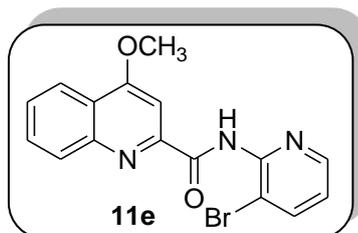
**IR** (KBr),  $\nu_{max}$  ( $cm^{-1}$ ):  
3292, 1721, 1585, 1494, 1016, 769.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{15}H_{10}^{79}Br^{35}ClN_3O$ :  $[M+H]^+$  361.9690  
encontrado 361.9688

***N*-(3-Bromo-2-piridil)-4-metoxiquinolina-2-carboxamida (11e)**

A partir de 173 mg de 3-bromo-2-aminopiridina y de 304.5 mg de ácido 4-metoxiquinolina-2-carboxílico, siguiendo el método B (2 horas), se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 254 mg (71%) del compuesto **11e**.

Sólido blanco  
Pf = 198–200°C



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

4.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 6.98 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 4.6 Hz, H5'), 7.57 (t, 1H, *J* = 8.2 Hz, H6), 7.72–7.77 (m, 1H, H7), 7.77 (s, 1H, H3), 7.92 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 1.3 Hz, H4'), 8.09 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H8), 8.23 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H5), 8.51 (dd, 1H, *J* = 4.6 y 1.3 Hz, H6'), 11.25 (sa, 1H, NH).

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

56.3, 97.8, 111.2, 120.8, 122.1, 122.4, 127.3, 129.4, 130.5, 141.3, 147.2, 147.6, 148.7, 150.7, 161.7, 164.0.

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

3275, 1720, 1578, 1499, 1100.

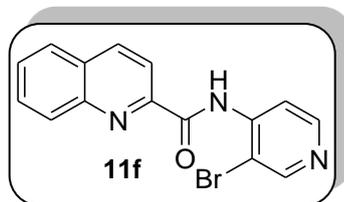
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 358.0186  
encontrado 358.0159

***N*-(3-Bromo-4-piridil)quinolina-2-carboxamida (11f)**

A partir de 173 mg de 3-bromo-4-aminopiridina y de 259.5 mg del ácido quinolina-2-carboxílico, siguiendo el método A, se obtiene un

producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 256 mg (78%) del compuesto **11f**.

Sólido blanco  
Pf = 186–188°C



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

7.68 (dt, 1H, *J* = 7.9 y 1.0 Hz, *H6*), 7.85 (dt, 1H, *J* = 8.4 y 1.3 Hz, *H7*), 7.92 (d, 1H, *J* = 7.9 Hz, *H5*), 8.20 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, *H8*), 8.34 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, *H4*), 8.40 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, *H3*), 8.50 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, *H5'*), 8.63 (d, 1H, *J* = 5.4 Hz, *H6'*), 8.71 (s, 1H, *H2'*), 11.18 (sa, 1H, *NH*).

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

114.4, 114.8, 118.6, 127.8, 128.8, 129.7, 130.1, 130.7, 138.2, 142.6, 146.3, 148.5, 149.8, 151.9, 163.1.

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

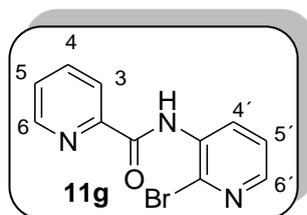
3270, 1702, 1576, 1501, 770.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>15</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 328.0080  
encontrado 328.0084

### *N*-(2-Bromo-3-piridil)piridina-2-carboxamida (**11g**)

A partir de 173 mg de 2-bromo-3-aminopiridina y de 184.5 mg de ácido piridina-2-carboxílico, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (1:1) proporciona 195 mg (70%) del compuesto **11g**.

Sólido blanco  
Pf = 133–135°C



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
7.28 (dd, 1H,  $J = 8.2$  y  $4.7$ ,  $H5'$ ), 7.48 (ddd, 1H,  $J = 7.7$ ,  $4.9$  y  $1.3$  Hz,  $H5$ ), 7.88 (dt, 1H,  $J = 7.7$  y  $1.7$  Hz,  $H4$ ), 8.07 (dd, 1H,  $J = 4.7$  y  $1.8$  Hz,  $H6'$ ), 8.22 (td, 1H,  $J = 8.9$  y  $1.0$  Hz,  $H3$ ), 8.64 (ddd, 1H,  $J = 4.9$ ,  $1.7$  y  $1.0$  Hz,  $H6$ ), 8.87 (dd, 1H,  $J = 8.2$  y  $1.8$  Hz,  $H4'$ ), 10.67 (sa, 1H,  $NH$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
122.4, 123.5, 126.9, 128.1, 133.5, 133.7, 137.7, 144.4, 148.5, 148.9, 162.8.

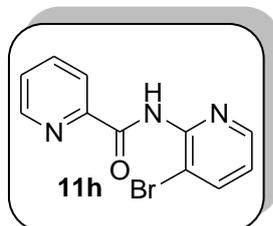
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3298, 1701, 1532, 1383, 668.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_3\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  277.9924  
encontrado 277.9901

#### *N*-(3-Bromo-2-piridil)piridina-2-carboxamida (**11h**)

A partir de 173 mg de 3-bromo-2-aminopiridina y de 184.5 mg del ácido piridina-2-carboxílico, siguiendo el método B (4 horas), se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 158 mg (57%) del compuesto **11h**.

Sólido blanco  
Pf = 119–121°C



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

6.98 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 4.7 Hz, *H5'*), 7.49 (dd, 1H, *J* = 7.2 y 5.6 Hz, *H5*), 7.87–7.91 (m, 2H, *H3* y *H4*), 8.33 (d, 1H, *J* = 7.9, *H4'*), 8.50 (d, 1H, *J* = 4.7, *H6'*), 8.63 (d, 1H, *J* = 4.1 Hz, *H6*), 10.88 (sa, 1H, *NH*).

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

111.0, 120.8, 122.8, 126.8, 137.7, 141.1, 147.6, 148.1, 148.6, 149.5, 161.4.

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

3299, 1705, 1500, 1115, 686.

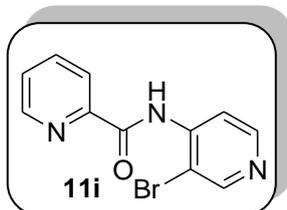
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 277.9924  
encontrado 277.9925

### *N*-(3-Bromo-4-piridil)piridina-2-carboxamida (**11i**)

A partir de 173 mg de 3-bromo-4-aminopiridina y de 184.5 mg del ácido piridina-2-carboxílico, siguiendo el método B (4 horas), se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (1:1) proporciona 195 mg (70%) del compuesto **11i**.

Sólido blanco

**Pf** = 186–188°C



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

7.51 (ddd, 1H, *J* = 7.7, 4.7 y 1.0, *H5*), 7.93 (dt, 1H, *J* = 7.7 y 1.6 Hz, *H4*), 8.25 (dd, 1H, *J* = 6.6 y 1.0 Hz, *H3*), 8.45 (d, 1H, *J* = 5.6, *H3'*), 8.57 (d, 1H, *J* = 5.6, *H2'*), 8.64–8.69 (m, 2H, *H6* y *H6'*), 10.87 (sa, 1H, *NH*).



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

3.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.22 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 4.7 Hz, H5'), 7.45–7.58 (m, 3H), 7.70 (dt, 2H, *J* = 7.2 y 1.3 Hz, H6 y H7), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H4), 8.13 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H3), 8.18 (dd, 1H, *J* = 4.7 y 1.6 Hz, H6').

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

37.4, 120.7, 120.9, 123.0, 127.4, 127.8, 129.5, 129.7, 136.6, 138.0, 141.9, 142.8, 145.8, 148.1, 151.5, 167.4.

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

3327, 1647, 1397, 1134, 767.

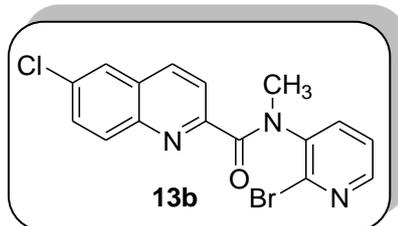
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 342.0237  
encontrado 342.0254

***N*-(2-Bromo-3-piridil)-6-cloro-*N*-metilquinolina-2-carboxamida (13b)**

A partir de 362.5 mg de la amida **11b**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 348 mg (92%) del compuesto **13b**.

Sólido blanco

**Pf** = 82–84°C



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

3.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.19 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 4.8 Hz, H5'), 7.39–7.47 (m, 2H), 7.63–7.67 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H3), 8.03 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz, H4), 8.11 (dd, 1H, *J* = 4.8 y 1.9 Hz, H6').

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
37.4, 121.8, 123.0, 126.0, 128.4, 130.8, 131.0, 133.7, 135.7, 137.9, 141.7,  
142.8, 144.1, 148.2, 151.7, 166.9.

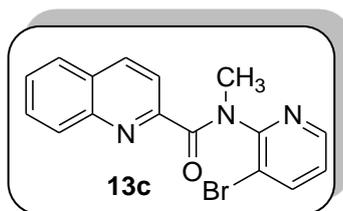
**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3049, 1654, 1397, 1131, 827.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>Br<sup>35</sup>ClN<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 375.9847  
encontrado 375.9842

***N*-(3-Bromo-2-piridil)-*N*-metilquinolina-2-carboxamida (13c)**

A partir de 328 mg de la amida **11c**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 198 mg (58%) del compuesto **13c**.

Sólido blanco  
Pf = 136–138°C



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
3.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.04 (dd, 1H, J = 7.9 y 4.6 Hz, H5'), 7.35 (da, 1H, J = 8.2 Hz), 7.44–7.54 (m, 2H), 7.72 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 7.78 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 8.09 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H4), 8.15 (d, 1H, J = 8.6 Hz, H3), 8.36 (dd, 1H, J = 4.6 y 1.6 Hz, H6').

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
35.9, 119.0, 121.0, 121.2, 123.4, 127.4, 127.6, 127.7, 128.2, 129.5, 129.8,  
130.7, 136.5, 141.7, 147.5, 161.3.

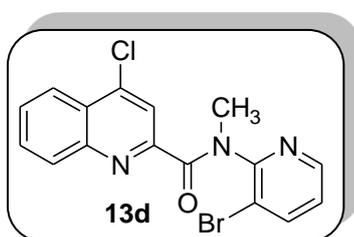
**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3444, 1650, 1431, 1368, 772.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{16}H_{13}^{79}BrN_3O$ :  $[M+H]^+$  342.0237  
encontrado 342.0240

***N*-(3-Bromo-2-piridil)-4-cloro-*N*-metilquinolina-2-carboxamida (13d)**

A partir de 362.5 mg de la amida **11d**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 218 mg (58%) del compuesto **13d**.

Sólido blanco  
**Pf** = 127–129°C



**$^1H$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
3.52 (s, 3H,  $CH_3$ ), 7.05 (dd, 1H,  $J = 7.9$  y 4.9 Hz,  $H5'$ ), 7.35–7.37 (m, 1H), 7.55–7.58 (m, 2H), 7.80 (d, 1H,  $J = 7.4$  Hz), 8.11–8.14 (m, 1H), 8.18 (s, 1H,  $H3$ ), 8.33 (d, 1H,  $J = 4.9$  Hz,  $H6'$ ).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
35.9, 118.8, 121.4, 123.5, 123.9, 128.7, 130.1, 130.2, 130.4, 131.1, 141.7, 143.0, 147.4, 147.5, 151.2, 166.3.

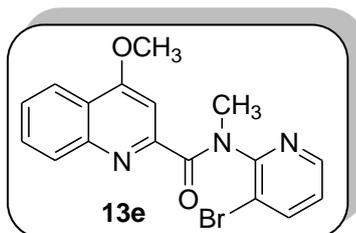
**IR** (KBr),  $\nu_{m\acute{a}x}$  ( $cm^{-1}$ ):  
3436, 1655, 1366, 1023, 806.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{16}H_{12}^{79}Br^{35}ClN_3O$ :  $[M+H]^+$  375.9847  
encontrado 375.9838

***N*-(3-Bromo-2-piridil)-*N*-metil-4-metoxiquinolina-2-carboxamida (13e)**

A partir de 358 mg de la amida **11e**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 230 mg (62%) del compuesto **13e**.

Sólido blanco  
Pf = 247–249°C



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
3.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 7.03 (dd, 1H, *J* = 7.7 y 4.4 Hz, H5'), 7.23–7.28 (m, 1H), 7.48 (s, 1H, H3), 7.40–7.51 (m, 2H), 7.79 (d, 1H, *J* = 7.7 Hz, H4'), 8.07 (d, 1H, *J* = 8.2 Hz, H5), 8.33 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H6').

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
35.6, 55.5, 99.5, 118.6, 120.8, 121.1, 122.8, 126.3, 128.9, 129.2, 141.2, 146.4, 146.9, 152.2, 156.1, 162.2, 167.2.

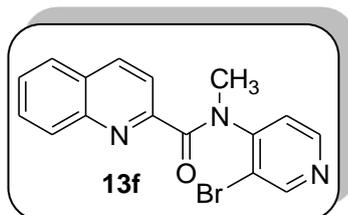
**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
2999, 1651, 1436, 1380, 1116.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 372.0342  
encontrado 372.0310

***N*-(3-Bromo-4-piridil)-*N*-metilquinolina-2-carboxamida (13f)**

A partir de 328 mg de la amida **11f**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (4:6) proporciona 147 mg (43%) del compuesto **13f**.

Sólido blanco  
Pf = 185–187°C



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
3.48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.29 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H5'), 7.46–7.60 (m, 3H), 7.74 (d, 1H, *J* = 7.3 Hz, H8), 7.98 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H4), 8.16 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H3), 8.44 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H6'), 8.64 (s, 1H, H2').

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
37.5, 120.8, 124.4, 127.5, 128.1, 128.2, 129.5, 129.6, 130.0, 136.8, 145.7, 149.2, 151.1, 152.3, 152.8, 167.1.

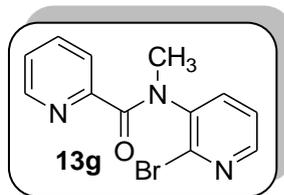
IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3446, 1675, 1338, 681.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 342.0237  
encontrado 342.0225

***N*-(2-Bromo-3-piridil)-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (13g)**

A partir de 278 mg de la amida **11g**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 201 mg (69%) del compuesto **13g**.

Sólido blanco  
Pf > 250°C (descompone)



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
3.40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.11 (dd, 1H, J = 7.6 y 4.6 Hz, H5), 7.19 (dd, 1H, J = 7.9 y 4.6 Hz, H5'), 7.59–7.67 (m, 2H, H3 y H4), 7.80 (d, 1H, J = 7.9 Hz, H4'), 8.12 (d, 1H, J = 4.6 Hz, H6 o H6'), 8.18 (dd, 1H, J = 4.6 y 1.6 Hz, H6 o H6'),

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
37.1, 123.0, 124.3, 124.6, 136.5, 138.4, 141.3, 142.5, 147.5, 148.3, 152.6, 167.7.

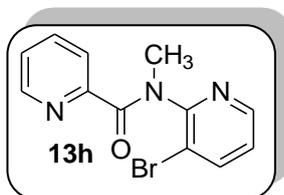
IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3432, 1693, 1458, 1338, 807.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 292.0080  
encontrado 292.0084

#### *N*-(3-Bromo-2-piridil)-*N*-metilpiridina-2-carboxamida (13h)

A partir de 278 mg de la amida **11h**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 166 mg (57%) del compuesto **13h**.

Sólido blanco  
Pf = 129–131°C





**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3422, 1652, 1574, 1015, 809.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_3\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  292.0080  
encontrado 292.0082

#### 4.1.4. Preparación de las sales de acilazinio **1** y de las 6-naftiridinonas **2**

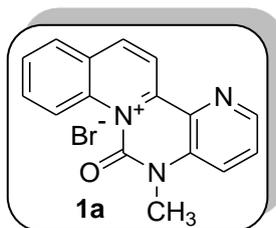
##### Procedimiento general.

Una disolución de TTMSS (248 mg, 1.0 mmol) y de AIBN (164 mg, 1.0 mmol) en *m*-xileno anhidro (10 mL) y  $\text{CH}_3\text{CN}$  anhidro (0.3 mL), se adiciona lentamente durante 13 h sobre la correspondiente amida de partida (0.5 mmol) en *m*-xileno (2 mL), con agitación a  $80^\circ\text{C}$ . A continuación, si el producto obtenido es una sal de acilazinio, el sólido precipitado en el medio de reacción se filtra y se lava con hexano. Por otro lado, si el producto de reacción es una naftiridinona, la mezcla de reacción se concentra a vacío y se purifica por cromatografía utilizando el eluyente adecuado.

##### *Bromuro de 11-aza-7-metilquinolino[1,2-c]-5-quinazolinio-6-ona (1a)*

A partir de 171 mg de la amida **13a**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras filtración proporciona 118 mg (69%) del compuesto **1a**.

Sólido amarillo  
**Pf**  $>250^\circ\text{C}$







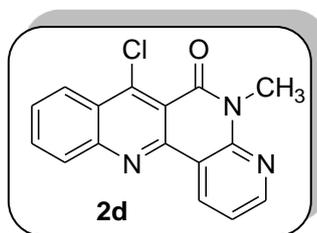
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3419, 1665, 1339, 791.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_3\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  262.0975  
encontrado 262.0979

**7-Cloro-5-metilquinolino[3,2-c][1,8]-6-naftiridinona (2d)**

A partir de 188 mg de la amida **13d**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (9:1) proporciona 65 mg (46%) del compuesto **2d**.

Sólido amarillo  
Pf = 192–194°C



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
3.91 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.31 (dd, 1H,  $J = 7.9$  y 4.7 Hz,  $H5'$ ), 7.71 (dt, 1H,  $J = 8.6$  y 1.3 Hz,  $H7$ ), 7.90 (dt, 1H,  $J = 8.3$  y 1.3 Hz,  $H6$ ), 8.20 (d, 1H,  $J = 8.3$  Hz,  $H5$ ), 8.60 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $H8$ ), 8.65 (dd, 1H,  $J = 4.7$  y 1.8 Hz,  $H6'$ ), 9.27 (dd, 1H,  $J = 7.9$  y 1.8 Hz,  $H4'$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
28.8, 115.9, 118.7, 119.1, 125.9, 126.9, 127.9, 129.6, 132.7, 134.7, 147.2, 148.7, 149.5, 149.9, 150.8, 160.9.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3448, 1671, 1597, 1477, 759.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}^{35}\text{ClN}_3\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  296.0585  
encontrado 296.0586





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

3.94 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.77 (dd, 1H, *J* = 8.2 y 4.6 Hz, H5'), 8.32 (at, 1H, *J* = 6.9 Hz, H5), 8.98–9.03 (m, 2H), 9.30–9.36 (m, 2H), 9.87 (d, 1H, *J* = 6.3 Hz, H6).

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

31.1, 108.8, 120.8, 122.5, 125.5, 135.5, 136.4, 145.4, 146.3, 148.1, 154.7, 159.4.

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

3447, 1753, 1626, 1596, 1232.

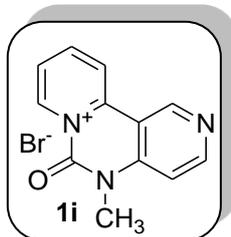
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O: [M]<sup>+</sup> 212.0818  
encontrado 212.0819

**Bromuro de 5-metildipirido [2,3-*a*: 2', 1'-*d*]-7-pirimidinio-6-ona (1i)**

A partir de 146 mg de la amida **13i**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras filtración proporciona 69 mg (47%) del compuesto **1i**.

Sólido amarillo

Pf >250°C



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

4.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.86 (d, 1H, *J* = 6.2 Hz), 8.37 (t, 1H, *J* = 6.2 Hz), 8.98–9.03 (m, 2H), 9.42 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz), 9.90–9.99 (m, 2H, H6 y H1').

En el espectro de <sup>13</sup>C se elencan los valores de los carbonos para la mezcla de los productos **1i** y **3i**.

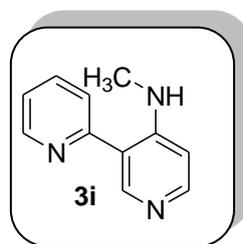
**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
29.9, 34.0, 105., 111.3, 118.2, 122.9, 123.6, 124.8, 127.3, 138.5, 139.1,  
139.5, 139.9, 149.2, 149.9, 150.21, 154.6, 155.7, 158.8.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3437, 1751, 1690, 1426, 784.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_3\text{O}$ :  $[\text{M}]^+$  212.0818  
encontrado 212.0828

***N*-Metil-3-(2'-piridil)piridin-4-amina (3i).**

Sólido amarillo  
Pf = 173–175°C



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
3.14 (d, 3H,  $J = 4.9$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 6.81 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{H}5'$ ), 7.37 (t, 1H,  $J = 5.6$  Hz), 7.88–7.91 (m, 2H), 8.13 (d, 1H,  $J = 6.4$  Hz,  $\text{H}6'$ ), 8.61 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{H}6$ ), 8.70 (s, 1H,  $\text{H}2'$ ), 11.18 (sa, 1H,  $\text{NH}$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
29.9, 105.8, 115.9, 121.3, 123.6, 137.4, 138.2, 138.3, 147.5, 153.3, 157.6.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3414, 2925, 1578, 1325, 789.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  186.1026  
encontrado 186.1021

#### 4.1.5. Preparación de las sales 16a,g

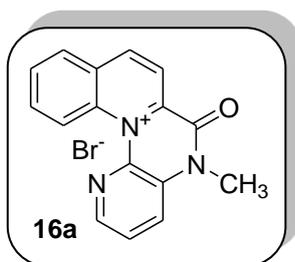
##### Procedimiento general.

Una disolución de la amida correspondiente (1.0 mmol) en *m*-xileno (2 mL) se calienta a reflujo durante el tiempo indicado en cada caso. Una vez observada la desaparición de la amida de partida (TLC), el precipitado formado se filtra y se lava con hexano (20 mL).

##### *Bromuro de 1-aza-5-metilquinolino[1,2-a]-13-quinoxalino-6-ona (16a)*

A partir de 342 mg de la amida **13a**, siguiendo el procedimiento general (7 días), se obtiene un producto crudo que tras filtración proporciona 339 mg (99%) del compuesto **16a**.

Sólido amarillo  
Pf >250°C



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz), δ (ppm):

3.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 8.04 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 4.4 Hz, H5'), 8.22 (dt, 1H, *J* = 8.2 y 0.9 Hz), 8.40 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 6.8 y 1.6 Hz), 8.47 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 1.4 Hz, H4'), 8.59 (dd, 1H, *J* = 8.3 y 1.6 Hz, H5), 8.77 (dd, 1H, *J* = 4.4 y 1.4 Hz, H6'), 9.13 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H3), 9.52 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, H4), 10.17 (d, 1H, *J* = 9.0 Hz, H8).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz), δ (ppm):

31.1, 122.0, 125.9, 127.0, 127.2, 128.8, 131.1, 131.6, 132.7, 133.5, 137.1, 137.6, 142.3, 143.9, 150.5, 155.6.

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

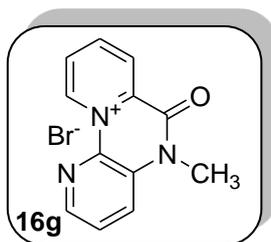
3448, 1676, 1459, 1328, 669.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{16}H_{12}N_3O$ :  $[M]^+$  262.0975  
encontrado 262.0966

**Bromuro de 5-metildipirido[3,2-b:2',1'-c]-11-pirazinio-6-ona (16g)**

A partir de 292 mg de la amida **13g**, siguiendo el procedimiento general (36 horas), se obtiene un producto crudo que tras filtración proporciona 290 mg (99%) del compuesto **16g**.

Sólido amarillo  
Pf >250°C



**$^1H$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
3.91 (s, 3H,  $CH_3$ ), 8.04 (dd, 1H,  $J = 8.6$  y  $4.6$  Hz,  $H5'$ ), 8.41 (d, 1H,  $J = 8.6$  Hz,  $H4'$ ), 8.65 (at, 1H,  $J = 7.6$  Hz,  $H5$ ), 8.72 (d, 1H,  $J = 4.6$  Hz,  $H6'$ ), 9.04 (at, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $H4$ ), 9.17 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz,  $H3$ ), 10.75 (d, 1H,  $J = 6.6$  Hz,  $H6$ ).

**$^{13}C$ -RMN** ( $CD_3OD$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
30.6, 127.6, 129.0, 130.0, 130.6, 131.1, 131.2, 136.4, 141.0, 144.9, 148.6, 154.8.

**IR** (KBr),  $\nu_{m\acute{a}x}$  ( $cm^{-1}$ ):  
3371, 1693, 1458, 1338, 807.

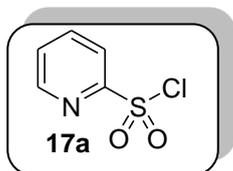
**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{12}H_{10}N_3O$ :  $[M]^+$  212.0818  
encontrado 212.0811

## 4.2. PREPARACIÓN DE LAS 2,2' Y 2,3' BIPYRIDINAS

### 4.2.1. Preparación del cloruro de 2-sulfonilpiridina (17a)<sup>93a</sup>

Sobre una disolución de 2-mercaptopiridina (111 mg, 1.0 mmol) en H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3.5 mL) a 0°C se añade gota a gota una disolución de hipoclorito de sodio al 13% (3.8 mL), evitando que la temperatura alcance los 5°C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos y a continuación la mezcla se trata con agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera. Después de secar sobre MgSO<sub>4</sub>, la disolución se concentra a vacío aislándose 170 mg (96%) del cloruro de 2-sulfonilpiridina como un aceite amarillo que se utiliza sin ulteriores purificaciones en el siguiente paso de reacción.

Aceite amarillo



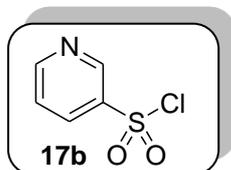
<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm).<sup>93c</sup>

7.63 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 4.8 y 1.2 Hz, *H*5), 8.00 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 7.6 y 2.0 Hz, *H*4), 8.06 (dd, 1H, *J* = 8.0 y 1.2 Hz, *H*3), 8.77 (dd, 1H, *J* = 4.8 y 2.0 Hz, *H*6).

### Preparación del cloruro de 3-sulfonilpiridina (17b)<sup>93b</sup>

Una mezcla del ácido piridina-3-sulfónico (159 mg, 1.0 mmol) y de pentacloruro de fosforo (312 mg, 1.5 mmol) en oxicluro de fosforo (1 mL) se calienta a 120°C durante toda la noche. Trascurrido el tiempo de reacción la disolución se concentra a vacío eliminando el exceso de oxicluro de fosforo y aislándose así 151 mg (85%) del cloruro de 3-sulfonilpiridina como un aceite amarillo que se utiliza sin ulteriores purificaciones en el siguiente paso de reacción.

Aceite amarillo



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm):<sup>93c</sup>

7.73 (ddd, 1H,  $J = 7.6, 4.8$  y  $1.2$  Hz,  $H5$ ), 8.44 (dd, 1H,  $J = 7.6$  y  $2.0$  Hz,  $H4$ ), 9.04 (dd, 1H,  $J = 4.8$ , y  $2.0$  Hz,  $H6$ ), 9.31 (d, 1H,  $J = 2.0$  Hz,  $H2$ ).

#### 4.2.2. Preparación de las sulfonamidas de partida

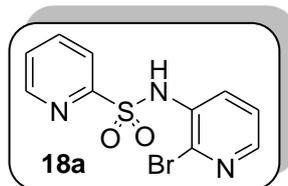
##### Procedimiento general

Sobre una disolución de la aminopiridina (1.0 mmol) en piridina (316 mg, 4 mmol, 0.32 mL) se le añade gota a gota el cloruro de sulfonylpiridina correspondiente (2.0 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 5 horas adicionales. Transcurrido el tiempo de reacción, la mezcla se trata con agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se lavan con salmuera, se secan con  $\text{MgSO}_4$ , y se concentran hasta sequedad. El crudo de reacción así obtenido se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado indicado en cada caso.

##### *N*-(2-Bromo-3-piridil)piridina-2-sulfonamida (18a)

A partir de 173 mg de la 2-bromo-3-aminopiridina y de 355 mg del cloruro de 2-sulfonylpiridina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (3:7) proporciona 179 mg (57%) del compuesto **18a**.

Sólido blanco  
Pf = 169–171°C



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
7.22 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 4.7 Hz, *H5* o *H5'*), 7.32 (sa, 1H, *NH*), 7.48 (dd, 1H, *J* = 7.5 y 4.7 Hz, *H5* o *H5'*), 7.84–7.94 (m, 2H), 8.04–8.09 (m, 2H), 8.65 (dd, 1H, *J* = 4.7 y 1.5 Hz, *H6*).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
122.3, 123.5, 127.5, 129.8, 132.8, 135.0, 138.2, 145.8, 150.4, 156.0.

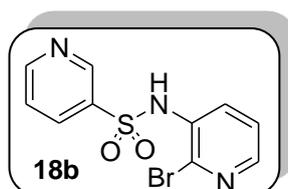
IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3059, 1447, 1181, 593.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>32</sup>S: [M+H]<sup>+</sup> 313.9593  
encontrado 313.9587

#### *N*-(2-Bromo-3-piridil)piridina-3-sulfonamida (18b)

A partir de 173 mg de la 2-bromo-3-aminopiridina y de 355 mg del cloruro de 3-sulfonilpiridina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (3:7) proporciona 204 mg (65%) del compuesto **18b**.

Sólido blanco  
Pf = 165–167°C



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

7.23 (sa, 1H, *NH*), 7.28 (dd, 1H, *J* = 8.2 y 4.9 Hz), 7.41 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 4.9 Hz), 7.97–8.01 (m, 2H), 8.14 (dd, 1H, *J* = 4.9 y 1.8 Hz), 8.79 (dd, 1H, *J* = 4.9 y 1.3 Hz), 8.95 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz, *H2*).

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

123.8, 123.9, 131.3, 131.8, 134.7, 136.2, 146.9, 147.9, 149.6, 154.2.

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

3062, 1581, 1339, 1169, 586.

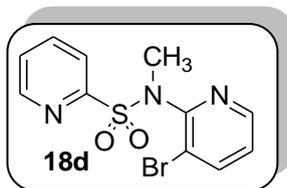
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>10</sub>H<sub>9</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>32</sup>S: [M+H]<sup>+</sup> 313.9593  
encontrado 313.9591

### *N*-(3-Bromo-2-piridil)-*N*-metilpiridina-2-sulfonamida (**18d**)

A partir de 187 mg de la *N*-metil-2-bromo-3-aminopiridina y de 355 mg del cloruro de 2-sulfonilpiridina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (3:7) proporciona 203 mg (62%) del compuesto **18d**.

Sólido blanco

Pf = 129–131°C



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

3.38 (s, 3H, *CH*<sub>3</sub>), 7.08 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 4.7 Hz, *H5*'), 7.49 (ddd, 1H, *J* = 8.7, 4.7 y 1.9 Hz, *H5*), 7.80–7.89 (m, 2H), 7.96 (dd, 1H, *J* = 8.1 y 1.9 Hz, *H4*'), 8.17 (dd, 1H, *J* = 4.7 y 1.9 Hz, *H6*'), 8.73 (ddd, 1H, *J* = 5.0, 1.9 y 0.9 Hz, *H*').

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
38.1, 120.9, 123.1, 124.6, 126.6, 137.6, 142.7, 147.4, 149.7, 152.3, 157.1.

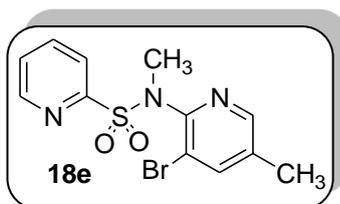
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
1567, 1353, 1172, 607.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{11}^{79}\text{BrN}_3\text{O}_2^{32}\text{S}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  327.9750  
encontrado 327.9746

***N*-(3-Bromo-5-metil-2-piridil)-*N*-metilpiridina-2-sulfonamida (18e)**

A partir de 201 mg de la 3-bromo-*N*,5-dimetil-3-aminopiridina y de 355 mg del cloruro de 2-sulfonilpiridina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (4:6) proporciona 318 mg (93%) del compuesto **18e**.

Sólido blanco  
Pf = 125–126°C



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.34 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.47 (ddd, 1H,  $J = 7.2, 4.7$  y  $1.5$  Hz,  $H_5$ ), 7.67–7.87 (m, 3H), 7.98 (d, 1H,  $J = 2.2$  Hz,  $H_6$ ), 8.71 (ddd, 1H,  $J = 4.7, 1.5$  y  $0.6$  Hz,  $H_6$ ).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
17.2, 37.8, 120.2, 122.8, 126.3, 134.5, 137.3, 142.6, 147.6, 149.4, 149.5, 156.9.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
1576, 1557, 1353, 584.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $C_{12}H_{13}^{79}BrN_3O_2^{32}S$ :  $[M+H]^+$  341.9906  
encontrado 341.9994

### 4.2.3. Metilación de las sulfonamidas **18a,b**

#### Procedimiento general.

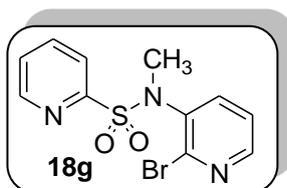
Sobre una disolución de la correspondiente sulfonamida (1.0 mmol) en DMF anhidro (3 mL), en un baño de hielo, se añade NaH (29 mg, 1.2 mmol) y se deja agitando a la misma temperatura durante 20 minutos. A continuación y a la misma temperatura, se añade yoduro de metilo (156 mg, 1.1 mmol, 0.07 mL). Después de 30 minutos de agitación se deja evolucionar hasta temperatura ambiente y se agita a esta temperatura durante 5 horas adicionales.

La disolución se trata con agua (2.5 mL), se extrae con AcOEt y las fases orgánicas se lavan con salmuera. Después de secar sobre  $MgSO_4$ , la disolución se concentra a vacío y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado.

#### *N*-(2-Bromo-3-piridil)-*N*-metilpiridina-2-sulfonamida (**18g**)

A partir de 314 mg de la sulfonamida **18a**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (4:6) proporciona 289 mg (88%) del compuesto **18g**.

Sólido blanco  
Pf = 169–171°C



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

3.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.21 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 4.6 Hz, *H*5'), 7.45–7.49 (m, 1H, *H*5), 7.78–7.85 (m, 3H), 8.25 (dd, 1H, *J* = 4.9 y 1.8 Hz), 8.70 (dd, 1H, *J* = 4.6 y 1.3 Hz).

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

38.8, 122.8, 123.4, 127.1, 137.7, 138.2, 140.1, 143.9, 149.3, 150.2, 157.1.

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

1558, 1355, 741, 590.

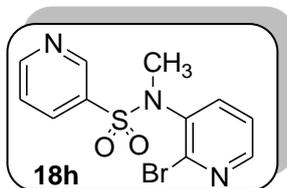
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>32</sup>S: [M+H]<sup>+</sup> 327.9750  
encontrado 327.9746

### *N*-(2-Bromo-3-piridil)-*N*-metilpiridina-3-sulfonamida (**18h**)

A partir de 314 mg de la sulfonamida **18a**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (3:7) proporciona 212 mg (65%) del compuesto **18h**.

Sólido blanco

Pf = 165–167°C



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

3.28 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.33 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 4.0 Hz), 7.45 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 4.7 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 1.9 Hz), 8.02 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 1.0 Hz), 8.35 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 1.9 Hz), 8.82 (dd, 1H, *J* = 4.0 y 1.0 Hz), 9.00 (s, 1H, *H*2).

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

38.0, 123.4, 123.8, 135.2, 135.6, 140.5, 143.0, 148.4, 149.7, 153.6, 166.0.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):  
1560, 1400, 1162, 568.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>11</sub><sup>79</sup>BrN<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>32</sup>S: [M+H]<sup>+</sup> 327.9750  
encontrado 327.9746

#### 4.2.4. Preparación de las 2-2' y 2,3' bipyridinas

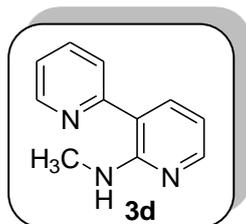
##### Procedimiento general<sup>38</sup>

Una disolución de TTMSS (496 mg, 2.0 mmol) y de AIBN (328 mg, 2.0 mmol) en *m*-xileno (10 mL) y CH<sub>3</sub>CN (0.3 mL), se adiciona lentamente durante 29 h sobre la correspondiente sulfonamida de partida (0.5 mmol) en *m*-xileno (2 mL), con agitación a 80°C. La agitación se mantiene a la misma temperatura 24 horas hasta que no se observa material de partida por TLC. La reacción se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado indicado en cada caso.

##### *N*-Metil-3-(2-piridil)piridin-2-amina (**3d**)

A partir de 164 mg de la sulfonamida **18d**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 79 mg (85%) del compuesto **3d**.

Aceite amarillo



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

3.07 (d, 3H, *J* = 4.6 Hz, CH<sub>3</sub>), 6.58 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 5.0 Hz, H5'), 7.19 (ddd, 1H, *J* = 8.7, 5.0 y 1.5 Hz, H5), 7.67 (at, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.70–7.73 (m, 1H), 7.78 (at, 1H, *J* = 7.4 Hz), 8.20 (dd, 1H, *J* = 4.7 y 1.9 Hz, H6'), 8.58 (ddd, 1H, *J* = 5.0, 1.9, y 0.9 Hz, H6), 8.92 (sa, 1H, NH).

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

28.1, 111.1, 116.0, 121.2, 121.6, 135.9, 136.9, 147.5, 148.9, 157.4, 157.5.

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

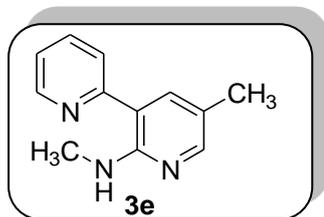
3418, 1595, 1518, 769.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 186.1026  
encontrado 186.1030

#### *N*,5-Dimetil-3-(2-piridil)piridin-2-amina (3e)

A partir de 171 mg de la sulfonamida **18e**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 88.5 mg (89%) del compuesto **3e**.

Sólido amarillo  
Pf = 183–185°C



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

2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 3.21 (s, 3H, NHCH<sub>3</sub>), 7.54 (ddd, 1H, *J* = 7.5, 5.0 y 0.9 Hz, H5), 7.80 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H4'), 8.06 (dt, 1H, *J* = 7.8, y 1.9 Hz, H4), 8.18 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H3), 8.52 (d, 1H, *J* = 1.9 Hz, H6'), 8.74 (ddd, 1H, *J* = 5.0, 1.9 y 0.9 Hz, H6).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
16.9, 28.9, 121.6, 123.0, 123.4, 125.0, 134.7, 139.6, 144.4, 148.9, 152.4, 154.3.

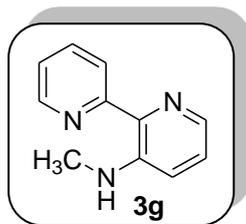
IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3423, 1617, 1221, 568.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_3$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  200.1182  
encontrado 200.1182

***N*-Metil-2-(2-piridil)piridin-3-amina (3g).**

A partir de 164 mg de la sulfonamida **18g**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 66 mg (72%) del compuesto **3g**.

Sólido amarillo  
Pf = 179–181°C



$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
3.07 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 7.64–7.69 (m, 1H), 7.87–7.93 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.17–8.19 (m, 2H), 8.87 (da, 1H,  $J = 4.6$  Hz,  $H_6$ ).

$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
29.9, 124.2, 126.4, 127.2, 128.3, 129.1, 131.6, 139.8, 148.3, 150.2, 151.0.

IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3062, 1581, 1339, 700.

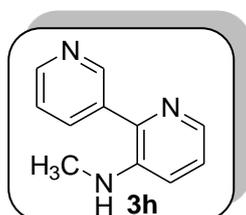
HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_3$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  186.1026  
encontrado 186.1026

***N*-Metil-2-(3-piridil)piridin-3-amina (3h) y 5-Metildipirido[2,3-*a*: 2',3'-*d*]tiazina-6,6-dioxido (19h)**

A partir de 164 mg de la sulfonamida **18h**, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 28 mg (30%) del compuesto **3h** y 47 mg (38%) del compuesto **19h**.

***N*-Metil-2-(3-piridil)piridin-3-amina (3h)**

Aceite amarillo



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

2.81 (d, 3H, *J* = 4.7 Hz, NCH<sub>3</sub>), 4.12 (sa, 1H, NH), 7.00 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz, H4'), 7.20 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 4.7 Hz, H5'), 7.41 (dd, 1H, 7.8 y 4.7 Hz, H5), 7.96 (dd, 1H, *J* = 7.8 y 1.5 Hz, H4), 8.07 (d, 1H, *J* = 4.4 Hz, H6'), 8.63 (d, 1H, *J* = 4.7 Hz, H6), 8.90 (s, 1 H, H2).

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

29.7, 116.9, 123.8, 123.9, 134.4, 136.5, 138.2, 142.2, 143.0, 149.3, 149.7.

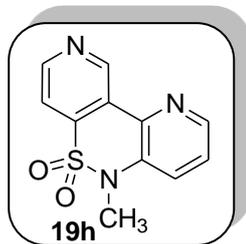
**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):

3448, 1578, 1314, 715.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>3</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 186.1026  
encontrado 186.1024

**5-Metildipirido[2,3-a:2',3'-d]tiazina-6,6-dioxido (19h)**

Sólido blanco  
Pf = 138–140°C



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
3.51 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.52 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 4.4 Hz, H5'), 7.62 (dd, 1H, *J* = 8.4 y 1.5 Hz, H4'), 8.41 (dd, 1H, 5.3 y 0.9 Hz, H5), 8.62 (dd, 1H, *J* = 4.7 y 1.5 Hz, H6'), 8.97 (d, 1H, *J* = 5.3 Hz, H6), 9.21 (s, 1 H, H2).

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
31.5, 119.3, 125.8, 126.1, 130.1, 137.7, 138.7, 139.4, 143.3, 145.3, 153.1.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
1652, 1584, 1162, 728.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub><sup>32</sup>S: [M+H]<sup>+</sup> 248.0488  
encontrado 248.0490

## 4.3 PREPARACIÓN DE BENZONAFTIRIDINONAS

### 4.3.1. Preparación de las amidas de partida 29

#### Procedimiento general.

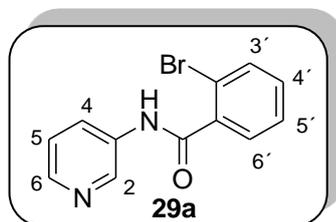
Sobre una disolución de la correspondiente aminoazina (1.0 mmol) y trietilamina (111 mg, 1.1 mmol, 0.15 mL) en THF anhidro (20 mL), se añade gota a gota una disolución de cloruro de 2-bromobenzoilo (262 mg, 1.2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 mL), a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas. Transcurrido el tiempo de reacción la mezcla se concentra hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando una eluyente adecuado indicado en cada caso.

#### 2-Bromo-N-(3-piridil)benzamida (29a)

A partir de 94 mg de 3-aminopiridina siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 241 mg (87%) del compuesto **29a**.

Sólido blanco

Pf = 148–150°C



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

7.29–7.38 (m, 3H), 7.61 (d, 2H, *J* = 7.5 Hz, *H*<sub>3'</sub> y *H*<sub>6'</sub>), 8.23 (sa, 1H, *NH*), 8.30–8.34 (m, 2H), 8.63 (d, 1H, *J* = 2.5 Hz, *H*<sub>2</sub>).

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

119.3, 123.9, 127.6, 127.7, 129.7, 131.9, 133.5, 134.7, 137.2, 141.0, 145.4, 166.1.

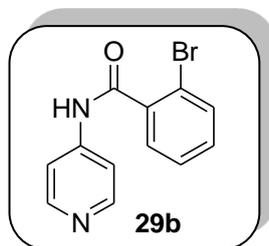
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3023, 1686, 1421, 1300, 745.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  276.9971  
encontrado 276.9965

**2-Bromo-N-(4-piridil)benzamida (29b)**

A partir de 94 mg de 4-aminopiridina siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (4:6) proporciona 205 mg (74%) del compuesto **29b**.

Sólido blanco  
**Pf** = 189–191°C



**$^1\text{H}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
7.30–7.42 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 4H), 8.32 (sa, 1H, *NH*), 8.49 (dd, 2H, *J* = 5.0 y 1.5 Hz, *H2* y *H6*).

**$^{13}\text{C}$ -RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
114.1 (2C), 119.2, 127.6, 129.4, 131.9, 133.4, 136.9, 145.9, 149.2 (2C), 166.6.

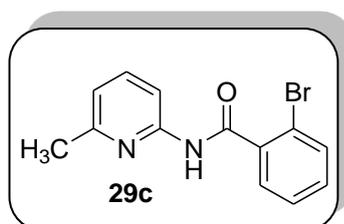
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3060, 1686, 1522, 1304, 745.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{10}^{79}\text{BrN}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  276.9971  
encontrado 276.9969

**2-Bromo-N-(6-metil-2-piridil)benzamida (29c)**

A partir de 108 mg de 2-amino-6-metilpiridina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 218 mg (75%) del compuesto **29c**.

Sólido blanco  
Pf = 105–107°C



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
2.31 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.85 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23–7.32 (m, 2H), 7.50–7.63 (m, 3H), 8.15 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.85 (sa, 1H, NH).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
23.7, 111.1, 119.3, 119.6, 127.4, 129.1, 131.5, 133.4, 137.5, 138.7, 150.4, 156.9, 165.9.

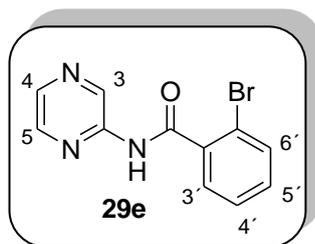
IR (KBr), υ<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3184, 1672, 1455, 1302, 794.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>13</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 291.0128  
encontrado 291.0117

**2-Bromo-N-(2-pirazinil)benzamida (29e)**

A partir de 95 mg de aminopirazina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (7:3) proporciona 203 mg (73%) del compuesto **29e**.

Sólido blanco  
Pf = 145–147°C



$^1\text{H-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
7.35–7.43 (m, 2H), 7.63–7.68 (m, 2H), 8.12 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H_4$  o  $H_5$ ), 8.35 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz,  $H_4$  o  $H_5$ ), 8.66 (sa, 1H,  $NH$ ), 9.68 (s, 1H,  $H_3$ ).

$^{13}\text{C-RMN}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
118.9, 127.3, 129.1, 131.6, 133.2, 136.4, 136.9, 140.0, 141.2, 147.5, 165.4.

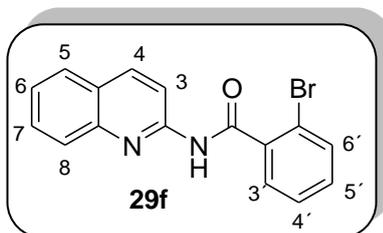
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3207, 1690, 1411, 1298, 773.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{11}\text{H}_9^{79}\text{BrN}_3\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  277.9924  
encontrado 277.9911

### 2-Bromo-N-(2-quinolil)benzamida (**29f**)

A partir de 144 mg de 2-aminoquinolina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 271 mg (83%) del compuesto **29f**.

Sólido blanco  
Pf = 150–152°C



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

7.17–7.30 (m, 2H), 7.42 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 7.51–7.63 (m, 3H), 7.71–7.78 (m, 2H), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, *H3* o *H4*), 8.56 (d, 1H, *J* = 8.9 Hz, *H3* o *H4*), 9.14 (sa, 1H, *NH*).

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

114.4, 119.4, 125.3, 126.4, 127.4, 127.5, 127.6, 129.1, 130.0, 131.6, 133.5, 137.4, 138.9, 146.4, 150.8, 166.5.

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

3196, 1687, 1500, 1386, 736.

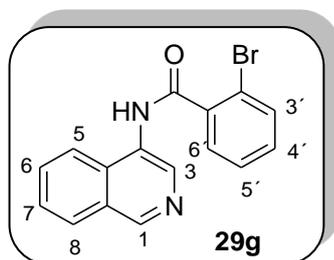
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 327.0128  
encontrado 327.0116

### 2-Bromo-N-(4-isoquinolil)benzamida (29g)

A partir de 144 mg de 4-aminoisoquinolina, siguiendo el procedimiento general, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (1:1) proporciona 222 mg (68%) del compuesto **29g**.

Sólido blanco

Pf = 185–187°C



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

7.47 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 7.57 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz), 7.74–7.81 (m, 3H), 7.91 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz), 8.22 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.26 (d, 1H, *J* = 8.4 Hz), 8.78 (s, 1H, *H3*), 9.22 (s, 1H, *H1*).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 75 MHz), δ (ppm):  
114.0, 118.9, 121.7, 127.5, 127.9 (2C), 128.5, 129.1, 131.1, 131.3, 131.7,  
132.9, 134.9, 138.4, 150.2, 169.1.

IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3267, 1659, 1497, 1298, 748.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 327.0128  
encontrado 327.0113

#### 4.3.2. Preparación de las naftiridinonas 4 y 5

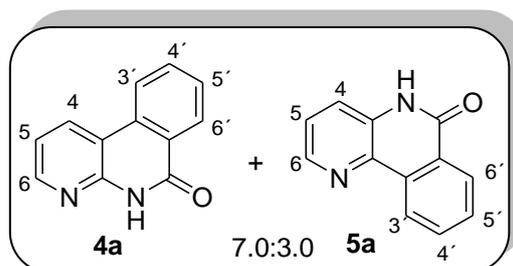
##### Procedimiento general:

Una disolución de la benzamida correspondiente (1.0 mmol), *t*-butoxido de potasio (561 mg, 5.0 mmol) y 1,10-fenantrolina (90 mg, 0.5 mmol) (**Método A**) o AIBN (82 mg, 0.5 mmol) (**Método B**) en benceno (12 mL), se calienta en un tubo sellado a 110°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> (60 mL), se extrae con acetato de etilo y se concentra a vacío. El crudo de reacción así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado indicado en cada caso.

**5H-Benzo[*c*][1,8]-6-naftiridinona (4a)** y **5H-Benzo[*c*][1,5]-6-naftiridinona (5a)**

A partir de 277 mg de la benzamida **29a**, siguiendo el Método A, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (3:7) proporciona 89 mg (45%) de la mezcla de los dos isómeros **4a** y **5a** en proporción 7.0:3.0.

Sólido blanco



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

7.28 (dd, 1H, *J* = 7.9 y 4.7 Hz, *H*5, **4a**), 7.41 (dd, 1H, *J* = 8.2 y 4.5 Hz, *H*5, **5a**), 7.61 (dd, 1H, *J* = 8.2 y 1.5 Hz, *H*4, **5a**), 7.64 (dd, 1H, *J* = 8.2 y 1.0 Hz, *H*4' o *H*5', **4a**), 7.71 (dt, 1H, *J* = 8.2 y 1.2 Hz, *H*4' o *H*5', **5a**), 7.81 (ddd, 1H, *J* = 9.6, 7.3 y 1.5 Hz, *H*4' o *H*5', **4a**), 7.88 (ddd, 1H, *J* = 9.5, 7.2 y 1.3 Hz, *H*4' o *H*5', **5a**), 8.23 (td, 1H, *J* = 8.0 y 0.6 Hz, *H*3', **4a**), 8.50 (dd, 1H, *J* = 8.0 y 1.7 Hz, *H*4, **4a**), 8.52 (ddd, 1H, *J* = 8.0, 1.5 y 0.7 Hz, *H*3' o *H*6', **5a**), 8.55 (dd, 1H, *J* = 8.0 y 1.5 Hz, *H*6', **4a**), 8.58–8.60 (m, 2H), 8.87 (ddd, 1H, *J* = 8.2, 1.3, y 0.7 Hz, *H*3' o *H*6' **5a**), 10.23 (sa, 1H, *NH*, **5a**), 10.38 (sa, 1H, *NH*, **4a**).

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

114.2, 118.8, 122.2, 123.2, 123.8, 123.9, 126.1, 126.9, 127.8, 127.9, 128.7, 128.8, 129.6, 131.5, 132.6, 133.0, 133.1, 133.3, 144.6, 147.7, 147.9, 149.2, 162.4, 162.9.

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

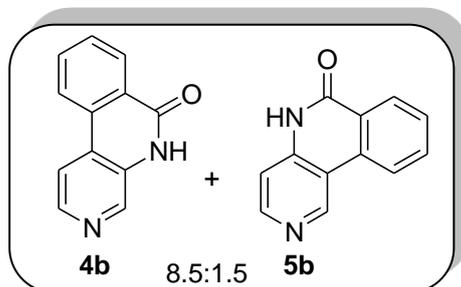
2875, 1682, 1421, 1298, 744.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O: [M+H]<sup>+</sup> 197.0709  
 encontrado 197.0702

**5H-Benzo[c][1,7]-6-naftiridinona (4b)** y **5H-Benzo[c][1,6]-6-naftiridinona (5b)**

A partir de 277 mg de la benzamida **29b**, siguiendo el Método A, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (3:7) proporciona 92 mg (47%) de la mezcla de los dos isómeros **4b** y **5b** en proporción 8.5:1.5.

Sólido blanco



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

6.99 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, **5b**), 7.29–7.32 (m, 2H), 7.34 (t, 1H,  $J = 7.2$  Hz, **5b**), 7.69 (t, 1H,  $J = 7.9$  Hz, **4b**), 7.81 (d, 1H,  $J = 5.4$  Hz, **4b**), 7.91 (t, 1H,  $J = 7.7$  Hz, **4b**), 8.29 (d, 1H,  $J = 6.0$  Hz, **5b**), 8.40–8.46 (m, 3H), 8.55 (d, 1H,  $J = 8.4$  Hz, **4b**), 8.63 (s, 1H,  $H2$ , **5b**), 9.47 (s, 1H,  $H2$ , **4b**).

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

111.9, 115.7, 115.8, 116.2, 119.6, 120.4, 123.2, 124.6, 127.2, 129.1, 130.2, 130.8, 131.6, 134.2, 134.7, 134.9, 136.9, 139.4, 143.5, 146.4, 149.1, 150.6, 162.3, 162.4.

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

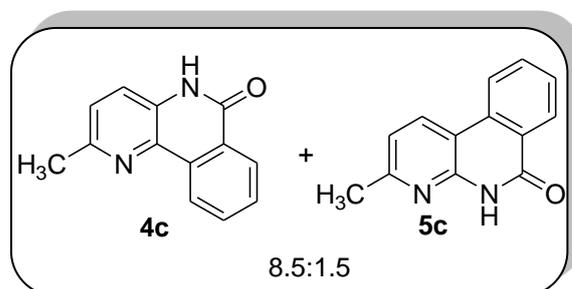
3030, 1693, 1354, 1150, 778.

**HRMS** (ESI-TOF): *calcd.* para  $\text{C}_{12}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  197.0709  
*encontrado* 197.0710

**2-Metil-5H-benzo[1,5]-6-naftiridinona (4c)** y **3-Metil-5H-benzo[1,8]-6-naftiridinona (5c)**

A partir de 291 mg de la benzamida **29c**, siguiendo el Método A, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 107 mg (51%) de la mezcla de los dos isómeros **4c** y **5c** en proporción 8.5:1.5.

Sólido blanco



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

2.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , **5c**), 2.64 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ , **4c**), 7.09 (d, 1H,  $J = 7.9$  Hz, **4c**), 7.23–7.26 (m, 1H, **5c**), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.67 (dt, 1H,  $J = 7.9$  y 1.1 Hz, **5c**), 7.76 (dt, 1H,  $J = 8.6$  y 1.3 Hz, **4c**), 7.84 (dt, 1H,  $J = 7.7$  y 1.0 Hz, **5c**), 8.15 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, **4c**), 8.32 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, **4c**), 8.49 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, **4c**), 8.50–8.52 (m, 1H, **5c**), 8.89 (d, 1H,  $J = 8.2$  Hz, **5c**), 10.12 (sa, 1H,  $\text{NH}$ , **4c**), 11.46 (sa, 1H,  $\text{NH}$ , **5c**).

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

24.5, 29.9, 111.7, 119.0, 122.1, 124.1, 125.9, 127.1, 127.9, 128.4 (2C), 128.8, 129.4, 129.9, 130.3, 131.8, 133.3, 133.6, 138.6, 147.5, 150.2, 153.6, 156.9, 159.5, 162.8, 165.0.

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

3030, 1693, 1354, 1150, 778.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  211.0866  
encontrado 211.0862

#### *5H-Pirazino[2,3-c]-6-isoquinolinona (4e)*

A partir de 278 mg de la benzamida **29e**, siguiendo el Método B, se obtiene un producto crudo que tras purificación mediante cromatografía utilizando hexano/AcOEt (6:4) proporciona 150 mg (76%) del producto **4e**.







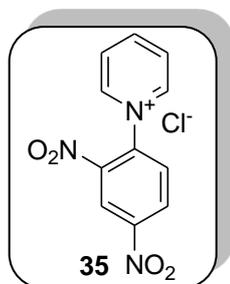
## 4.4. PREPARACIÓN DE 3,5-HALO Y/O ARIL 1H-PIRIDIN-2-ONAS

### 4.4.1 Preparación de las *N*-piridilaminidas de piridinio

#### *Cloruro de N-(2,4-dinitrofenil)piridinio (Sal de Zincke) (35)*

Sobre una disolución de cloro-2,4-dinitrobenceno (4.85 g, 240.0 mmol) en acetona anhidra (7 mL) se añade piridina (27.0 mmol, 2.2 mL). La mezcla de reacción se somete a reflujo durante 3 horas. A continuación, se filtra el sólido que precipita en la reacción y se lava con 50 mL de 2-propanol. Finalmente se recrystaliza en etanol obteniéndose 5.06 g (75%) de producto puro **35**.

Sólido blanco  
Pf = 198–200°C  
Pf Lit.<sup>105</sup> = 199–201°C



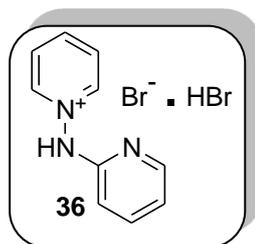
#### *Bromhidrato del bromuro de N-(2-piridilamino)piridinio (36)*

Sobre disolución de cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)piridinio **35** (2.8 g, 10.0 mmol) en etanol (15 mL), se añade 2-hidrazinopiridina (1.0 g, 10.0 mmol) disuelta en etanol (5 mL) y trietilamina (1.01 g, 10.0 mmol, 1.4 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 15 minutos. Seguidamente se filtra a vacío el sólido negro obtenido en la reacción (hidrazona). Para eliminar el cloruro de *N*-(2,4-dinitrofenil)piridinio que no ha reaccionado, primero se lava la hidrazona con una disolución diluida de HCl (pH=5-6), después con metanol y posteriormente con éter etílico.

Una vez aislada y purificada la hidrazona, se suspenden 10.0 mmol de la misma en 25 mL de ácido acético glacial. La mezcla de reacción se somete a reflujo 8 horas aproximadamente (hasta que la disolución se aclare). Se concentra a sequedad y se le añade agua. La 2,4-dinitroanilina, insoluble en agua, se separa por filtración a vacío.

Seguidamente la disolución se trata con carbón activo, se filtra y al filtrado se añade 20.0 mmol de ácido bromhídrico. Se evapora hasta sequedad y se recristaliza en etanol, obteniéndose 2.9 g (88%) de **36**.

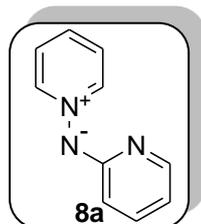
Sólido blanco  
Pf = 224–226°C  
Pf Lit.<sup>104</sup> = 223–224°C



#### *N*-(2-Piridil)aminida de piridinio (**8a**)

Sobre una suspensión del bromhidrato del bromuro de *N*-(2-piridilamino)piridinio **36** (5 g, 15.0 mmol) en acetona (100 mL), se añade K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.10 g, 30.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida por TLC. Se filtran las sales y el filtrado se concentra a sequedad. De esta forma se aíslan 2.50 g (98%) de la aminida **8a** tras cristalización en hexano.

Sólido naranja  
Pf = 116–117°C  
Pf Lit.<sup>104</sup> = 115–116°C



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

6.37 (ddd, 1H, *J* = 6.8, 5.4 y 1.2 Hz), 6.50 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 1.2 y 1.0 Hz), 7.36 (ddd, 1H, *J* = 8.6, 6.8 y 2.0 Hz), 7.64 (ddd, 1H, *J* = 5.4, 2.0 y 1.0 Hz), 7.70 (dd, 2H, *J* = 6.0 y 1.4 Hz), 7.77 (t ap., 2H, *J* = 7.7 Hz), 8.00 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.4 Hz), 8.70 (dd, 2H, *J* = 6.0 y 1.4 Hz).

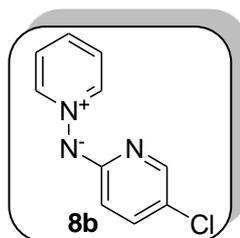
#### *N*-(5-Cloro-2-piridil)aminida de piridinio (**8b**)

Sobre una disolución de la correspondiente aminida **8a** (1.71 g, 10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se adiciona gota a gota y a -20°C una disolución de *N*-clorosuccinimida (1.34 g, 10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). A continuación, la reacción se agita durante 1 hora a temperatura ambiente. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente y se recristaliza en acetona proporcionando 1.34 g (78%) del compuesto **8b**.

Sólido amarillo

Pf = 128–129°C

Pf Lit.<sup>73a</sup> = 130–131°C



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

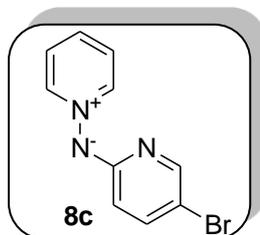
6.45 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.29 (dd, 1H, *J* = 9.1 y 2.6 Hz), 7.56 (d, 1H, *J* = 2.6 Hz), 7.79 (t ap, 2H, *J* = 7.4 Hz), 8.03 (tt, 1H, *J* = 7.8 y 1.5 Hz), 8.71 (dd, 2H, *J* = 6.8 y 1.5 Hz).

#### *N*-(5-Bromo-2-piridil)aminida de piridinio (**8c**)

Sobre una disolución de la correspondiente aminida **8a** (1.71 g, 10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), se adiciona gota a gota y a -20°C una disolución de *N*-bromosuccinimida (1.78 g, 10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición de

la aminida de partida por TLC. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente y tras posterior recristalización con etanol se obtienen 1.80 g (71%) del compuesto **8c**.

Sólido amarillo  
Pf = 126–127°C  
Pf Lit.<sup>67</sup> = 125–128°C

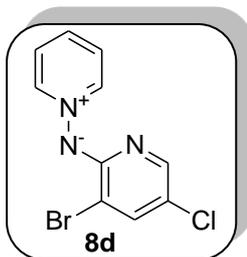


<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
6.40 (d, 1H, *J* = 9.1 Hz), 7.38 (dd, 1H, *J* = 9.1 y 2.0 Hz), 7.64 (d, 1H, *J* = 2.0 Hz), 7.79 (t ap., 2H, *J* = 7.2 Hz), 8.18 (t, 1H, *J* = 7.5 Hz), 8.67 (d, 2H, *J* = 5.4 Hz).

#### *N*-(3-Bromo-5-cloro-2-piridil)aminida de piridinio (**8d**)

Una disolución de *N*-bromosuccinimida (2.14 g, 12.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) se adiciona sobre la *N*-(5-cloro-2-piridil)aminida de piridinio **8a** (2.05 g, 10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente hasta observar la desaparición de la aminida de partida mediante TLC. Se concentra a vacío. Se purifica mediante cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente y por posterior recristalización con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>:Et<sub>2</sub>O se obtienen 2.41 g (85%) del producto **8d**.

Sólido amarillo  
Pf = 150–151°C  
Pf Lit.<sup>73b</sup> = 150–154°C

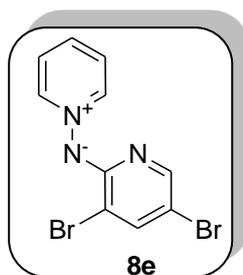


<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
7.54 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.59 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.78 (t ap., 2H, *J* = 7.7 Hz), 8.01 (t, 1H, *J* = 7.7 Hz), 8.70 (d, 2H, *J* = 7.0 Hz).

#### *N*-(3,5-Dibromo-2-piridil)aminida de piridinio (**8e**)

Sobre una disolución de la correspondiente aminida **8a** (1.71 g, 10.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) a 0°C se le adiciona, gota a gota, una disolución de *N*-bromosuccinimida (3.74 g, 21.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 mL). La reacción se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición de la aminida de partida por TLC. Se elimina el disolvente a vacío, el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente y tras recristalización con acetona se obtienen 2.40 g (73%) del compuesto **8b**.

Sólido naranja  
Pf = 140–142°C  
Pf Lit.<sup>67</sup> = 140–142°C



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

7.63 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.74 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.89 (dd, 2H, *J* = 7.7 y 6.9 Hz), 8.19 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.4 Hz), 8.66 (dd, 2H, *J* = 6.9 y 1.4 Hz).

#### 4.4.2 Síntesis de 5-aril *N*-(2-piridil)aminidas de piridinio (37a-c), 3-aril-5-cloro *N*-(2-piridil)aminidas de piridinio (37d-f) y 3,5-biaril *N*-(2-piridil)aminidas de piridinio (37g-i)

##### Método A

Una mezcla del catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), el correspondiente ácido borónico (1.5 mmol), la correspondiente aminida **8c** o **8d** (1.0 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.0 mmol) en tolueno-etanol (20:1) (10 mL) se calienta a reflujo, con agitación y bajo argón durante 12 horas.

Una vez consumido el reactivo de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con CH<sub>3</sub>CN. El filtrado se concentra hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente. Se recristaliza del disolvente indicado para cada caso.

##### Método B

Una mezcla del catalizador Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5 mol%), de la *N*-aminida de piridinio **8e** (1.0 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20.0 mmol) y el correspondiente ácido borónico (3.0 mmol) en tolueno-etanol (4:1) (10 mL) se calienta a reflujo, con agitación y bajo argón durante 12 horas.

Una vez consumido el reactivo de partida, la mezcla de reacción se filtra sobre celita y se lava con CH<sub>3</sub>CN. El filtrado se concentra hasta sequedad y el crudo así obtenido se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando etanol como eluyente. Se recristaliza del disolvente indicado para cada caso.

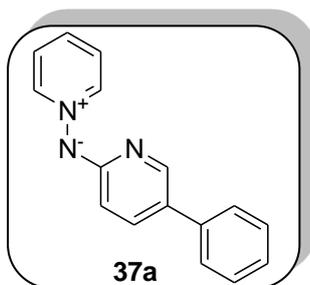
*N*-(5-Fenil-2-piridil)aminida de piridinio (**37a**)<sup>78</sup>

A partir de 183 mg del ácido fenilborónico y 250 mg de la aminida **8c**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH/AcOEt proporciona 225 mg (91%) del compuesto **37a**.

Sólido naranja

**Pf** = 148–149°C

**Pf Lit.** = 234–235°C (sal)<sup>78</sup>



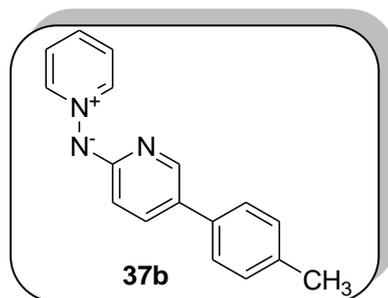
<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

6.63 (dd, 1H, *J* = 8.9 y 0.8 Hz), 7.26 (tt, 1H, *J* = 7.3 y 1.3 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J* = 8.3 y 7.3 Hz), 7.52 (dd, 2H, *J* = 8.3 y 1.3 Hz), 7.72 (dd, 1H, *J* = 8.9 y 2.6 Hz), 7.84 (dd, 2H, *J* = 7.7 y 7.0 Hz), 7.99 (dd, 1H, *J* = 2.6 y 0.8 Hz), 8.05 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.2 Hz), 8.81 (dd, 2H, *J* = 7.0 y 1.2 Hz).

*N*-[5-(4-Metilfenil)-2-piridil]aminida de piridinio (**37b**)<sup>69</sup>

A partir de 204 mg del ácido 4-tolilborónico y 250 mg de la aminida **8c**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en AcOEt/hexano proporciona 300 mg (88%) del compuesto **37b**.

Sólido naranja  
Pf = 143–144°C  
Pf Lit.<sup>69</sup> = 141–142°C

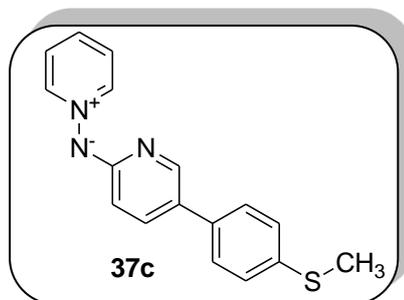


<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 6.61 (dd, 1H, *J* = 8.9 y 0.7 Hz), 7.17 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.37 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz), 7.65 (dd, 1H, *J* = 8.9 y 2.5 Hz), 7.71 (dd, 2H, *J* = 7.7 y 7.0 Hz), 7.91 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.3 Hz), 7.96 (dd, 1H, *J*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

*N*-[5-(4-Metiltiofenil)-2-piridil]aminida de piridinio (37c)<sup>108</sup>

A partir de 252 mg del ácido 4-metiltiofenilborónico y 250 mg de la aminida **8c**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en AcOEt proporciona 255 mg (87%) del compuesto **37c**.

Sólido naranja  
Pf = 169–171°C<sup>108</sup>









$^{13}\text{C}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
116.5, 119.8, 123, 127.1.5, 127.2 (2C), 136.8, 137.2, 137.6, 144.0, 144.2 (2C), 146.9, 149.0, 161.1.

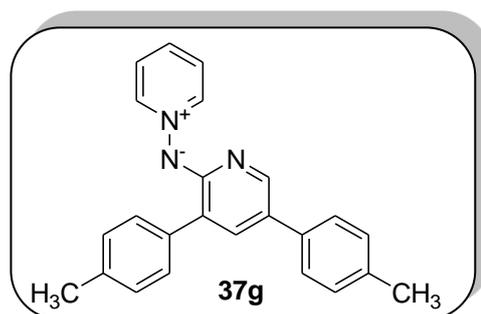
IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
1577, 1388, 1144, 1009.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_4$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  283.0745  
encontrado 283.0744

*N*-[3,5-Bis-(4-metilfenil)-2-piridil]aminida de piridinio (37g)<sup>107</sup>

A partir de 408 mg del ácido 4-metilfenilborónico y de 329 mg de la aminida **8e**, siguiendo el método B, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía proporcionando 298 mg (85%) del compuesto **37g**.

Sólido naranja  
Pf = 182–184°C  
Pf Lit.= 182–183°C<sup>107</sup>

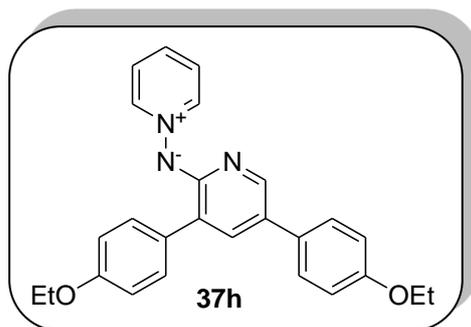


$^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.18 (da, 2H,  $J = 7.9$  Hz), 7.22 (da, 2H,  $J = 7.8$  Hz), 7.39 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz), 7.54 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.60 (d, 2H,  $J = 8.1$  Hz), 7.70 (dd, 2H,  $J = 7.8, 7.0$  Hz), 7.90 (d, 1H,  $J = 2.5$  Hz), 7.92 (tt, 1H,  $J = 7.8, 1.2$  Hz), 8.62 (dd, 2H,  $J = 7.0, 1.2$  Hz).

*N*-[3,5-Bis-(4-etoxifenil)-2-piridil]aminida de piridinio (**37h**)<sup>108</sup>

A partir de 498 mg del ácido 4-etoxifenilborónico y de 329 mg de la aminida **8e**, siguiendo el método B, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH proporciona 320 mg (78%) del compuesto **37h**.

Sólido rojo  
Pf = 140–142°C<sup>108</sup>



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

1.39–1.46 (m, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 4.03–4.13 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 6.94–6.99 (m, 4H), 7.45 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.54 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.65 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.78 (t ap., 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.97 (t, 1H, *J* = 7.9 Hz), 8.70 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz).

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

15.2 (2C), 63.1 (2C), 103.9, 113.8 (2C), 114.5 (4C), 123.5, 126.2 (2C), 126.9, 127.1, 130.1, 130.9 (2C), 135.8, 136.5, 141.6, 143.8, 149.5, 157.9, 158.2.

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

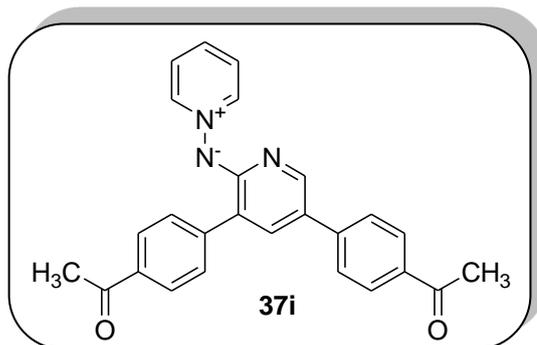
1593, 1506, 1436, 1384, 1236, 1148.

MS (ESI-TOF, MeOH, *m/z*): calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M]<sup>+</sup> 412.2025  
encontrado 412.2057

*N*-[3,5-Bis-(4-acetilfenil)-2-piridil]aminida de piridinio (**37i**)<sup>108</sup>

A partir de 492 mg del ácido 4-acetilfenilborónico y de 329 mg de la aminida **8e**, siguiendo el método B, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH proporciona 330 mg (81%) del compuesto **37i**.

Sólido naranja  
Pf = 101–102°C<sup>108</sup>



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

2.63 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 7.77 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 7.89 (t ap., 2H, *J* = 6.9 Hz), 7.99 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz), 8.07–8.09 (m, 4H), 8.10 (d, 1H, *J* = 2.3 Hz), 8.15 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz), 8.75 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz).

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

25.2, 25.3, 121.7, 121.9, 124.5 (2C), 126.0 (2C), 127.1 (2C), 128.9(2C), 129.3 (2C), 134.3, 135.3, 135.7, 137.2, 143.4, 144.2 (2C), 144.5, 144.9, 162.1, 198.6, 198.8.

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

3418, 1675, 1587, 1398, 1270, 1145.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 408.1707  
encontrado 408.1684

#### 4.4.3. Preparación de las *N*-(5-aryl-3-bromo-2-piridil)aminidas de piridinio 37j-l

##### Procedimiento general:

Sobre una disolución de las correspondientes aminidas **37a-c** (1.0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL) se adiciona *N*-bromosuccinimida (214 mg, 1.2 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se elimina el disolvente a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en gel de sílice utilizando el eluyente adecuado. Se recrystaliza del disolvente indicado en cada caso.

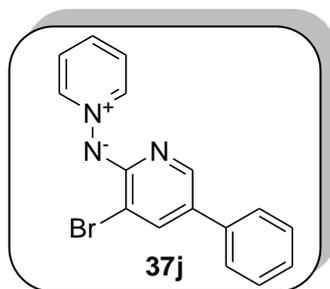
##### *N*-(3-Bromo-5-fenil-2-piridil)aminida de piridinio (37j)<sup>78</sup>

A partir de 247 mg de la *N*-(5-fenil-2-piridil)aminida de piridinio **37a**, tras purificación mediante cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recrystalización en AcOEt se obtienen 247 mg (76%) del compuesto **37j**.

Sólido naranja

Pf = 155–156°C

Pf Lit.<sup>78</sup> = 154–156°C



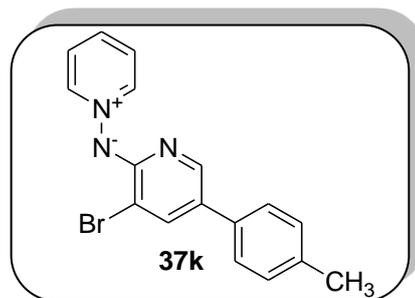
<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):

7.27 (tt, 1H, *J* = 7.3 y 1.4 Hz), 7.40 (dd, 2H, *J* = 8.3 y 7.3 Hz), 7.49 (dd, 2H, *J* = 8.3 y 1.4 Hz), 7.91 (dd, 2H, *J* = 7.7 y 6.9 Hz), 7.92 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 7.97 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.19 (tt, 1H, *J* = 7.7 y 1.3 Hz), 8.73 (dd, 2H, *J* = 6.9 y 1.3 Hz).

*N*-[3-Bromo-5-(4-metilfenil)-2'-piridil]aminida de piridinio (**37k**)<sup>78</sup>

A partir de 261 mg de *N*-[5-(4-metilfenil)-2-piridil]aminida de piridinio **37b**, tras purificación mediante cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recristalización en AcOEt se obtienen 303 mg (89%) del compuesto **37k**.

Sólido naranja  
Pf = 159–161°C  
Pf Lit. = 159–160°C<sup>78</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 300 MHz), δ (ppm):  
2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.16 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz), 7.31 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz),  
7.83–7.85 (m, 3H), 7.88 (d, 1H, *J* = 2.2 Hz), 8.11 (tt, 1H, *J* = 7.9 y 1.3 Hz), 8.67 (dd, 2H, *J* = 7.0 y 1.3 Hz).

*N*-[3-Bromo-5-(4-metilfenil)-2-piridil]aminida de piridinio (**37l**)<sup>108</sup>

A partir de 293 mg de *N*-[5-(4-Metilfenil)-2-piridil]aminida de piridinio **37c**, tras purificación mediante cromatografía utilizando etanol como eluyente y posterior recristalización en AcOEt/hexano se obtienen 337 mg (91%) del compuesto **37l**.



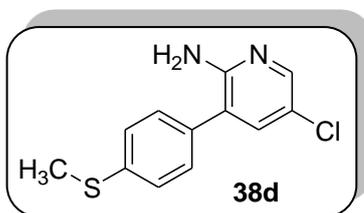
### Método B

Sobre una disolución de las correspondientes aminidas de piridinio **37j-k** (0.32 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (4 mL) se adiciona Pt/C al 10% (5 mol%) y la suspensión se enfría a 0°C. Sobre esta suspensión se añade una disolución de ácido fórmico 98% (0.5 mL) en CH<sub>3</sub>CN (1.5 mL) seguida por la adición gota a gota de una disolución de Et<sub>3</sub>N (4.5 mL) en CH<sub>3</sub>CN (3 mL). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 3-4 horas y una vez que el sistema alcanza la temperatura ambiente la suspensión se filtra sobre celita y el filtrado se evapora a sequedad. El producto así obtenido se disuelve en agua, se basifica con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrae con AcOEt. El residuo se purifica por cromatografía utilizando una mezcla de hexano/AcOEt (1:1) como eluyente y se recristaliza del disolvente adecuado.

### 5-Cloro-3-(4-metiltiofenil)-2-piridinamina (38d)<sup>108</sup>

A partir de 327 mg (1.0 mmol) de la aminida **37d**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en hexano/AcOEt proporciona 175 mg (70%) del compuesto **38d**.

Sólido blanco  
Pf = 108–110°C<sup>108</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.90 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.30–7.32 (m, 4H), 7.35 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 7.96 (d, 1H, J = 2.5).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
15.5, 126.8, 126.9 (2C), 127.1, 128.8 (2C), 132.9, 137.4, 139.3, 144.9, 154.2.

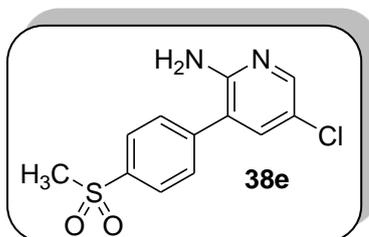
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3435, 3286, 3159, 1623, 1566, 1049.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_2\text{S}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  251.0404  
encontrado 251.0385

**5-Cloro-3-(4-metilsulfonilfenil)-2-piridinamina (38e)**<sup>108</sup>

A partir de 359 mg (1.0 mmol) de la aminida **37e**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en hexano/AcOEt proporciona 183 mg (65%) del compuesto **38e**.

Sólido blanco  
**Pf**= 103-105°C<sup>108</sup>



**<sup>1</sup>H-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
3.09 (s, 3H), 4.62 (sa, 2H), 7.35 (d, 1H,  $J= 2.1$  Hz), 7.65 (d, 2H,  $J= 8.5$ ),  
8.06-8.02 (m, 3H).

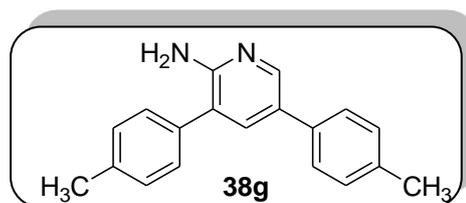
**<sup>13</sup>C-RMN** ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
44.4, 120.6, 121.4, 128.1 (2C), 128.3 (2C), 137.4, 140.3, 142.3, 146.4,  
153.7.

**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):  
3471, 3300, 3182, 1624, 1597, 1146.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}^{35}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  283.0308  
encontrado 283.0372



Sólido blanco  
Pf = 121–123°C<sup>108</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
2.24 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.55 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.08–7.15 (m, 4H), 7.24–7.30 (m, 4H), 7.44 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
21.1, 21.3, 121.7, 126.1 (2C), 127.8, 128.6 (2C), 129.6 (2C), 129.8 (2C), 135.0, 135.4, 136.4, 136.6, 137.7, 145.0, 155.1.

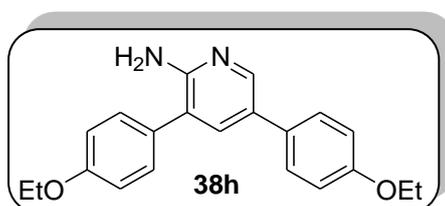
IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3491, 3295, 3150, 1631, 1512, 1463, 1246.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 275.1548  
encontrado 275.1547

### 3,5-Bis(4-etoxifenil)-2-piridinamina (38h)<sup>108</sup>

A partir de 411 mg (1.0 mmol) de la aminida **37h**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH proporciona 304 mg (91%) del compuesto **38h**.

Sólido amarillo  
Pf = 135–137°C<sup>108</sup>



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

1.39–1.45 (m, 6H, 2CH<sub>3</sub>), 4.01–4.07 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 4.64 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 6.91–6.99 (m, 4H), 7.37–7.44 (m, 4H), 7.53 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 2.3 Hz).

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

14.8 (2C), 63.4, 63.5, 114.9 (2C), 115.0 (2C), 121.7, 127.3 (2C), 127.7, 129.7, 129.8 (2C), 130.5, 136.4, 144.0, 154.7, 158.2, 158.6.

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

3479, 3382, 2976, 1608, 1512, 1462, 1243, 1045.

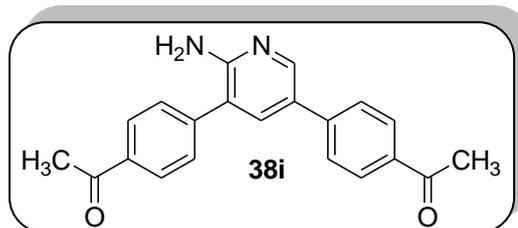
HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 335.1760  
encontrado 335.1766

### 3,5-Bis(4-acetilfenil)-2-piridinamina (38i)<sup>108</sup>

A partir de 407 mg (1.0 mmol) de la aminida **37i**, siguiendo el método B, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH proporciona 168 mg (51%) del compuesto **38i**.

Sólido blanco

Pf = 182–184°C<sup>108</sup>



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

2.61 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.64 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.81 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.59–7.63 (m, 4H), 7.65 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.07 (d, 2H, J = 8.6 Hz), 8.38 (d, 1H, J = 2.2 Hz),

**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
26.6, 26.7, 120.8, 126.1 (2C), 126.5, 128.8 (2C), 128.9 (2C), 129.1 (2C),  
129.3, 135.6, 136.6, 142.2, 142.3, 145.9, 155.2, 197.3, 197.5.

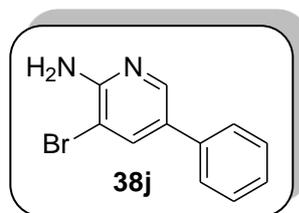
**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3482, 3391, 3140, 1678, 1633, 1600, 1472, 1421, 1269.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>21</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 331.1447  
Encontrado 331.1450

### 3-Bromo-5-fenil-2-piridinamina (38j)<sup>108</sup>

A partir de 104 mg (0.32, mmol) de la aminida **37j**, siguiendo el método B, se obtiene un producto crudo que se somete a cromatografía. La recristalización en EtOH proporciona 66 mg (83%) del compuesto **38j**.

Sólido blanco<sup>108</sup>  
Pf = 114–116°C



**<sup>1</sup>H-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
4.98 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.29–7.34 (m, 1H), 7.38–7.48 (m, 4H), 7.89 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

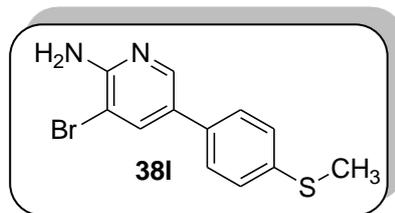
**<sup>13</sup>C-RMN** (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
104.6, 104.9, 126.3 (2C), 127.4, 128.9 (2C), 136.8, 138.9, 144.9, 154.5.

**IR** (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3469, 3292, 3137, 1639, 1471

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para C<sub>11</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>: [M+H]<sup>+</sup> 249.0028  
encontrado 249.0030



Sólido blanco  
Pf = 172–174°C<sup>108</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
2.49 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 4.99 (sa, 2H, NH<sub>2</sub>), 7.28 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.37 (d, 2H, J = 8.3 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 8.21 (d, 1H, J = 1.7 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
15.9, 104.7, 126.7 (2C), 127.1 (2C), 128.3, 133.6, 137.9, 138.6, 144.8, 154.4.

IR (KBr), υ<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3450, 3280, 3121, 1630, 1590, 1473.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>12</sub><sup>79</sup>BrN<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup> 294.9899  
encontrado 294.9892

#### 4.4.5. Preparación de las 1H-piridin-2-onas 7d-l

##### Método A

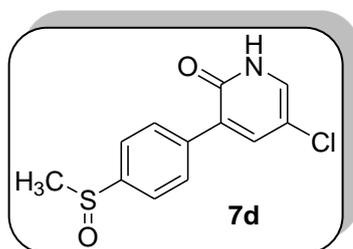
Una disolución de nitrito de sodio (345 mg, 5.0 mmol) en agua (1 mL) se vierte gota a gota sobre ácido sulfúrico (2.6 mL) a 0°C. Esta mezcla se añade gota a gota sobre una disolución de las correspondientes 2-aminopiridinas **38d-l** (1.0 mmol) disueltas en la mínima cantidad de piridina a 0°C. Para la preparación de los compuestos **7g-i** es necesario añadir gota a gota una porción de nitrito sódico adicional (345 mg, 5.0 mmol) disuelto en agua (1 mL) y ácido sulfúrico (2.6 mL) sobre la disolución que contiene las correspondientes 2-aminopiridinas **38g-i** (**Método B**). Tras 2 horas de agitación a 0°C se añade agua (4mL) y se deja evolucionar a temperatura ambiente. Después 16 horas a temperatura ambiente se añade hielo a la disolución hasta la formación de un sólido blanco que se filtra y lava con agua fría para propocionar las

correspondientes 2-piridinonas. Los productos **7g-i** se purifican por cromatografía en gel de sílice utilizando AcOEt/hexano/trietilamina 5.9:4:0.1 como eluyente. Finalmente, los compuestos **7g-i** se recrystalizan del disolvente adecuado.

**5-Cloro-3-(4-metilsulfinilfenil)-2(1H)-piridinona (7d)**<sup>108</sup>

A partir de 250 mg de la amina **38d**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que por recrystalización en EtOH proporciona 160 mg (60%) del compuesto **7d**.

Sólido blanco  
Pf = 235–237°C<sup>108</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
2.75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.67–7.70 (m, 3H), 7.78 (d, 1H,  $J = 2.6$  Hz), 7.92 (d, 2H,  $J = 8.2$  Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
42.7, 110.9, 122.8 (2C), 128.6 (2C), 129.0, 133.4, 137.2, 138.8, 145.1, 159.3.

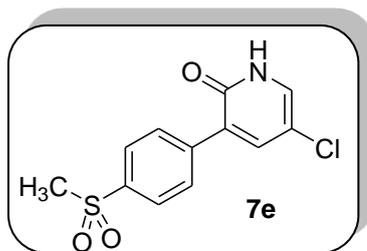
IR (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>):  
3128, 3043, 2852, 1640, 1556, 1041.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup> 268.0194  
encontrado 268.0183

**5-Cloro-3-(4-metilsulfonilfenil)-2(1H)-piridinona (7e)**<sup>108</sup>

A partir de 282 mg de la amina **38e**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que por recristalización en EtOH proporciona 227 mg (80%) del compuesto **7e**.

Sólido blanco  
Pf = 238–240°C<sup>108</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (DMSO, 300 MHz), δ (ppm):  
3.22 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.72 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.84 (d, 1H, J = 2.7 Hz), 7.92 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 8.00 (d, 2H, J = 8.5 Hz).

<sup>13</sup>C-RMN (DMSO, 75 MHz), δ (ppm):  
43.0, 126.1 (2C), 127.7, 128.2, 128.6 (2C), 134.0, 139.2, 139.4, 139.9, 159.2.

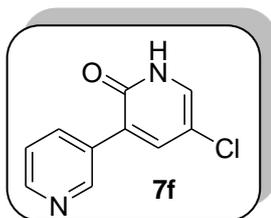
IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3418, 3058, 2762, 1642, 1614, 1307, 1155.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup> 284.0148  
encontrado 284,0226

**5-Cloro-3-(3-piridin)-2(1H)-piridinona (7f)**<sup>108</sup>

A partir de 205 mg de la amina **38f**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que por recristalización en EtOH proporciona 103 mg (50%) del compuesto **7f**.

Sólido blanco  
Pf = 237–239°C<sup>108</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz), δ (ppm):  
7.53 (dd, 1H, *J* = 7.8, 5.3 Hz), 7.61 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 7.86 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz), 8.20 (d, 1H, *J* = 7.8 Hz), 8.56 (sa, 1H), 8.92 (sa, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz), δ (ppm):  
114.7, 124.9, 129.9, 131.4, 134.3, 138.1, 141.9, 149.4, 149.7, 162.3.

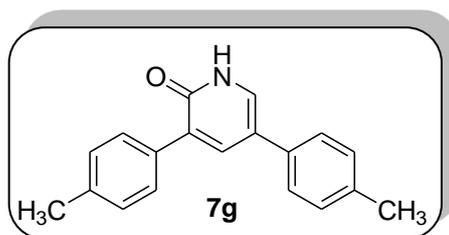
IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
3415, 1649, 1579, 1420.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>11</sub><sup>35</sup>ClNO<sub>2</sub>S: [M+H]<sup>+</sup> 207.0320  
encontrado 207.0323

### 3,5-Bis-(4-metilfenil)-2(1H)-piridinona (7g)<sup>108</sup>

A partir de 274 mg de la amina **38g**, siguiendo el método B, se obtiene un producto crudo que después purificación por cromatografía y recristalización en EtOH proporciona 137 mg (50%) del compuesto **7g**.

Sólido amarillo  
Pf = 219–221°C<sup>108</sup>





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

14.8, 14.9, 63.4, 63.5, 114.3 (2C), 114.9 (2C), 121.2, 126.9 (2C), 128.8, 129.0, 129.8 (2C), 130.6, 130.8, 138.5, 158.4, 158.8, 163.2.

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

2925, 1650, 1510, 1475, 1246

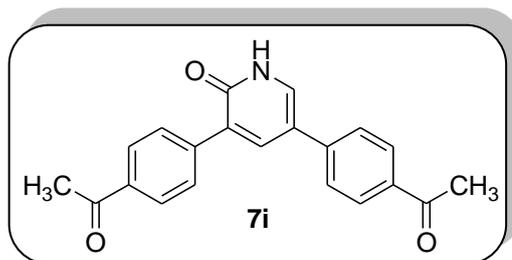
HRMS (ESI-TOF): calcd. para  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  336.1594  
encontrado 336.1586

**3,5-Bis-(4-acetilfenil)-2(1H)-piridinona (7i)**<sup>108</sup>

A partir de 330 mg de la amina **38i**, siguiendo el método B, se obtiene un producto crudo que después purificación por cromatografía y recristalización en EtOH proporciona 146 mg (44%) del compuesto **7i**.

Sólido amarillo

Pf = 274–276°C<sup>108</sup>



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

2.62 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.63 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 7.56 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.73 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 7.86 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 7.97 (d, 1H,  $J = 2.4$  Hz), 8.02 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 8.04 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz), 12.95 (sa, 1H).

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

26.6, 26.7, 114.8, 125.8 (2C), 128.5 (2C), 128.8 (2C), 129.3 (2C), 129.7, 129.8, 130.5, 132.3, 136.6, 139.7, 140.2, 162.2, 197.3, 197.6.

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

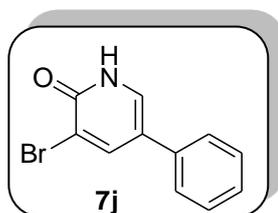
2919, 1659, 1602, 1359, 1259

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{21}H_{18}NO_3$ :  $[M+H]^+$  332.1287  
encontrado 332.1318

**3-Bromo-5-(4-fenil)-2(1H)-piridinona (7j)**<sup>108</sup>

A partir de 249 mg de la amina **38j**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que por recristalización en AcOEt/EtOH proporciona 217 mg (87%) del compuesto **7j**.

Sólido amarillo  
**Pf** = 205–207°C<sup>108</sup>



**<sup>1</sup>H-RMN** ( $CDCl_3$ , 300 MHz),  $\delta$  (ppm):  
7.34–7.43 (m, 5H), 7.71 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz), 8.18 (d, 1H,  $J = 2.3$  Hz),  
13.15 (sa, 1H).

**<sup>13</sup>C-RMN** ( $CDCl_3$ , 75 MHz),  $\delta$  (ppm):  
115.8, 122.2, 125.8 (2C), 127.9, 129.3 (2C), 131.3, 135.0, 143.4, 160.8.

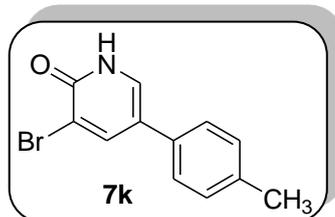
**IR** (KBr),  $\nu_{\text{máx}}$  ( $cm^{-1}$ ):  
2865, 1652, 1597, 1499, 1269.

**HRMS** (ESI-TOF): calcd. para  $C_{11}H_9^{79}BrNO$ :  $[M+H]^+$  249.9862  
encontrado 249.9860

**3-Bromo-5-(4-metilfenil)-2(1H)-piridinona (7k)**<sup>108</sup>

A partir de 263 mg de la amina **38k**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que por recristalización en AcOEt/EtOH proporciona 192 mg (73%) del compuesto **7k**.

Sólido amarillo  
Pf = 209–211°C<sup>108</sup>



<sup>1</sup>H-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 300 MHz), δ (ppm):  
2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 7.22 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.28 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.15 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 13.00 (sa, 1H).

<sup>13</sup>C-RMN (CDCl<sub>3</sub>, 75 MHz), δ (ppm):  
21.1, 115.8, 122.2, 125.7 (2C), 129.9 (2C), 130.9, 132.1, 137.8, 143.3, 160.7.

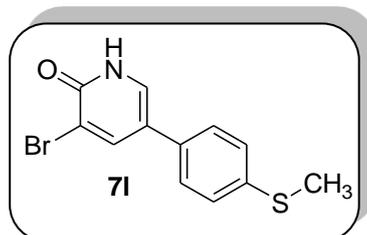
IR (KBr), ν<sub>máx</sub> (cm<sup>-1</sup>):  
2924, 2854, 2771, 1646, 1617, 1514, 1035.

HRMS (ESI-TOF): calcd. para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub><sup>79</sup>BrNO: [M+H]<sup>+</sup> 264.0019  
encontrado 263.9987

### 3-Bromo-5-(4-metiltiofenil)-2(1H)-piridinona (7l)<sup>108</sup>

A partir de 295 mg de la amina **38l**, siguiendo el método A, se obtiene un producto crudo que por recristalización en CH<sub>3</sub>OH proporciona 97 mg (33%) del compuesto **7l**.

Sólido amarillo  
Pf = 240–242°C<sup>108</sup>





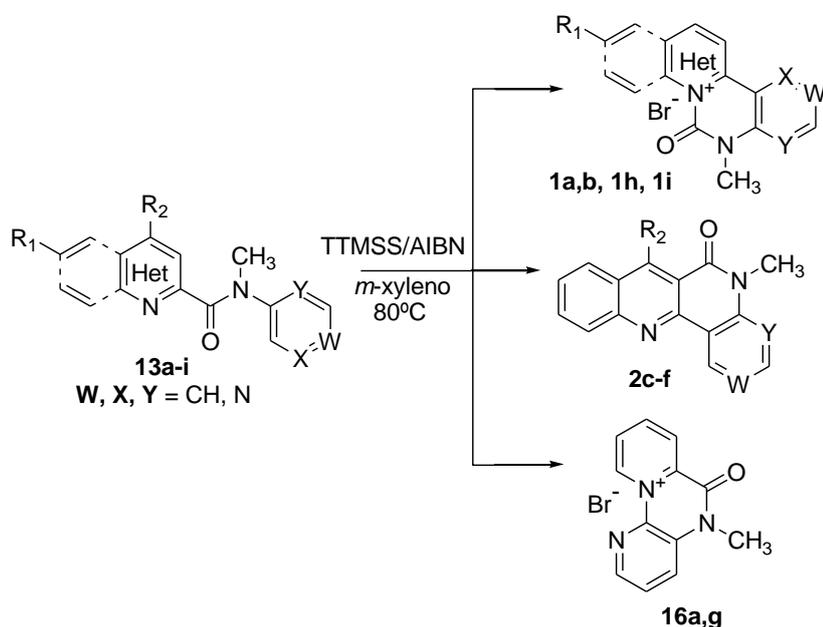


## *5. Conclusiones*



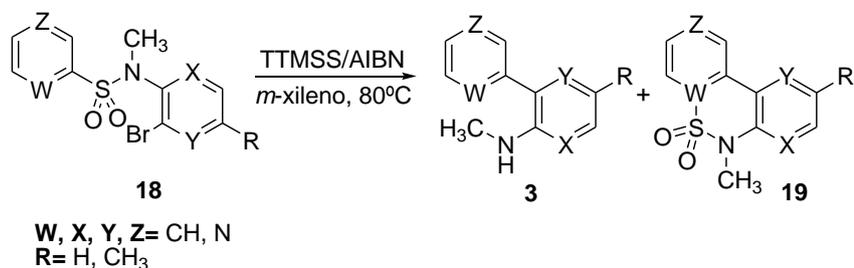
El trabajo que se presenta en esta memoria se engloba dentro de un amplio proyecto dedicado a la síntesis de núcleos de arilheterocíclo y de bisheterocíclo mediante procesos de (hetero)arilación radicalarios, tanto inter- como intramoleculares. Este trabajo se ha dedicado principalmente a las reacciones de (hetero)arilación radicalarias intramoleculares, utilizando amidas como sustratos de partida. Las conclusiones derivadas de los resultados obtenidos así como las aportaciones originales realizadas se exponen a continuación:

1. Se han preparado las sales de acilazinio **1** y las 6-naftiridinonas **2** a partir de las amidas **13** mediante reacción radicalaria intramolecular.

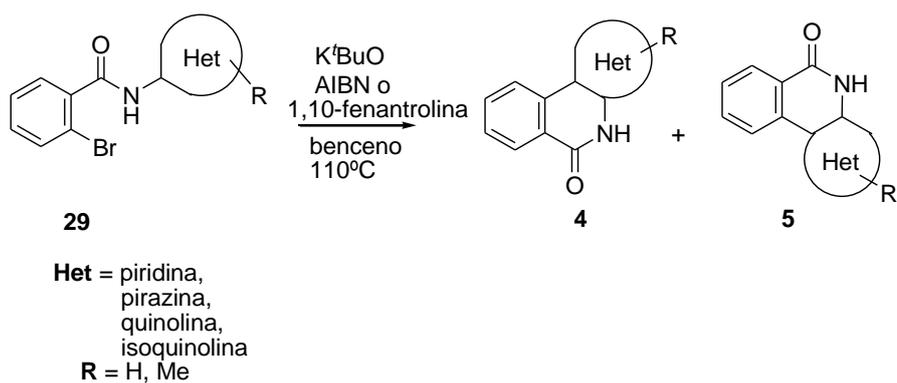


Estas sales de acilazinio representan uno de los pocos ejemplos de adiciones radicalarias sobre *N*-heterocíclo. Sobre la regioquímica de esta reacción se están realizando una serie de estudios mecanocuánticos.

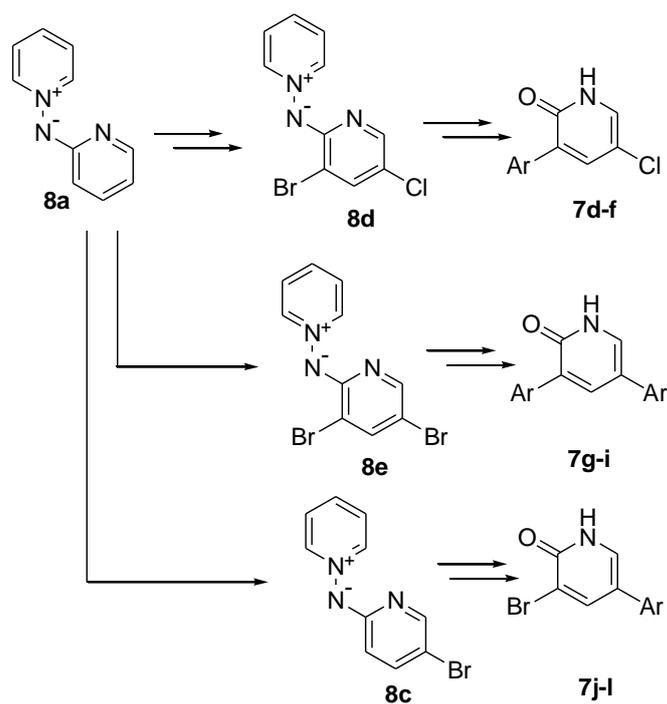
2. Se han sintetizado las 2,2' y 2,3' biperidinas **3** por reacción de *ipso*-sustitución y subsiguiente extrusión de SO<sub>2</sub> a partir de las sulfonamidas **18**.



3. Se han preparado nuevos derivados de benzo[*c*][1,8]naftiridin-6-ona **4** y **5** por reacción radicalaria intramolecular de las amidas **29**.



4. Se han preparado las 2-piridonas 3,5-halo y/o aril sustituidas **7** a partir de la *N*-(2-piridil)aminida de piridinio **8a**.



Todos los procesos radicalarios estudiados se han desarrollados utilizando las mezclas TTMSS/AIBN, <sup>t</sup>BuOK/AIBN y <sup>t</sup>BuOK /1,10-fenantrolina, como sistemas de generación de radicales, realizando en muchos casos química exploratoria, e intentando poner a punto con ellos procesos sintéticos de interés preparativo.





*6. Annex*



## **VISIBLE LIGHT DRIVEN HYDRO- /DEUTERODEFUNCTIONALIZATION OF ANILINES**

### **Introduction**

In 2013, I was funded by the University of Alcalá (Mobility Grant for Researchers), to spend three months working as a Visiting Researcher with Professor Axel Jacobi von Wangelin's group at the University of Regensburg (Germany), with the aim to improve my postgraduate skills.

Photocatalysis is one of the research projects on which Prof. A. Jacobi's group is currently working.

The use of visible-light photoredox catalysis to initiate organic transformations has evoked a special interest in the last few years.<sup>109</sup> Sunlight is a renewable and clean energy source that thanks to its natural abundance and easy to use is emerging as a powerful tool in synthetic organic chemistry. Since the 1970s visible-light photoredox catalysis has been employed in different transformations such as dehalogenations,<sup>110</sup> reductions,<sup>111</sup> oxidations<sup>112</sup> and asymmetric alkylation reactions.<sup>113</sup>

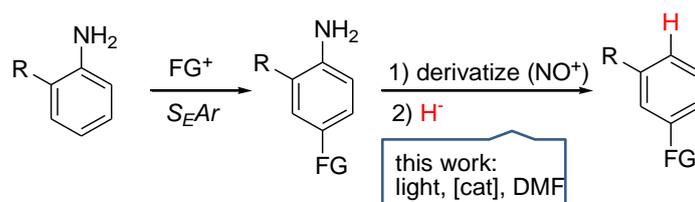
Considering the results obtained in a previous work of the group,<sup>114</sup> it was thought to apply photoredox catalysis to the hydrodediazonation of arenediazonium salts.

During my stay at the University of Regensburg I was involved in the development of this project.

The hydrodediazonation is the replacement of a diazonium group with hydrogen. It is an aromatic substitution reaction especially used to remove aromatic amino groups after they have been used for positional control in electrophilic aromatic substitution reactions.<sup>115</sup> During the last few years different organic and inorganic hydrogen donors have been investigated for this reaction but hypophosphorous acid, triethylamine, dimethylformamide and a number of structurally related organic compounds including tetramethylureas and formamide have been proved to be the best donors.<sup>116,117</sup>

Anilines are readily accessible starting materials, which constitute key intermediates within numerous organic syntheses. Moreover, the strongly electron-donating amino group can facilitate the introduction of further substituents at the arene ring.<sup>118</sup> The stereoelectronic directing effect of amino substituents can also be exploited as a temporary tactical

tool (Scheme 1). This strategy might require the removal of the amine functionality after the desired amine-directed transformation. The condensation of anilines with nitrosonium salts (to arenediazonium salts) and subsequent reductive substitution of dinitrogen is the most prominent method of aromatic deamination. This strategy was successfully employed in total syntheses of natural products<sup>119</sup> and many preparations of polyfunctional aromatic building blocks<sup>120</sup> and supramolecular entities.<sup>121</sup>



scheme 1

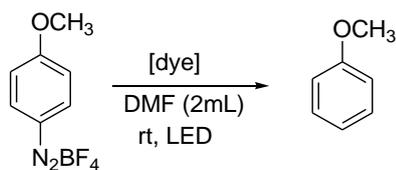
Furthermore, the replacement of the formal hydride reagent in the last step, the hydrodediazonation, with a deuteride equivalent would provide a straightforward access to deuterium-labelled arenes.<sup>122,123</sup>

## Discussion<sup>124</sup>

We wish to report an optimized protocol for the reductive dediazonation of arenediazonium salts with DMF, which operates under ambient conditions and in the absence of additional reductants. Our strategy utilizes visible light as the most abundant source of energy on the surface of our planet to drive a chemical redox reaction of arenediazonium salts in the presence of a catalytic sensitizer.

Organometallic sensitizers (mostly Ru, Ir, or Cu complexes with pyridine-based ligands) and organic dyes (mostly fluoresceins) have been reported to achieve high synthetic efficacy in various photoredox catalytic reactions with arenediazonium salts.

We performed the initial experiments using 4-methoxybenzenediazonium tetrafluoroborate as starting material and DMF as hydrogen donor. We tried different dyes (organic and inorganic), time of reactions and dyes concentration (scheme 2, table 1).



scheme 2

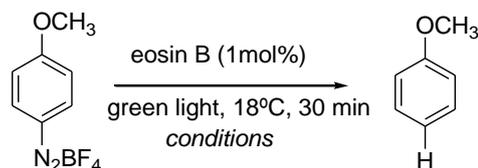
Table 1: Optimization of reaction conditions

Entry	Catalyst	Time	mol% of catalyst	Yield % <sup>[a]</sup>
1	eosin Y	3h	2	90
2	eosin Y	2h	2	89
3	eosin Y	1h	2	70
4	rose bengal	1h	2	37
5	eosin B	1h	2	96
6	erythrosin B	1h	2	48
7	Fluorescein	1h	2	51
8	bromocresol Green	1h	2	11
9 <sup>[b]</sup>	[Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> ]	1h	2	95
10 <sup>[b]</sup>	[Ir(ppy) <sub>3</sub> ]	1h	2	30
11	eosin B	½ h	2	87
12	eosin B	¼ h	2	80
13	eosin B	½ h	1.5	88
<b>14</b>	eosin B	½ h	1	<b>91</b>

**Standard conditions:** 4-anisylidiazonium tetrafluoroborate (0.25 mmol), catalytic sensitizer, DMF (2 mL), 18°C, irradiation with green LED ( $\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$ , 3.8 W). [a] GC yields (vs. internal reference *n*-pentadecane). [b] Irradiation with blue LED ( $\lambda_{\text{max}} = 450 \text{ nm}$ , 3.8 W). ppy=2-phenylpyridine.

Gratifyingly, the reaction proceeded smoothly to give the desired product anisole in 90% yield after 3 h (Table 1, entry 1). Shorter reaction times led to lower conversions (entries 2 and 3). Among several sensitizers tested, [Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>] (bpy=2,2'-bipyridine) and eosin B afforded the highest selectivities and allowed for shorter reaction times. To devise an

operationally simple, safe, and low-cost protocol, we proceeded with eosin B as photocatalyst, which could be employed in a 1 mol% loading. A brief survey of alternative solvents and additives containing potential H donor motifs vicinal to heteroatoms did not result in a superior hydrodediazonation system (Table 2).



scheme 3

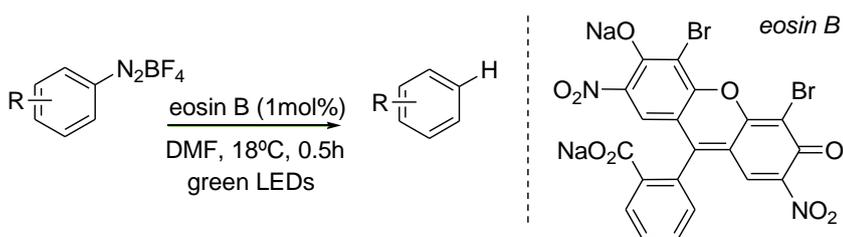
Table 2: Screening of hydrogen-atom donors.

Entry	Solvent	Additive ([equiv])	$c[\text{ArN}_2\text{BF}_4]$ [M]	Yield % <sup>[a]</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	–	0.13	10
2	MeOH	–	0.13	8
3	CH <sub>3</sub> CN	NEt <sub>3</sub> (10)	0.13	39
4	CH <sub>3</sub> CN	DMF (10)	0.13	6
5	CH <sub>3</sub> CN	DMF (20)	0.13	6
6	CH <sub>3</sub> CN	DMF (30)	0.13	8
7	CH <sub>3</sub> CN	HMPA (10)	0.13	81
8	CH <sub>3</sub> CN/DMF (1:1)	–	0.13	27
9	NMP	–	0.13	53
<b>10</b>	<b>DMF</b>	–	<b>0.13</b>	<b>91</b>
11	DMF	–	0.25	46
12	DMF	–	0.5	25
13 <sup>[b]</sup>	DMF	–	0.13	4
14 <sup>[c]</sup>	DMF	–	0.13	2

**Standard conditions:** 4-anisylidiazonium tetrafluoroborate (0.25 mmol), eosin B (1 mol%), solvent (2 mL), additive, 18°C, 30 min, irradiation with green LED ( $\lambda_{\text{max}}=525$  nm, 3.8 W). [a] GC yields (vs. internal reference *n*-pentadecane).[b] No catalyst added. [c] Reaction in the dark.

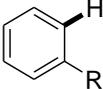
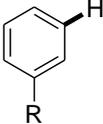
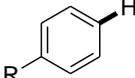
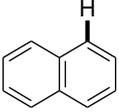
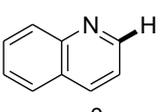
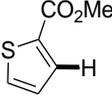
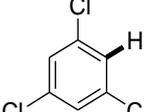
A mixture of HMPA in acetonitrile (CH<sub>3</sub>CN) exhibited good activity; however, we discounted further studies due the high boiling point of HMPA (253°C) and its toxicity profile (carcinogenic). Higher concentrations of the substrate led to enhanced biaryl dimerization (entries 11 and 12). Reactions in the absence of a photocatalyst and in the dark only gave minimal amounts of product (entries 13 and 14).

The optimized set of reaction conditions was applied to various substrates (Table 3). The reaction tolerated esters, ketones, ethers, nitriles, halogens, and trifluoromethyl substituents at the arene ring. Iodine-bearing arenediazonium salts gave slightly lower yields, presumably owing to radical C–I cleavage. Interestingly, the reaction was compatible with an azide substituent. Unprotected OH and SH moieties inhibited conversion, most likely as a consequence of their high nucleophilicity, which leads to azo coupling (or other nucleophilic side reactions) and reductive quenching of the excited catalyst. A less pronounced erosion of activity was observed for thioanisole. The highly electrophilic 2-quinolyldiazonium tetrafluoroborate underwent rapid decomposition.



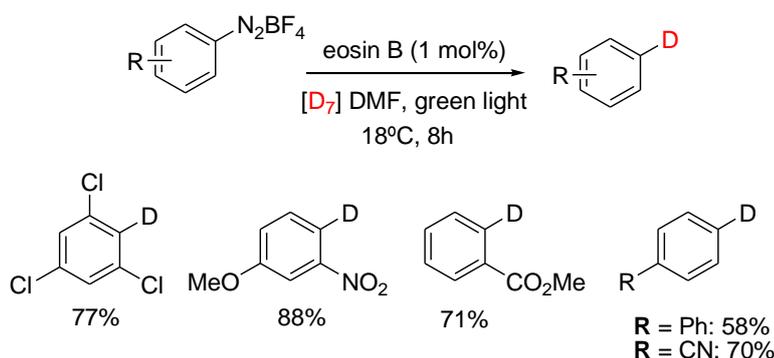
scheme 4

Table 3: Substrate scope

Product	R	Yield % <sup>[a]</sup>	R	Yield % <sup>[a]</sup>
	Br	98	CO <sub>2</sub> Me	88
	Me	95	NO <sub>2</sub>	85
	CF <sub>3</sub>	97	SH	0
	CN	87	Ph	78
	Cl	87	N <sub>3</sub>	99
	Br	97	Me	78
	Cl	77	NO <sub>2</sub>	69
	I	49	OH	0
	F	90	NO <sub>2</sub>	69
	Cl	99	CHO	37
	Br	97	COMe	88
	I	68	SMe	13
	Me	90	OMe	88
 77	 0	 76	 88	

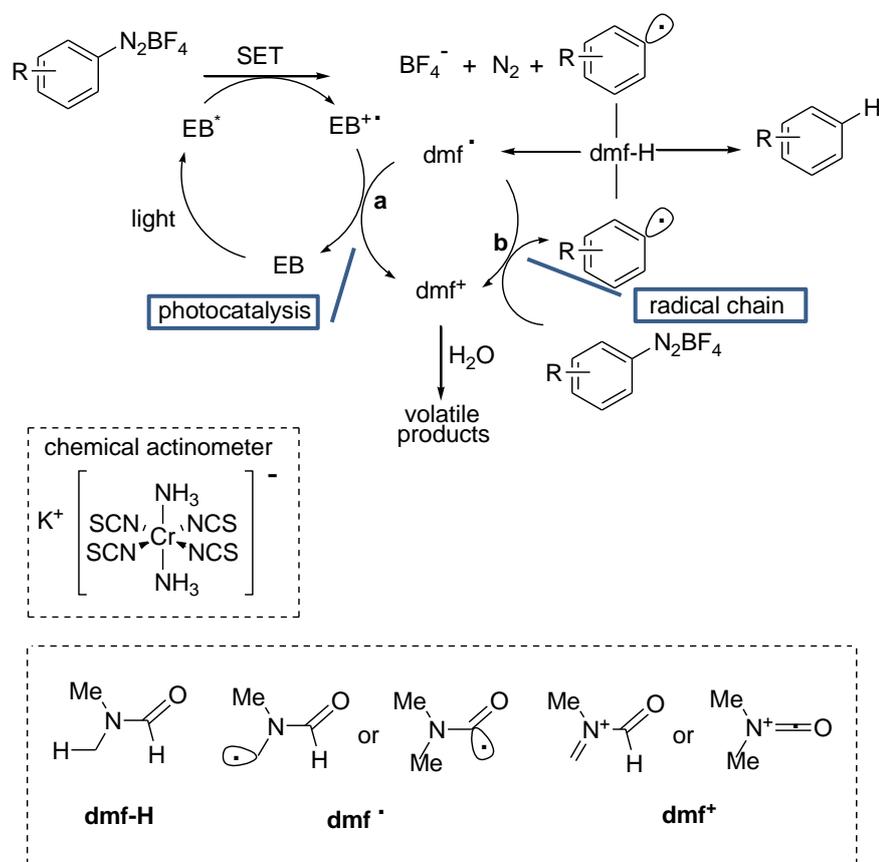
**Conditions:** arenediazonium tetrafluoroborate (0.25 mmol), eosin B (1 mol%), DMF (2 mL), 18°C, 30 min, irradiation with green LED ( $\lambda_{\text{max}} = 525 \text{ nm}$ , 3.8 W). [a] GC yields (vs. internal reference n-pentadecane).

We further probed the feasibility of related deuterodediazonations in the presence of commercially available [D<sub>7</sub>] DMF as solvent. Low yields of the monodeutero derivatives were obtained after 30 min (<40% at standard conditions), whereas good conversions were observed after 8 h (Scheme 5). In all cases, complete deuteration (100% D) at the former ArN<sub>2</sub><sup>+</sup> moiety was determined (NMR, MS) because no other competent H atom source was present in the reaction mixture. This is in stark contrast to previous protocols for arene deuteration reactions, which often suffer from poor isotope incorporation owing to competitive H-atom transfer from other sources.



scheme 5

The observation of slow conversion of the deuteration reactions prompted us to further investigate the mechanism of H/ D-atom abstraction and the degree of the kinetic isotope effect (KIE). On the basis of previous studies,<sup>125,126,127</sup> we propose the following reaction mechanism (Scheme 6): the photoexcited eosin B (**EB**) effects one-electron reduction of the arenediazonium salt to give the aryl radical. Hydrogen-atom transfer from DMF (**dmf-H**) furnishes the defunctionalized arene and the DMF radical (**dmf•**). Then, bifurcation into two pathways is possible: a) **dmf•** can regenerate the photocatalyst by back electron transfer (photocatalysis) or b) reduce another substrate to the aryl radical (radical chain propagation). It has been shown for related light-mediated reactions that both pathways can be operative, depending on the employed substrates.<sup>127</sup> The **dmf<sup>+</sup>** ion resulting from both pathways undergoes hydrolysis to volatile products upon work-up.



scheme 6

To clarify the operating mechanism, the quantum yield of the hydrodediazonation reaction was determined. Chemical actinometry with potassium Reineckate according to a recently reported procedure<sup>127</sup> gave a quantum yield  $\Phi = 2.5-0.4$  for the hydrodediazonation of 4-anisyl tetrafluoroborate under standard conditions. This value documents significant participation of a radical chain process, even though the average chain lengths are rather short. Further support of the proposed mechanism was derived from a thermodynamic analysis of the relevant SET steps. Mechanistic studies involving chemical actinometry and DFT calculations showed that both photocatalytic and radical chain processes are operative.

In summary, we have reported a new visible light driven protocol that allows selective hydro- and deuterodediazonations of arenediazonium salts as a key step of deamination strategies. In comparison with conventional processes, no metals or stoichiometric reducing agents are required. Both electron-rich and electron-deficient aromatic substrates can be converted. The employment of the commercial solvent [D<sub>7</sub>]DMF allows the synthesis of deuterobenzenes with complete isotopic purity.

Isotope-labelling experiments and DFT calculations exhibited strong kinetic isotope effects, which support the feasibility of H and D donation from the dimethylamino and formyl moieties within DMF and [D]DMF.





## *7. Bibliografia*



1. Gomberg, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.
2. Paneth, F.; Hofeditz, W. *Chem. Ber.* **1929**, 62, 1335.
3. Hey, D. H.; Waters, W. A. *Chem. Rev.* **1937**, 21, 169.
4. Kharasch, M. S.; Margolis, E. T.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, 2, 393.
5. Curran, D. P. *Radical Addition Reactions in Comprehensive Organic Synthesis* Pergamon Press, Oxford, U.K. **1991**, Vol. 4, 715.
6. a) Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radical in Organic Synthesis*, Wiley Ed. **1995**, 49; b) Curran, D. P. *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley Ed. **2001**, 2.
7. Fliss, O.; Bessrou, R.; Tangour, B. *THEOCHEM* **2006**, 758, 225.
8. [http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/General\\_Information/thermal\\_initiators.Par.0001.File.tmp/thermal\\_initiators.pdf](http://www.sigmaaldrich.com/etc/medialib/docs/Aldrich/General_Information/thermal_initiators.Par.0001.File.tmp/thermal_initiators.pdf)
9. Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 223.
10. Yorimitsu, H.; Nakamura, T.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8604.
11. Harrowven, D.C.; Guy, I. L. *Chem. Commun.* **2004**, 1968.
12. Chatgililoglu, C. *Acc. Chem. Res.* **1992**, 25, 188.
13. Minisci, F.; Fontana, F.; Pianese, G.; Yan, Y. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4207.
14. Togo, H.; Hayashi, K.; Yokoyama, M.; *Chem. Lett.* **1993**, 641.
15. Shirakawa, E.; Itoh, K.; Higashino, T.; Hayash, T. *J. Am. Chem Soc.* **2010**, 132, 15337.
16. Yi, H.; Jutand, A.; Lei, A. *Chem. Commun.* **2015**, 51, 545.
17. Barton, D. H.; Motherwell, W. *Quelques progress récents dans la chimie des substances naturelles in L'actualité chimique* **1983**, 10, 9.
18. a) Baldwin, J. E. *J. C. S. Chem. Comm.* **1976**, 734; b) Beckwith, A. L. J. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3073.
19. Bowman, R. W.; Storey, J. M. D. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1803.
20. a) Martinez-Barrasa, A.; Garcia de Viedma, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3933, b) Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6217.
21. Wieland, H. *Chem. Ber.* **1911**, 44, 2550.
22. Roncali, J. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 711.
23. Zoltewicz, J. A.; Oestreich, T. M. *J. Am. Chem Soc.* **1975**, 97, 5889.

24. Seki, K.; Ohkura, K.; Terashima M.; Kanoaka, Y.; *Heterocycles* **1986**, 24, 799.
25. Curran, D. P.; Keller, A. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13706.
26. Kawamoto, T.; Sato, A.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2014**, 16, 2111.
27. Ismail, N. S. M.; Abouzid, K. A., El-Azzouny, A. A., E.; Aboul-Enein, M. N.; Ismail, M. A. H. *Med. Chem. Res.* **2015**, 24, 442.
28. Psini, D.; Coluccini, C.; Sharma, A. K.; Caricato, M. *Nanoscale* **2014**, 6, 7165.
29. Smith, R. C.; Perahia, D.; Tennyson, A. G.; Potai, R.; Shehata, M. F.; Conard, C. A.; Htet, Y.; Osti, N. C.; Buel, A. A. *J. Mater. Chem.* **2014**, 2, 8113.
30. Hirao, A.; Ishizone, T.; Ueda, M.; Koganezawa, T.; Fukuta, S.; Ito, S.; Higashihara, T. *Macromolecules* **2015**, 48, 245.
31. Campeau, L.-C.; Fagnou, K. *Chem. Commun.* **2006**, 1253.
32. Alberico, D.; Scott, M. E.; Lauten, M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 174.
33. a) Bonin, H.; Sauthier, M.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356, 645; b) Duric, S.; Sypaseuth, F. D.; Hoof, S.; Svensson, E.; Tzschucke, C. C. *Chem. -Eur. J.* **2013**, 19, 17456; c) Gosselin, F.; Savage, S. G.; Blaquiere, N.; Staben, S. T. *Org. Lett.* **2012**, 14, 862; d) Campeau, L. C.; Rousseaux, S.; Fagnou, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 18020; e) Rouchet, J.-B.; Schneider, C.; Spitz, C.; Lefevre, J.; Dupas, G.; Fruit, C.; Hoarau, C. *Chem. - Eur. J.* **2014**, 20, 3610; f) Yu, D.-G.; de Azambuja, F.; Gensch, T.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed. Eng.* **2014**, 53, 9650; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 9804; g) Li, Y.; Liu, W.; Kuang, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 7124.
34. a) Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 5018; b) Studer, A.; Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 123, 5122.
35. a) Motherwell, W. B.; Pennell, A. M. K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1991**, 877; b) da Mata, M. L.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 137; c) da Mata, M. L.; Motherwell, W. B.; Ujjainwalla, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 141.
36. Ryokawa, A.; Togo, H. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5915.
37. Schulte, B.; Fröhlich, R.; Studer, A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 11852.
38. Sánchez, A.; Núñez, A.; Alvarez-Builla, J.; Burgos, C. *Tetrahedron* **2004**, 60, 11843.
39. Ganguly, A. K.; Wang, C. H.; Misiaszek, J.; Chan, T. M.; Pramanik, B. N.; McPhail, A. T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 8909.

40. Abet, V.; Núñez, A.; Mendicuti, F.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 8800.
41. Giraud, L.; Lacôte, E.; Renaud, P. *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 2148.
42. Harrowven, D.C.; Nunn, M. I. T.; Newman, N. A.; Fenwick, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 961.
43. a) Clive, D. L. J.; Kang, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1315; b) Clive, D. L. J.; Kang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6083.
44. a) Steen, H.; Bossart, M.; Studer, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 8829; b) Stephan, A.; Studer, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4281.
45. El Qacemi, M.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.*, **2006**, 4422.
46. a) Quin, L.; Liu, Z.; Zard, S. Z. *Org. Lett.*, **2014**, 16, 2966; b) Laot, Y.; Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5784; c) El Qacemi, M.; Petit, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 5707.
47. Ryu, I.; Matsu, K.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5838.
48. Fukuyama, T.; Nakashima, N.; Okada, T.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1006.
49. a) Aprile-Garcia, F.; Antunica-Noguerol, M; Budzinski, M. L.; Liberman, A. C.; Arzt, E. *Endocr. Connect.* **2014**, 3, 1; b) Nasrabad, S. E.; Kuzhandaivel, A.; Mladinic, M.; Nistri, A. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2011**, 31, 503; c) Patil, S.; Kamath, S.; Sanchez, T.; Neamati, N.; Schinazi, R. F.; Buolamwini, J. K. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 1212.
50. a) Yang, X.; Ndawula, C.; Zhou, H.; Gong, X.; Jin, J. *Oncology Letters* **2015**, 9, 757; b) Wahlberg, E.; Karlberg, T.; Kouznetsova, E.; Markova, N.; Macchiarulo, A.; Thorsell, A-G.; Pol, E.; Frostell, A.; Ekblad, T.; Öncü D.; Kull, B.; Robertson, G. M.; Pellicciari, R.; Schüler, H.; Weigelt, J. *Nature Biotechnology* **2012**, 30, 283.
51. a) Banwell, M.G.; Lupton, D. W.; Ma, X.; Renner, J.; Sydnes, M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2741; b) Riahi, A.; Shkooor, M.; Fatunsin, O.; Yawer, M. A.; Hussain, I.; Fischer C.; Langer, P. *Tetrahedron* **2009**, 65, 9300.
52. a) Lu, C.; Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8648; b) Yang, Y.; Huang, H.; Wu, L.; Liang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 5351.
53. a) Dubost, E.; Magnelli, R.; Cailly, T.; Legay, R.; Fabis, F.; Rault, S. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5008; b) Karra, S.; Xiao, Y.; Chen, X.; Liu-Bujalski, L.; Huck, B.; Sutton, A.; Goutopoulos, A.; Anske, B.;

- Josephson, K.; Jiang, X.; ; Shutes, A.; Shankar, V.; Noonan T.; Garcia-Berrios, G.; Dong, R.; Dhanabal, M.; Tian, H.; Wang, Z.; Clark, A.; Goodstal, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 3081.
54. Rajeshkumar, V.; Lee, T.-H.; Chuang, S.-C. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1468.
55. Bowman, W. R.; Heaney, H.; Jordan, B., M.; *Tetrahedron*, **1991**, 47, 10119.
56. a) Ohno, H.; Iwasaki, H.; Eguchi, T.; Tanaka, T. *Chem. Commun.*, **2004**, 19, 2228; b) Iwasaki, H.; Eguchi, T.; Tsutsui, N.; Ohno, H.; Tanaka, T. *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 7145.
57. Ganguly, A. K.; Wang, C. H.; David, M.; Bartner, P.; Chan, T. M. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 6865.
58. Núñez, A.; Sánchez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 6774.
59. Yuan, M.; Chen, L.; Wang, J.; Chen, S.; Wang, K.; Xue, Y.; Yao, G.; Luo, Z.; Zhang, Y. *Org. Lett.* **2015**, 17, 346.
60. a) Liu, W.; Cao, H.; Zhang, H.; Chung, K. H.; He, C.; Wang, H.; Kwong, F. Y.; Lei, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 16737; b) Shirakawa, E.; Itho, K.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15537; c) Sun, C.; Gu, Y.; Wang, B.; Shi, Z. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 10844; d) Sun, C.; Gu, Y.; Huang, W.; Shi, Z. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9813; e) Yanagisawa, S.; Itami, K. *ChemCatChem* **2011**, 3, 827; f) Shirakawa, E.; Zhang, X.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 4671; g) Thomé, I.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2012**, 14, 1892.
61. a) Bhakuni, B. S.; Kumar, A.; Balkrishna S. J.; Sheikh, J. A.; Konar, S.; Kumar, S. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2838; b) De, S.; Ghosh, S.; Bhunia, S.; Sheikh, J. A.; Bisai, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 4466; c) De, S.; Mishra, S.; Kakde, B. N.; Dey, D.; Bisai, A. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 7823.
62. a) March, J. *Advanced Organic Chemistry 7<sup>a</sup> Edición*, Wiley Ed. **2013**, 49; b) Norman, R. O. C.; Coxon, J. M. *Principles of Organic Synthesis 3<sup>a</sup> Edición*, Blackie Academic & Professional **1993**, 448.
63. Ollis, W. D.; Stanforth, S. P.; Ramsden, C. A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 2239.
64. Kost, A. N.; Gromov, S. P.; Sagitullin, R. S. *Tetrahedron* **1981**, 37, 3423.
65. Epszajn, J.; Lunt, E.; Katritzky, A. R. *Tetrahedron* **1970**, 26, 1665.

66. Zincke, T.; Heuser, G.; Möller, W. *Liebigs Ann. Chem.* **1904**, 333, 296.
67. Carceller, R.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Álvarez-Builla, J.; Fajardo, M.; Gómez-Sal, P.; Gago, F. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4995.
68. Banks, R. E.; Hitchen, S. M.; J. *Fluorine. Chem.* **1978**, 12, 159.
69. Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1093.
70. Córdoba, M.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2008**, 34, 7914.
71. Castillo, R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5899.
72. Sánchez, A.; Núñez, A.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8343.
73. a) Carceller, R.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1993**, 34, 2019; b) Burgos, C.; Delgado, F.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **1995**, 31, 8649.
74. García de Viedma, A.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1007.
75. Carceller, R. *Tesis Doctoral* (Universidad de Alcalá, **1992**).
76. Martínez-Barrasa, V.; Delgado, F.; Burgos, C.; García-Navío, J. L.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2481.
77. Cortese, N. A.; Heck, R. F. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3491.
78. Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Álvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2004**, 45, 8713.
79. a) Reyes, M. J.; Delgado, F.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2002**, 58, 8573; b) Reyes, M. J. *Tesis doctoral* (Universidad de Alcalá, **2003**).
80. Castillo, R.; Reyes, M. J.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2008**, 64, 1351.
81. Córdoba, M.; Galájov, M.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2013**, 69, 2484.
82. a) Illert, A. L.; Seitz, A. K.; Rummelt, C.; Kreutmair, S.; Engh, R. A.; Goodstal, S.; Peschel, C.; Duyster, J.; von Bubnoff, N. *PLoS One* **2014**, 9, e112318/1–e112318/27; b) Qu, X.; Pang, B.; Zhang, Z.; Chen, M.; Wu, Z.; Zhao, Q.; Zhang, Q.; Wang, Y.; Liu, Y.; Liu, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 9038; c) Fu, P.; Wang, S-X; Hong, K.; Li, X.; Liu, P. P.; Wang, Y.; Zhu, W. M. *J. Nat. Prod.*

- 2011, 74, 1751; d) Fu, P.; Zhu, Y.; Mei, X.; Wang, Y.; Jia, H.; Zhang, C.; Zhu, W. *Org. Lett.* **2014**, 16, 4264; e) Donohoe, T. J.; Jones, C. R.; Kornahrens, A. F.; Barbosa, L. C. A.; Walport, L. J.; Tatton, M. R.; O'Hagan, M.; Rathi, A. H.; Baker, D. B. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 12338; f) Opsenica, I.; Burnett, J. C.; Gussio, R.; Opsenica, D.; Todorovic, N.; Lanteri, C. A.; Sciotti, R. J.; Gettayacamin, M.; Basilico, N.; Taramelli, D.; et al. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 1157.
83. Camacho-Artacho, M.; Abet, V.; Frutos, L. M.; Gago, F.; Alvarez-Builla, J.; Burgos, C. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 1452.
84. Gonzalez-Bello, C.; Castedo, L. in *Modern Heterocyclic Chemistry*, Vol. 3 (Eds. Alvarez-Builla, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J.), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2011**, 1506.
85. a) Al-Sayah, M. H.; McDonald, R.; Branda, N. R., *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 173; b) Izquierdo, M. L.; Galvez, E.; Burgos, C. Vaquero, J. J.; Florencio, F.; Orjales, A.; Innerarity, A. *Eur. J. Med. Chem.* **1989**, 24, 123.
86. a) Simmons, R.; Yu, T. U.; Mayers, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 15870; b) Tadros, W. M.; Shoeb, H. A.; Yousif, F.; Ekladios, E. M.; Ibrahim, S. A. *Indian J. Chem.* **1975**, 13, 1366.
87. Yamasaki, R.; Tanatani, A.; Azumaya, I.; Saito, S.; Yamaguchi, K.; Kagechika, H. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1265.
88. De la Rosa, R.; Martínez-Barrasa, V.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5837.
89. Krein, D. M.; Lowary, T. L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4965.
90. Gonzalez-Lopez de Turiso, F.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2005**, 7, 151.
91. Markey, M. D.; Kelly, T. R. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8381.
92. a) Beckwith, A. L. J.; O'Shea, D. M.; Gerba, S.; Westwood, S. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1987**, 666. (b) Dowd, P.; Choi, S. C. J. b) Rodriguez, J. R.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1181; c) Hierold J.; Lupton D. W; *Org. Lett.* **2012**, 14, 3412.
93. a) Dupont-Passelaigue, E.; Le Roy, I.; Pignier, C. *PCT. Int. Appl., WO 2012069503 A1*, **2012**; b) Birch, M.; Sibley, G. E. M.; Law, D.; Oliver, J. D. *PCT. Int. Appl., WO 2009144473 A1*, **2009**; c) Maslankiewicz, A.; Marcineic, K; Pawlowski, M; Zajdel, P. *Heterocycles* **2007**, 71, 1975.

94. Caldwell, W. T.; Tyson, F. T.; Lauer, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1479.
95. a) Blanchard, S.; Rodriguez, I.; Kuehm-Caubère, C.; Renard, P.; Pfeiffer, B.; Guillaumet, G.; Caubère P. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 3513; b) Abbiati, G.; Beccalli, E. M.; Brogini, G.; Paladino, G.; Rossi, E. *Synthesis*, **2005**, *17*, 2881.
96. Abet, V. Tesis doctoral (Universidad de Alcalá, **2010**).
97. Stichtenoth, D. O.; Frolich, J. C. *Drugs* **2003**, *63*, 33.
98. a) Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Rossen, K.; Pye, P., Wu, J.; Robbins, M. A.; Davies, I. W.; Larsen, R. D.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2339. b) Davies, I. W.; Marcoux, J.-F.; Corley, E. G.; Journet, M.; Cai, D.-W.; Palucki, M.; Wu, J.; Larsen, R. D.; Rossen, K.; Pye, P. J.; DiMichele, L.; Dormer, P.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8415.
99. Lindstrom, S.; Ripa, L.; Halberg, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2291.
100. Do, S.; Hu, H.; Kolesnikov, A.; Lee, W.; Tsui, V.; Wang, X.; Wen, Z. *PTC US 2013/0039906*, **2013**.
101. Belenkii, L. I.; Gramenitskaya, V. N.; Evdokimenkova, Yu. B. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2011**, *102*, 1–137.
102. a) Giblin, G. M. P.; Hall, A.; Hurst, D. N.; Kilford, I. R.; Lewell, X. Q.; Naylor, A.; Novelli, R. *PCT Int. Appl. WO 2005037793 A1*, **2005**; b) Taygerly, J. P. G. *PCT Int. Appl. WO 2011061243 A1*, **2011**; c) Bristol, J. A.; Sircar, I. *Eur. Pat. Appl., EP 102227 A2*, **1984**, d) Brameld, K. A.; Carter, D. S.; Chin, E.; de Vicente Fidalgo, J.; Li, J.; Schoenfeld, R. C.; Sjogren, E. B.; Talamas, F. X. *PCT Int. Appl. WO 2010010017 A1*, **2010**; e) Finkelstein, B. L. *PCT Int. Appl., WO 2009158257 A2*, **2009**.
103. Zhang, R.; Zhang, D.; Guo, Y.; Zhou, G.; Jiang, Z.; Dong, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9504.
104. Knauss, E. E.; Redda, K. *J. Het. Chem.* **1976**, *13*, 1237.
105. Nelson, P. J.; Potts, K. T. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3243.
106. Beyer, H.; Thieme, E. *J. Prakt. Chem.* **1966**, *31*, 293.
107. Reyes, M. J.; Castillo, R.; Izquierdo, M. L.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6457.
108. Filace, F.; Sucunza, D.; Izquierdo, M. L.; Burgos, C.; Alvarez-Builla, J. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 6088.

109. Xuan J.; Xiao, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6828.
110. Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8756.
111. Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; Von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, 84, 85.
112. Kalyanasundaram, K. *Coord. Chem. Soc. Rev.* **1982**, 46, 159.
113. (a) Melchiorre, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 1360 (b) Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875 (c) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 102. (d) Shih, H. W.; Vander Wal, M. N.; Grange, R. L.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 13600.
114. Majek, M.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5507.
115. Wassmundt, F. W.; Kiesman, W. F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1713.
116. Ththreadgil, M. G.; Gledhill, A. P. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1986**, 873.
117. Doyle, M. P.; Dellaria, J. F.; Siegfried, B.; Bishop, S. W. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3495.
118. Vogt, P. F.; Gerulis, J. J. *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. 2*, Wiley- VCH, **2000**, 699.
119. a) Gonzalez, J. I.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 914; b) Temal-Laib, T.; Chastanet, J.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 583; c) Abrous, L.; Hynes, J.; Friedrich, S. R.; Smith, A. B.; Hirschmann, R. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1089.
120. a) Kubiczak, G. A.; Oesch, F.; Borlakoglu, J. T.; Kunz, K.; Robertson, L- W. *J. Agric. Food Chem.* **1989**, 37, 1160; b) Teclechiel, D.; Christiansson, A. D.; Bergman, L.; Marsh, G. *Environ. Sci. Technol.* **2007**, 41, 7459.
121. a) Fournier, J. H.; Maris, T.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1762; b) Almasi, M.; Zelenak, V.; Gyepes, R.; Zukal, A.; Cjka, J. *Colloids Surf. A* **2013**, 437, 101.
122. Wassmundt, F. W.; Kiesman, W. F. *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **1995**, 36, 281

123. Renaud, R. N.; Kovachic, D.; Leitch, L. C. *Can. J. Chem.* **1961**, 39, 21.
124. Majek, M.; Filace, F.; Jacobi von Wangelin, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 4518.
125. a) Majek, M.; Jacobi von Wangelin, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 2270; *Angew. Chem.* **2015**, 127, 2298; b) Wang, X.; Cuny, G. D.; Noel, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 7860; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 8014.
126. a) Hari, D. P.; Schroll, P.; Kçnig, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 2958; b) Hari, D. P.; Hering, T.; Kçnig, B. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5334; c) Hering, T.; Hari, D. P.; Kçnig, B. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 10347; d) Xiao, T.; Dong, X.; Tang, Y.; Zhou, L. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 3195.
127. Majek, M.; Filace, F.; Jacobi von Wangelin, A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, 10, 981.





*8. Apéndice de espectros*



