

DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

ESTUDIO DE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO EN
[1,2,3,]TRIANZOLO[1,5-A]PIRIDINAS.
ARILTRIAZOLOPIRIDINAS

FERNANDO BLANCO VICENTE

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2006

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 10 de Novembre de 2006 davant un tribunal format per:

- D. Miguel Yus Astiz
- D. Enrique García-España Monsonis
- D. Florence Mongin
- D. Guy Quéguiner
- D^a. Ana M. Costero Nieto

Va ser dirigida per:

D^a. Belén Abarca González

D. Rafael Ballesteros Campos

©Copyright: Servei de Publicacions

D. Fernando Blanco Vicente

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-6644-8

Edita: Universitat de València

Servei de Publicacions

C/ Artes Gráficas, 13 bajo

46010 València

Spain

Telèfon: 963864115



UNIVERSITAT DE VALENCIA

Facultad de Farmacia

Departamento de Química Orgánica

ESTUDIO DE REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CRUZADO EN [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS. ARILTRIAZOLOPIRIDINAS.

Memoria presentada en la Facultad de Farmacia
de la Universidad de Valencia para optar al grado
de Doctor en Farmacia por:

Fernando Blanco Vicente

Directores:

Dra. Belén Abarca González
Dr. Rafael Ballesteros Campos

Dña. Belén Abarca González, catedrática del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia, y **D. Rafael Ballesteros Campos**, profesor titular del Departamento de Química Orgánica de la Universidad de Valencia,

CERTIFICAN:

Que **D. Fernando Blanco Vicente** ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada:

**Estudio de reacciones de acoplamiento cruzado en
[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.
Ariltriazolopiridinas.**

Y autorizan la presentación de la correspondiente memoria en el departamento de Química Orgánica para que se cumplan los trámites reglamentarios.

Y para que así conste a los efectos oportunos y a petición del interesado expiden y firman la presente autorización.

Fdo: Belén Abarca González

Fdo: Rafael Ballesteros Campos

Todo el mundo debería tener un cuaderno de sueños...

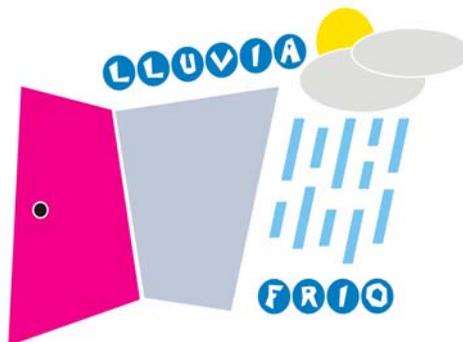
Yo el mío lo comencé algo tarde, aunque no sé si se debe hablar de tarde para las cosas que verdaderamente importan. Lo empecé una mañana de invierno, en una pequeña habitación de una ciudad al norte de Francia. Fuera hacía frío y llovía, por eso quería salir a la calle, porque me encanta respirar profundo cuando hace mucho frío, parece como si el mar se te metiera dentro, además, el agua no es de las cosas que me duelen, por eso no le tengo miedo al agua...

Estaba preparado para salir, prácticamente abriendo la puerta de la habitación, en busca del frío y de la lluvia, y en ese preciso momento decidí comenzar mi cuaderno de sueños, así que en la primera página dibujé una puerta abierta y al otro lado frío y lluvia, y después salí un rato.

Todo el mundo debería tener un cuaderno de sueños, al menos eso pienso ahora, para apuntar muchas cosas, todas las ideas que se ocurran por pequeñas o extrañas que parezcan, a menudo esas son las mejores... Antes no pensaba así, no pensaba bien, pensaba con cadenas... y eso en la vida no se puede, y por eso no tenía sueños, porque yo decidía por ellos, y así no eran sueños, y no los podía escribir en un cuaderno.

Los sueños no se eligen, vienen... Y tu no te das cuenta pero sonrías... Y, como pasa con la vida, no los puedes controlar, así que lo que yo hago es escribirlos en mi cuaderno para que no se olviden... Porque eso sí, los sueños a veces se olvidan, si no los cuidas suficiente se olvidan, y a mí no me gusta olvidar mis sueños porque eso, no como la lluvia, si que es de las cosas que me duelen...

por eso, creo que..



**Todo el mundo debería tener
un cuaderno de sueños...**

<u>Prólogo</u>	xiii
<u>Agradecimientos</u>	xv
<u>Abreviaturas</u>	xxi
<u>I. Introducción y objetivos</u>	1
<u>II. Antecedentes bibliográficos</u>	9
II.A. Química de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas	11
1. Introducción	13
2. Síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas	14
3. Reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas	20
3.1. Reactividad frente a electrófilos no alquilantes	21
3.1.1. Propuestas sobre mecanismos de apertura de triazolpiridinas	25
3.2. Reacciones de litiación	27
3.2.1. Preparación de compuestos organolíticos	29
3.2.2. Reacciones de litiación en triazolpiridinas	31
3.2.3. Reacciones de dimerización	36
3.3. Reactividad frente a nucleófilos	38
3.4. Piridinas y biperidinas disustituídas a partir de triazolpiridinas	39
3.5. Ligandos helicatos potenciales a partir de triazolpiridinas	41
3.6. Reacciones de hidrogenación	42
3.7. Reactividad frente a electrófilos alquilantes. Iluros de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio	44
3.7.1. Reactividad frente a dipolarófilos	44
3.7.2. Fotoquímica de los iluros de triazolpiridinio	48
3.8. Química de coordinación de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas	49
II.B. Interés de los sistemas biheterociclos	53
1. Introducción	55
2. 2,2'-Biperidinas y oligopiridinas	56
3. Síntesis de biarilos. Reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición	63
3.1. Acoplamiento de Kharasch / Kumada	66
3.2. Acoplamiento de Negishi	67
3.3. Acoplamiento de Stille	68

3.4. Acoplamiento de Suzuki	69
3.4.1. Reacción de Suzuki en heterociclos	75
3.4.2. Reacción de Suzuki en piridinas	76
III. Resultados y discusión	89
III.A. Síntesis de ariltriazolopiridinas	91
1. Planteamiento general del tema	93
2. Síntesis de ariltriazolopiridinas a partir de derivados halogenados de triazolopiridinas	94
2.1. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridinas	94
2.1.1. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C3	94
2.1.2. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C5 y C6	97
2.1.3. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C7	100
2.1.3.1. Estudio de la estabilidad térmica de 7-bromo-3-metil-triazolopiridina	105
2.2. Reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki con derivados halogenados de triazolopiridinas	115
3. Síntesis de ariltriazolopiridinas a partir de derivados borónicos de triazolopiridinas	119
3.1. Síntesis de derivados 7-triazolopiridilborónicos	120
3.2. Reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki con derivados 7-triazolopiridilborónicos	128
3.2.1. Estabilidad de derivados 7-triazolopiridilborónicos	132
3.2.2. Propuesta sobre la desboronación de derivados 7-triazolopiridilborónicos	137
3.3. Intentos de síntesis de derivados borónicos de triazolopiridinas en posiciones distintas a C7	138
3.3.1. Por protección de la posición C7	142
3.3.2. Por metalación orto-dirigida	144
3.3.3. Por intercambio halógeno-metal en 5- y 6-bromotriazolopiridinas	146
4. Estudios de fluorescencia en 3-aryl y 7-aryl-3-metil-triazolopiridinas	151
III.B. Deprotonation de systemes aromatiques par complexes "ate" organometalliques (français)	157
1. Introduction bibliographique a la chimie des complexes de magnésium "ate"	159
1.1. Chimie de complexes de magnésium "ate"	160
1.1.1. Formation des complexes "ate" de magnesium	160
1.1.2. Réactivité des complexes "ate" de magnesium	163
2. Deprotonation par complexes magnésiates de lithium	174

2.1. <i>Deprotonation directe par des magnésiates (i). Série des composés fluores</i>	175
2.1.1. <i>Magnésiates de 3-fluoropyridine. Réaction avec des electrophiles</i>	175
2.1.2. <i>Magnésiates de 3-fluoropyridine. Réactions de couplage croisé</i>	177
2.1.3. <i>Magnésiates de 1,3-difluorobenzene. Réaction avec des electrophiles</i>	177
2.2. <i>Deprotonation directe par des magnésiates (ii). Série des thiophènes</i>	179
2.2.1. <i>Magnésiates de thiophène et dérivés. Réaction avec des electrophiles</i>	179
2.2.2. <i>Magnésiates de thiophène et dérivés. Études de RMN d'intermédiaires magnésiates</i>	181
2.2.3. <i>Magnésiates de thiophène et dérivés. Réaction de couplage croisé</i>	183
2.3. <i>Deprotonation directe par des magnésiates (iii). Série oxazole et benzoxazole</i>	185
2.3.1. <i>Métallation oxazole-benzoxazole</i>	185
2.3.2. <i>Benzoxazole. Étude de metallation par des magnésiates</i>	189
2.3.3. <i>Benzoxazole. Étude RMN de l'intermediaire magnésiate</i>	191
2.3.4. <i>Oxazole. Étude de metallation par des magnésiates</i>	193
2.3.5. <i>Oxazole. Étude de RMN de l'intermediaire magnésiate</i>	194
2.4. <i>Deprotonation directe par des magnésiates (iv). Serie triazolopyridines</i>	196
2.4.1. <i>Magnésiates de triazolopyridines. Réaction avec des electrophiles</i>	197
2.4.2. <i>Magnésiates de triazolopyridine. Essais de couplage croisé</i>	201
3. <i>Desprotonación por complejos de zinc tipo "ate"</i>	203
3.1. <i>Introducción a la química de complejos de zinc tipo "ate"</i>	203
3.2. <i>Desprotonación de triazolopiridinas via zincatos de litio. Controles de metalación</i>	206
3.3. <i>Desprotonación de triazolopiridinas via zincatos de litio. Ensayos de acoplamiento cruzado</i>	208
III.C. Estudio de isomerización anillo-cadena en piridiltriazolopiridinas	211
1. <i>Isomerización de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas. Antecedentes y planteamiento general</i>	213
2. <i>Isomerización de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas. Estudio teórico y experimental</i>	217
2.1. <i>Síntesis de derivados de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina</i>	217
2.2. <i>Isomerización de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas. Estudio experimental por RMN ¹H</i>	220
2.3. <i>Isomerización de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas. Estudio teórico por DFT</i>	222
2.3.1. <i>Resultados computacionales (i). Perfil de la reacción</i>	223

2.3.2. Resultados computacionales (ii). Ratio de isómeros A-B	225
<u>IV. Experimental</u>	227
1. Material y métodos	229
2. Síntesis de triazolopiridinas	230
3. Síntesis de ariltrialzolopiridinas a partir de derivados halogenados de triazolopiridinas	234
3.1. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridinas	234
3.1.1. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C3	234
3.1.2. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C5 y C6	236
3.1.3. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C7	241
3.1.3.1. Estudio de estabilidad térmica de 7-bromo-3-metil-triazolopiridina	244
3.2. Reacciones de acoplamiento tipo Suzuki con derivados halogenados de triazolopiridinas	247
3.2.1. Síntesis de 3-aril-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas. Reacción de Suzuki con 3-iodotriazolopiridina	247
3.2.2. Síntesis de 7-aril-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas. Reacción de Suzuki con 7-bromo-3-metiltrialzolopiridina	254
4. Síntesis de ariltrialzolopiridinas a partir de derivados borónicos de triazolopiridinas	259
4.1. Síntesis de derivados 7-triazolopiridilborónicos	259
4.2. Reacciones de acoplamiento de tipo Suzuki con derivados 7-triazolopiridilborónicos	266
4.3. Intentos de síntesis de derivados borónicos de triazolopiridinas en posiciones distintas a C7	269
4.3.1. Por litiación en la posición C3	269
4.3.2. Por protección de la posición C7	270
4.3.3. Por metalación orto-dirigida	271
4.3.4. Por intercambio halógeno-metal en 5- y 6-bromotriazolopiridinas	271
5. Desprotonación de sistemas aromáticos por complejos organometálicos tipo "ate"	272
5.1. Desprotonación por complejos de magnesio tipo "ate"	272
5.1.1. Desprotonación via magnesiato de litio (i). Serie compuestos fluorados	272
5.1.1.1. Magnesiato de 3-fluoropiridina. Reacción con electrófilos	272
5.1.1.2. Magnesiato de 3-difluorobenceno. Reacción con electrófilos	274
5.1.2. Desprotonación via magnesiato de litio (i). Serie tiofeno y derivados	276
5.1.2.1. Magnesiato de tiofeno y derivados. Reacción con electrófilos	276

5.1.3. Desprotonación via magnesiatos de litio (i). Serie oxazol y benzoxazol	282
5.1.3.1. Magnesiatos de benzoxazol. Reacción con electrófilos	282
5.1.3.2. Magnesiatos de oxazol. Reacción con electrófilos	285
5.1.4. Desprotonación via magnesiatos de litio (i). Serie triazolopiridinas	287
5.1.4.1. Magnesiatos de triazolopiridinas. Reacción con electrófilos	287
5.2. Desprotonación por complejos de zinc tipo "ate" en triazolopiridinas	292
6. Estudio de isomerización en piridiltriazolopiridinas	295
6.1 Síntesis de derivados de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina	295
<u>V. Conclusiones</u>	303
<u>Anexo</u>	309
<i>III.B. Desprotonación de sistemas aromáticos por complejos organometálicos tipo "ate" (español)</i>	311
1. Estudio bibliográfico sobre la química de complejos "ate" de magnesio	313
1.1. Química de complejos de magnesio tipo "ate"	314
1.1.1. Preparación de complejos de magnesio tipo "ate"	314
1.1.2. Reactividad de complejos de magnesio tipo "ate"	317
2. Desprotonación por complejos de magnesio tipo "ate"	328
2.1. Desprotonación via magnesiatos de litio (i). Serie compuestos fluorados	329
2.1.1. Magnesiatos de 3-fluoropiridina. Reacción con electrófilos	329
2.1.2. Magnesiatos de 3-fluoropiridina Reacciones de acoplamiento	331
2.1.3. Magnesiatos de 3-difluorobenceno. Reacción con electrófilos	331
2.2. Desprotonación via magnesiatos de litio (ii). Serie tiofeno y derivados	333
2.2.1. Magnesiatos de tiofeno y derivados. Reacción con electrófilos	333
2.2.2. Magnesiatos de tiofeno y derivados. Estudio de RMN de los derivados magnesiatos	335
2.2.3. Magnesiatos de tiofeno y derivados. Reacciones de acoplamiento cruzado	337
2.3. Desprotonación via magnesiatos de litio (iii). Serie oxazol y benzoxazol	339
2.3.1. Revisión metalación oxazol-benzoxazol	339
2.3.2. Benzoxazol. Estudio de metalación por magnesiatos	343
2.3.3. Benzoxazol. Estudio de RMN del derivado magnesiato	345
2.3.4. Oxazol. Estudio de metalación por magnesiatos	347
2.3.5. Oxazol. Estudio de RMN del derivado magnesiato	348

2.4. Desprotonación via magnesiatos de litio (iv). Serie triazolopiridinas	350
2.4.1. Magnesiatos de triazolopiridina. Reacción con electrófilos	351
2.4.2. Magnesiatos de triazolopiridina. Ensayos preliminares de acoplamiento	355

*A menudo en la química, como en la vida,
para avanzar hace falta retroceder unos cuantos pasos...*

Cuando uno se pone manos a la obra para llevar a cabo un proyecto de Tesis se plantea como punto de partida unos objetivos, un fin, en mayor o menor medida asequible. Pero, más pronto que tarde, la realidad dicta sentencia y es la propia investigación la que toma las riendas, y te lleva, y a menudo te obliga... y con el tiempo los objetivos, esos que parecían tan claros, cambian por otros más humildes en apariencia, pero con certeza más sólidos y que con el tiempo constituirán la base para alcanzar aquellos que te ilusionaron al principio...

y quizá eso ya no forme parte de tu proyecto, de tu estudio, probablemente esa meta que proponías la cruce otro compañero que por causas del destino comience unos años más tarde, pero sin lugar a dudas la sombra de tu trabajo, el alma de las horas dedicadas a revisar lo andado, a cuestionar lo descrito, y a formular lo nuevo, estará presente... porque sin tu pequeño paso el otro no hubiera sido posible, y el tuyo sin el de los de antes, y esa quizás sea en el fondo la verdadera fuerza que nos une y nos iguala a todos los que nos dedicamos por azar o vocación a un mismo campo... y a todos en definitiva...

y es por eso que los éxitos de los demás hay que celebrarlos como nuestros propios éxitos, porque quizás aquel genio que maraville al mundo descubriendo algo nuevo, algo grande, algo serio, haya encontrado su inspiración en un pequeño párrafo de una sencilla publicación con la que tropezó una tarde por casualidad buceando por el océano de la bibliografía... y lo más probable es que nadie jamás sepa que esas cuantas líneas correspondieron a dos, tres, seis meses, de tu vida en el laboratorio, luchando por dar un sentido a tu propio esfuerzo sin saber muy bien quizá donde te llevaba aquello que estabas haciendo.

*A menudo en la química, como en la vida,
los sueños no se cumplen...
pero que bueno seguir soñando...*

Fernando Blanco Vicente
Normandía
Invierno 2005

... ya son más de cinco años desde aquella mañana a mediados de abril... la cafetería de la universidad estaba como siempre repleta... gafas de sol, cigarrillos, camisas de manga corta, y unas buenas cervezas, constituían el paisaje habitual de primavera en la facultad de farmacia de Valencia... Acababa de terminar el último examen de quinto, Historia y Legislación creo recordar, y aunque todavía quedaba galénica en septiembre, prácticamente se podía dar por zanjado el asunto. Sobre la mesa un par de refrescos, unos cuantos bolígrafos y un tocho de apuntes pendiente de ser certificado al rincón del olvido. Debían ser cerca de las 12:30... Ague y yo, ya un poco más recuperado del stress postraumático del examen, conversábamos distendidamente sobre el inmediato futuro... entrar a trabajar en la farmacia, intentar hacer el FIR, marchar a currar a Inglaterra, o... ¿por qué no?... probar con la investigación...

pocos minutos más tarde andaba rondando la parte del edificio donde se encuentran los laboratorios de investigación... En principio solo buscaba algo de información... así que decidí empezar de arriba a abajo desde la última planta que casualmente correspondía al departamento de Química Orgánica, e ir de puerta en puerta probando a preguntar a distintos profesores...

y sucedió que la primera puerta a la que llamé fue la del despacho de Belén...

-Toc Toc!, se escucho un suave -¿Siiiiiiiiiii? y abrí la puerta, Belén estaba sentada en su mesa que apenas se distinguía entre los distintos montones de documentos distribuidos en un perfecto caos del que solo ella sabe. Estaba hablando con Berni, un buen colega de los primeros años en el CEU que por lo visto había decidido comenzar el doctorado, así que esperé unos minutos hasta que terminaron su charla. Una vez dentro, no sin cierto nerviosismo (todavía hoy me cuesta el cara a cara) planteé mi interés por tener una idea sobre lo que era realizar una tesis doctoral. Belén comenzó dándome una visión general sobre los aspectos formales del programa de doctorado y posteriormente continuó explicándome por encima en que consistía el proyecto de su grupo de investigación... no sé qué de unas triazolopirindolas o algo por el estilo... poco después, mientras Belén me enseñaba los entresijos del laboratorio, apareció Rafa, el otro 50% del equipo, y digo apareció porque pasó como un rayo, con el tiempo justo para presentarse y salir pitando hacia alguna reunión sobre estatutos o alguna comisión de departamento, apagando el sonido de sus llaves por el pasillo...

así más o menos empezó todo...

y así más o menos hasta ahora... y por qué no decirlo... ha merecido la pena...

y es por eso que tengo mucho que agradecer, y a mucha gente que recordar, y es probable que cometa la injusticia de dejar a alguien por nombrar, por ello, desde muy dentro... vaya por delante mi más sincero agradecimiento...

*a todos los que han sido, a todos los que me han hecho ser, estén aquí o al otro lado...
gracias por cederme la parte que me faltaba para continuar...*

y gracias muy especialmente a Belén y Rafa, que no han ganado para sustos con este desastre de Becario con más de un pájaro en la cabeza, verdaderamente fue una suerte subir a la cuarta planta, ... y ya hace mucho tiempo que comprendí que no me equivoqué de puerta... Disculpar mis tiros al aire en los malos momentos... "no hay tesis sin crisis", y en las crisis ya se sabe, ... no es fácil medir, pero el tiempo es mágico y al final saca lo bueno, y lo bueno fue que teníais razón y ese pulso había que ganarlo... Gracias por enseñarme unas cuantas cosas importantes, ... bueno, vale, y también un poco de química...

gracias, ¡cómo no!, a mis compañeros de viaje, al bueno de Mimoun que me ha tenido que aguantar más que nadie, deseo que te vaya muy bien la vida (Maimon Life), a mi Flower Power preferida, echo de menos nuestros pataleos contra el sistema, a la petite Candy Candy, a la que más de una vez he sacado de sus casillas, al gran Berni, que no se muy bien por donde anda pero seguro que no esta quieto, a Laralala, mi pareja de duettos,... que bonitaaaa son las floreee a la luz de la candela, un besote para el champion que a estas alturas debe estar enorme, a Ricardo y su inseparable fluorímetro, a Mitra, Teresa, Sandra, M^a Paz, las Begos, Rafa, Christophe, Esperanza, Reynaldo y a todos los que han compartido parte de sus días conmigo en el laboratorio...

gracias por su colaboración al personal del departamento de Química Orgánica de la Universitat de Valencia, en especial a Amparo y Natalia, que se han ocupado de que nunca nos faltara de nada, gracias por vuestra paciencia, ah..., y Natalia, por favor, acuérdate de pedirnos nieve para el Lunes...

bueno, y como no solo de pan vive el hombre, muchas gracias a la Generalitat Valenciana por la financiación que ha hecho posible la realización de este proyecto...

... pero esta ha sido una tesis viajera, realizada a medio camino entre Valencia y Normandía, así que se hacen extensivos mis agradecimientos allende las fronteras... ha sido una suerte poder conocer esa cosa grande y verde que asoma al otro lado de los Pirineos, y sobre todo a unos cuantos de los que por allí habitan...

recuerdos sinceros a la gente de Caen por su extrema amabilidad con este españolito de a pie, sin boina ni gallinas, pero con poco rodaje en el exilio, fue muy sencillo trabajar con vosotros a pesar de que no siempre comprendierais mis gestos... al final del todo no era tan difícil entenderse en francés, solo había que hablar en español más alto y más despacio...

gracias especialmente al Dr. Alexandre Bouillon por su inestimable ayuda, y al Pr. Sylvain Rault por darme la oportunidad de trabajar en su grupo de investigación, guardo muy buen recuerdo de aquellos meses en 5, Rue Vaubénard

un abrazo enorme a toda la gente de Rouen, uno siempre espera que vaya bien cuando llega nuevo a otra ciudad y otro sitio de trabajo, pero lo que me encontré en el IRCOF superó todas las expectativas...

mi más profundo agradecimiento al Pr. Guy Quéguiner, por acogerme en su grupo de investigación, por dedicarme su tiempo, y sobre todo por comprender y respetar mis decisiones en el algunos momentos difíciles

gracias al Pr. Francis Marsais por permitirme la posibilidad de cumplir la última etapa de mi investigación en el IRCOF, y por facilitarme la estancia en Rouen en todo momento

gracias a la Pr. Florence Mongin, el Pr. François Trécourt y el Pr. Christophe Hoarau por integrarme en el grupo de trabajo tratándome como uno más desde el primer minuto, su ayuda y sus conocimientos han sido decisivos para poder llevar a término este proyecto

gracias a ti doblemente Kapi, por abrirme las puertas de tu casa, y por ser un verdadero amigo, hace tiempo que no pruebo una de tus recetas tropicales y tenemos todavía pendientes unos cuantos partidos de tenis (*c'est enorme*)... prometo *pas amortir*...

y que decir de ti Ju, mi salvavidas de la *celule de a coté*, gracias por todo, la historia no hubiera sido igual sin una cómplice en el camino, guárdame un atardecer en el mirador de Mont Saint-Agnan... y luego ya, si eso..., *nos vamos pa lo pando...*

y tampoco hubiera sido lo mismo sin Monterrosino y Ruben, para hablar de todo menos de química y resistir juntos el efecto roooooouen..., prometo que *la próxima tesis la escribo sobre los ciervos...*

gracias también a todos mis amigos de la tercera planta del IRCOF...

a mi compi de payasse Anne Laure la petite Normande, *Tu as la forme!!!...* nunca olvidaré ese.... *Ferrr Nann Dooo, no puedo más!!!, ... ça m'arrivait a la patate...*, queda pendiente una spanish omelette, *beaucoup chance...*

a Anne So y los chaussetes de la archiduchesse, no he visto a nadie disfrutar como tu una buena taza de té... gracias por sonreír todo el rato... *c'est geeeeniaaaalll...* ahora ya por Londres, te deseo lo mejor...

al gran Nico Robert... en tu... !!!, mi profesor particular de francés avanzado, AMIGO, AMIGO, AMIGO, que bien lo hemos pasado juntos... espero que no pierdas todo el español que te enseñé.... *como van tus ojeras?*

a mis camaradas del equipo ATE, Haçan y Omar, que me enseñaron todo lo que debía saber sobre les magnesiates..., *n'est pas, Haçan?*, mucha suerte, ojalá podáis cumplir vuestros proyectos...

y gracias a Lenna, Anne Lise, Alexi, y en definitiva a toda la gente del IRCOF por el trato recibido durante los 9 meses que compartí con ellos... *Ça me manque, la binouze!!!*

un fuerte abrazo a la comuna erasmus de Rouen 2005, que grande fue todo aquello, ahora cada uno por un sitio pero todos con un pasado conectado... y una misma dirección e-mail ijplebocu@rouen.yemamfu, os echo de menos...

por último pero no menos importante quisiera agradecer también a los otros, los sin bata, los que nunca entendieron muy bien que era exactamente a lo que me dedicaba, *la proteína* decían para simplificar, pero igualmente me han mostrado su apoyo...

gracias padres por todo, y no es una simplificación, sino una afirmación rotunda, gracias por tanto que no merece la pena empezar a enumerar porque la mayor parte quedaría fuera... *a espentes i redolons* parece que el asunto va a salir adelante... y quizá ya esté más próxima el momento de la respuesta a vuestra gran duda... *¿que va a hacer ahora el chiquillo?* aunque me conocéis bien y sabéis que aun tengo cintura para hacer algún quiebro... todo llegara... disfrutad por ahora de lo que ya tenemos... os quiero

gracias hermanos por comprenderme, que no es fácil, y por enseñarme caminos diferentes... aunque no lo creáis aprendo mucho de vosotros, y no lo sabéis pero en algunas ocasiones os copio... esas son de las cosas que suelo callarme... me alegra veros perseguir vuestra estrella... yo mientras tanto sigo buscando la mía... un abrazote del enano (prima, al leer hermanos cuenta... uno... dos... y tres)

y gracias de verdad a todos mis amigos, como mejora la vida rodeado de buena gente... os debo mucho de todo esto, ya sé que nunca lo considerasteis un trabajo gamberros, pero al menos reconoced que ocupaba mi tiempo, sin vuestra parte esta otra no hubiera sido posible... *ya queda menos para esas copitas así que no amontonaros...*

y en definitiva, gracias a todo aquel que se acerca para sumar..., y al que no también por mostrar lo que no vale, aquí o en cualquier parte... muchas muchas gracias...

Bétera, Sábado 2 de Septiembre de 2006

y en cuanto a ti J,
no digo nada para que no te enfades
pero... ya sabes... un montón
...
y sí, aquí también hay electrones

*No alcanzo a distinguir pero te juro
en este caos de puntos de partida
que no me deja ver detrás del muro
si en algo tengo fe...*

AcOEt:	Acetato de Etilo
AcOH:	Ácido Acético
Acop:	Acoplamiento
Ar:	Anillo Aromático
Bu:	Butilo
<i>n</i> -BuLi:	Butil Litio
Cat:	Catalizador
CCF:	Cromatografía de Capa Fina
CDCl ₃ :	Cloroformo deuterado
COSY:	Correlation Spectroscopy
d:	Doblete
dd:	Doble doblete
DBTCE:	Dibromotetracloroetano
DEPT:	Distorsionless Enhanced Polarization Transfer
Deb:	Desboronación
DDPH:	2,2-di-(4-ter-octifenil)-1-picrilhidrazilo
DIFNOE:	Differential Nuclear Overhauser Enhancement
DMSO:	Dimetilsulfóxido
DMF:	Dimetilformamida
Dvte:	Disolvente
E:	Electrófilo
Ent:	Entrada
Et:	Etilo
ESI:	Espectrometría de masas (electrospray)
FAB:	Fast Atom Bombardment
GoD:	Grupo orto-director
GβD:	Grupo β-director
Hal:	Halógeno
Het:	Heterociclo
HOMO:	Highest Occupied Molecular Orbital
HMQC:	Hetronuclear Multiple Quantum Correlation
HRMS:	Espectrometría de masas de alta resolución
IR:	Infrarrojo
IE:	Espectrometría de masas (impacto electrónico)
Int:	Intermedio
<i>i</i> -Pr:	Isopropilo

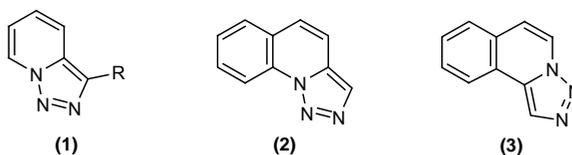
IR:	Infrarrojo
LDA:	Diisopropilamido de litio
Lit:	Literatura
LTMP:	2,2,6,6-Tetrametilpiperiduro de Litio
LUMO:	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
MCPBA:	Ácido metacloroperbenzoico
Me:	Metilo
m:	Multiplete
NOESY:	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
Nu:	Nucleófilo
Pf:	Punto de fusión
Ph:	Fenilo
PM:	Peso molecular
PPA:	Ácido Polifosfórico
ppm:	Partes por millón
Pto:	Producto
Py:	Piridilo
RC:	Rendimiento Cuántico
RMN:	Resonancia Magnética Nuclear
RMN ¹³ C:	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H:	Resonancia magnética nuclear de protón
Rto:	Rendimiento
s:	Singulete
s _a :	Singulete ancho
t:	Triplete
T:	Temperatura
T _{amb} :	Temperatura ambiente
T _{desp} :	Temperatura de desprotonación
Tf:	Triflato
Th:	Tienilo
THF:	Tetrahidrofurano
TMEDA:	N,N,N',N'-Tetrametiletilendiamina
TMS:	Tetrametilsililo
TP:	Triazolopiridina
Ts:	Tosilo
UV:	Ultra Violeta

a Rosarito y Fernando

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

La búsqueda y el desarrollo de nuevos compuestos heterocíclicos es uno de los temas principales en química orgánica. Dicho desarrollo está aumentando la capacidad para construir moléculas complejas, interesantes por sus implicaciones teóricas, por sus aplicaciones farmacológicas y por la significación industrial de los nuevos compuestos preparados.

Desde principios de la década de los ochenta nuestro grupo de investigación centró su interés en la síntesis y reactividad de compuestos heterocíclicos tales como las [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas (**1**) y sus benzoderivados, [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]quinolina (**2**) y [1,2,3]triazolo[5,1-*a*]isoquinolina (**3**).



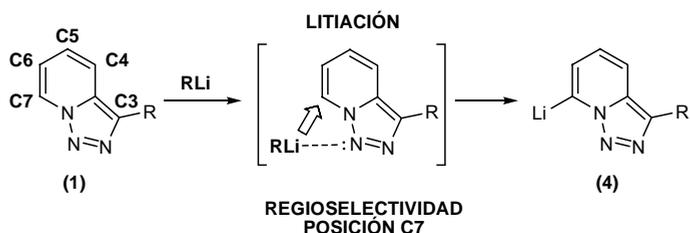
La [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1**) es un sustrato heterocíclico formado por la condensación de una piridina y un anillo de triazol. Hasta la fecha no existe como reactivo comercial, pero su síntesis es sencilla pudiéndose obtener a escala preparativa (>50g) con excelentes rendimientos.

A pesar de su aparente simplicidad estructural, la triazolopiridina (**1**) y sus derivados presentan una interesante variedad reactiva. De estos sistemas se ha estudiado su síntesis, su comportamiento frente a electrófilos, nucleófilos y agentes de litiación. A partir de triazolopiridinas se han puesto a punto nuevos métodos de síntesis de piridinas 2,6-asimétricamente disustituidas, difícilmente asequibles por otros procedimientos, así como de indolizinas, ciclazinas, etc.

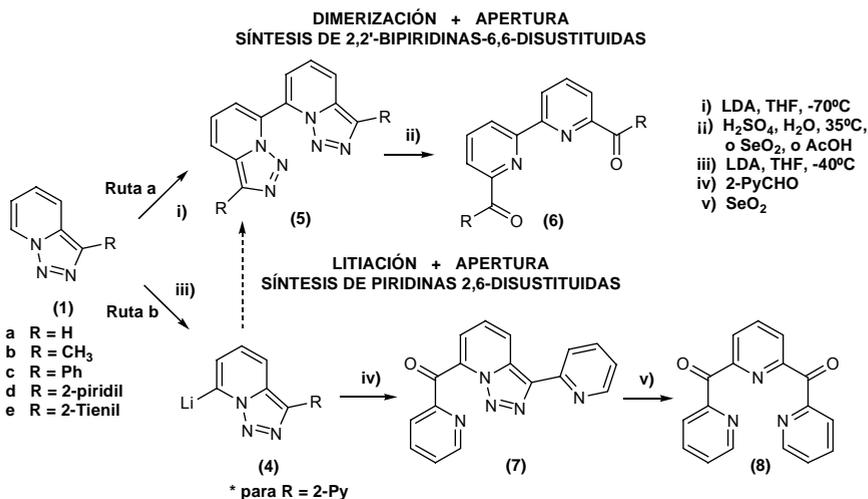
También se han obtenidos de estos sistemas sales e iluros de ciclomonio, de los que se ha hecho un profundo estudio como posibles reactivos 1,3-dipolares frente a dipolarófilos.

Por otra parte se han llevado a cabo reacciones de hidrogenación y dimerización proporcionando resultados de gran interés.

Uno de los aspectos más trabajados en la química de las triazolopiridinas han sido las reacciones de litación. Las triazolopiridinas se litian de forma regioselectiva en la posición C7. La presencia de un par electrónico en el nitrógeno en posición "peri" dirige la litación a dicha posición.



La litación en las triazolopiridinas, además de regioselectiva, es fuertemente dependiente de la temperatura, generando dímeros de tipo **(5)** a muy bajas temperaturas (-70°C) (*ruta a*) o productos de sustitución de tipo **(7)** a temperaturas más moderadas (*ruta b*) (-40°C), en ambos casos a través del intermedio **(4)**. A temperaturas superiores el intermedio lítico pierde estabilidad. Combinando las reacciones de litación con el tratamiento con determinados electrófilos, que producen apertura del anillo de triazol y pérdida de nitrógeno, se obtienen 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas **(6)**, en la *ruta a*, y piridinas 2,6-disustituidas asimétricamente **(8)** en la *ruta b*.



Las 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas **(6)**, entre otros aspectos, son biheterociclos de interés en química supramolecular ya que pueden formar complejos con estructura de

hélices, designados por Lehn como helícatos, por interacción con ciertos iones metálicos. Las bi-, oligo-piridinas y compuestos relacionados están entre los ligandos formadores de helícatos más utilizados.

Los heterobiarilos, por otra parte, tienen importantes propiedades biológicas y la unidad de biarilo está presente en muchos tipos de compuestos de interés actual incluyendo productos naturales, polímeros, materiales avanzados, cristales líquidos, quimiosensores moleculares luminiscentes y moléculas de interés medicinal. La arquitectura de los compuestos heteroaromáticos π -conjugados adquiere significación en vista de las aplicaciones de estos compuestos.

Las características estructurales de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas con sustituyentes aromáticos conjugados podrían estar asociadas a provechosas propiedades fluorescentes. Investigar esta posibilidad es de indudable interés. En este contexto, se ha planteado en el presente trabajo la **búsqueda de nuevos derivados arilsustituídos de triazolopiridinas** con posible interés en Química Supramolecular como sensores fluorescentes.

En las últimas décadas han surgido una gran cantidad de métodos catalíticos para formar biarilos a partir de precursores monoarilos. La formación de enlaces carbono-carbono vía acoplamiento de reactivos organometálicos con haluros orgánicos o triflatos catalizado por metales de transición se ha convertido en una importante metodología de síntesis. En la actualidad, las reacciones de acoplamiento cruzado (*cross-coupling*), son una estrategia ampliamente generalizada para la obtención de sistemas de tipo biarilo.

En el caso de las triazolopiridinas no existían ejemplos de reacciones de acoplamiento. Basándonos en la literatura descrita se decidió la aplicación de las metodologías de acoplamiento para preparar biheterociclos del tipo triazolopiridinas arilsustituídas con la finalidad de estudiar sus propiedades ópticas y su potencialidad como ligandos.

La utilización de triazolopiridinas en este ámbito, química de coordinación, ha sido escasamente estudiada. Los pocos precedentes existentes en la literatura muestran las posibilidades reales del sistema triazolopiridina y sus derivados como ligandos polinitrogenados, siendo potencialmente capaces de formar compuestos con metales

que puedan actuar como sensores fluorescentes, sensores químicos o bien que tengan aplicaciones en el campo de los materiales magnéticos.

El primer objetivo de la tesis consistió, por tanto, en el estudio de **reacciones de acoplamiento**, principalmente reacciones de **tipo Suzuki**, en el campo de las **triazolopiridinas para la obtención de ariltriazolopiridinas**.

También y como consecuencia de la realización de varias estancias de trabajo en la Universidad de Rouen (Francia), tuvimos la oportunidad de colaborar al desarrollo de una nueva metodología de acoplamiento para sistemas heterocíclicos.

La técnica se basa en la utilización de complejos organometálicos de magnesio y zinc tipo "ate" (magnesiatos / zincatos) y presenta como principales ventajas la baja toxicidad de los reactivos y la posibilidad de trabajar en condiciones de reacción suaves.

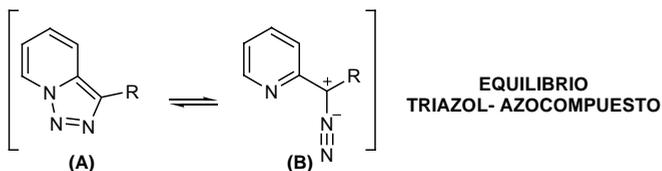
Los reactivos organometálicos que poseen acidez de tipo Lewis (orbitales vacantes) a menudo forman complejos con especies aniónicas como carbaniones, alcoxianiones y similares. Estos complejos metal-aniónicos son denominados complejos "ate".

Uno de los problemas habituales en química organometálica es el uso de condiciones extremas no asumibles a nivel industrial (muy bajas temperaturas). El uso de magnesiatos permite moderar dichas condiciones posibilitando el traslado de reacciones a mayor escala, pero su uso no está generalizado, siendo necesaria la validación con diferentes sistemas heterocíclicos (π -deficitarios y π -excedentarios).

El segundo de los objetivos de este trabajo ha sido, por tanto, el **estudio de la formación de complejos "ate" de magnesio** en diversos sistemas heterocíclicos (tiofenos, oxazoles, ..., triazolopiridinas), y **de complejos "ate" de zinc en triazolopiridinas**, y su reactividad frente a electrófilos y en reacciones de acoplamiento directo catalizadas por paladio.

Por otra parte, un rasgo característico de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas es que en solución presentan un equilibrio entre una forma cerrada de anillo triazólico (**A**) y una forma abierta de azo-compuesto (**B**). En los últimos años, en distintas experiencias realizadas por nuestro grupo de investigación, se ha observado que cuando la posición C3 del anillo triazólico se encuentra sustituida por un radical 2-piridilo, se producen

variaciones estructurales interesantes. El último de los objetivos ha consistido, por tanto, en profundizar en el estudio de factores que determinan el **comportamiento** de dicho **equilibrio anillo-cadena triazólico**, especialmente en el caso de las **3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas 7-sustituidas**.



OBJETIVOS

Los objetivos abordados en el presente trabajo se pueden resumir en los siguientes puntos:

1. Reacciones de acoplamiento cruzado de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas con grupos arilo. Estudio de acoplamientos tanto por el anillo de piridina como por el anillo de triazol aplicando las metodologías descritas por Suzuki. Análisis de las propiedades fluorescentes de los ligandos obtenidos.
2. Estudios sobre una nueva metodología de metalación de sistemas heterocíclicos basada en la formación de complejos de magnesio y zinc tipo "ate". Reactividad frente a electrófilos y reacciones de acoplamiento cruzado para la obtención de biheterocícos. Aplicación a las triazolopiridinas.
3. Estudio teórico y experimental de la isomerización anillo-cadena en biheterocícos del tipo piridiltriazolopiridinas.

El desarrollo de los contenidos ha sido tratado según el esquema siguiente:

- un apartado inicial de antecedentes bibliográficos en el que se incluye un estudio profundo de la química de las triazolopiridinas, así como una revisión general del interés de los sistemas biheterocíclicos y sus principales métodos sintéticos por reacciones de acoplamiento.

- un segundo bloque en el que se recoge la discusión sobre los resultados obtenidos, dividido en tres subapartados correspondientes al desarrollo de cada uno de los objetivos expuestos, incluyendo bibliografía específica.
- un último apartado con los procedimientos experimentales y los datos de caracterización de los distintos productos sintetizados.

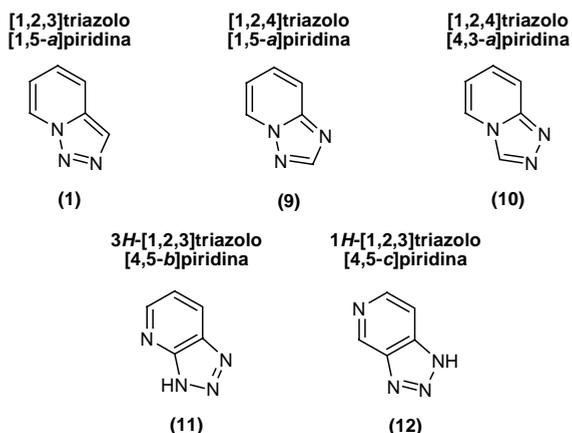
Debido a que la presente memoria corresponde a un Doctorado Europeo el capítulo III.B. DEPROTONATION DE SYSTEMES AROMATIQUES PAR COMPLEXES "ATE" ORGANOMETALLIQUES, se encuentra redactado en francés, si bien la traducción íntegra del mismo al español se adjunta en un anexo situado al final del texto (ver índice).

II. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

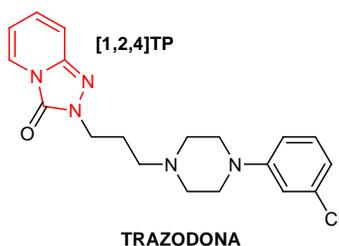
II.A. QUÍMICA DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS

1. INTRODUCCIÓN

La clase general triazolopiridina consta de cinco sistemas heterocíclicos, tres son [1,2,3]-triazoles y dos [1,2,4]-triazoles. Tres de ellos presentan un átomo de nitrógeno común situado en la unión de los dos anillos (compuestos **1**, **9** y **10**). Este hecho marca las diferencias más importantes en cuanto a síntesis y reactividad entre estos sustratos.



Las estructuras de triazolopiridinas se conocen desde los años 50, sin embargo su estudio ha sido menor que el de otros sistemas heterocíclicos. El descubrimiento en 1981 de la trazodona, una [1,2,4]triazolopiridina, con actividad como inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina con uso en el tratamiento de la depresión, supuso un impulso importante al estudio de estos sistemas.



La síntesis y reactividad de las triazolopiridinas ha sido objeto de varias revisiones bibliográficas. La primera fue publicada en 1961 por Mosby en el *Chemical Heterocyclic Compounds (Engl. Transl.)*.¹

¹ W. L. Mosby, *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1961**, 1411.

La segunda y más extensa se debe a G. Jones y R. Sliskovic, en *Advances Heterocyclic Chemistry*,² en 1983, y reúne toda la información referente a estos compuestos en las fuentes primarias hasta 1981 y en *Chemical Abstracts* hasta el volumen 94 del mismo año.

En el *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, primera y segunda edición,^{3,4} se recapitulan los principales métodos de síntesis de triazolopiridinas.

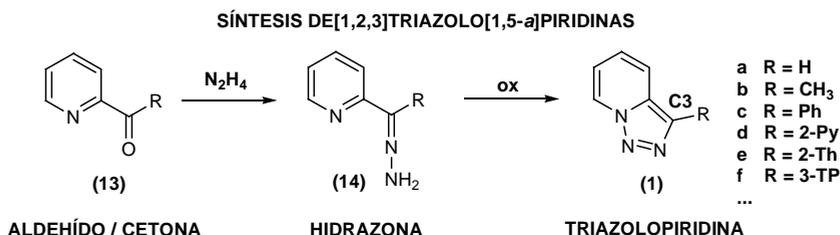
Posteriormente G. Jones ha revisado la bibliografía de estos sistemas hasta el 2002,⁵ y B. Abarca, ha llevado a cabo un resumen específico de la química de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1**).⁶

A continuación se revisan los aspectos fundamentales de la síntesis y reactividad de estos compuestos.

2. SÍNTESIS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS

Las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1**) se pueden preparar por dos estrategias distintas: la primera y más sencilla utiliza piridinas como material de partida, y la segunda, menos frecuente, se realiza a través de transformaciones más complejas a partir de otros heterociclos.

El método más utilizado se basa en la oxidación de la hidrazona (**14**) del 2-piridilcarboxialdehído o de la 2-piridilcetona correspondiente (**13**). De esta forma se pueden preparar [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas con distintos sustituyentes en la posición C3.



² G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 34, 79.

³ S. W. Schneller, *Comp. Heterocycl. Chem.* 1st edn., **1984**, 5, 887.

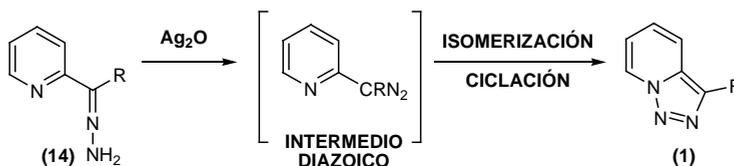
⁴ D. R. Sliskovic, *Comp. Heterocycl. Chem.* 2st edn., **1996**, 8, 383.

⁵ G. Jones, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 83, 1.

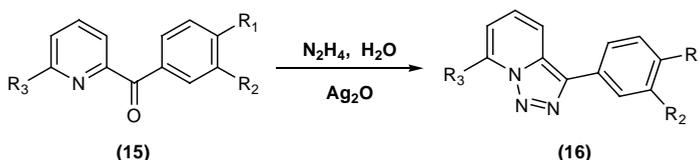
⁶ B. Abarca, *J. Enz. Inh. Med. Chem.*, **2002**, 17(6), 359.

Boyer, Borgers y Wolford⁷ obtuvieron por primera vez las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1a-d**) por oxidación con Ag₂O de las hidrazonas correspondientes. De modo similar sintetizaron la 3,3'-bitriazolopiridina (**1f**).

La formación de estos compuestos se explica mediante una isomerización / ciclación espontánea de un intermedio diazoico con formación del anillo de triazol.



Mayor y Wentrup⁸ aplicaron la misma metodología para la obtención de una serie de triazolopiridinas-3-fenilsustituídas (**16**).



	a	b	c	d	e	f	g	h	i
R ₁	H	OMe	Cl	NO ₂	CN	H	H	H	C ₄ H ₄
R ₂	H	H	H	H	H	NO ₂	OMe	H	
R ₃	H	H	H	H	H	H	H	Me	

Bower y Ramage,⁹ simultáneamente a los estudios de Boyer, obtuvieron [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1a,b**) utilizando ferricianuro potásico como agente oxidante en lugar de Ag₂O. En sus ensayos pudieron aislar también las azinas (**17**) como productos secundarios.

Empleando el mismo método de oxidación con ferricianuro potásico, Jones y Sliskovic sintetizaron la 7-metiltriazolopiridina (**1g**) y la 4-metiltriazolopiridina (**1h**).^{10,11}

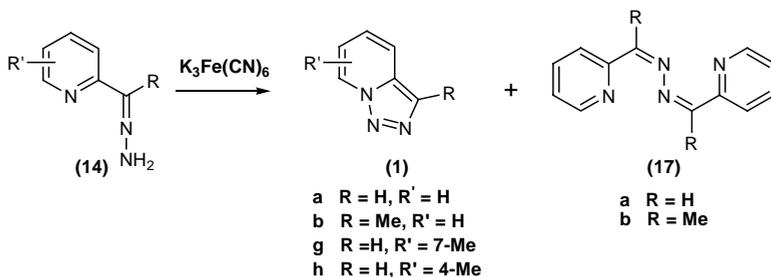
⁷ J. H. Boyer, R. Borgers, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 678.

⁸ C. Mayor, C. Wentrup, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 7467.

⁹ J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4506.

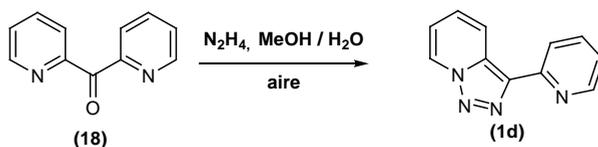
¹⁰ G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 967.

¹¹ G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2719.



Otros agentes han sido utilizados para la oxidación de las hidrazonas tales como peróxido de níquel, tetraacetato de plomo, (diacetoxiyodo)benzeno, sales de cobre (II) y dióxido de manganeso.^{2,5} Por la experiencia de nuestro grupo de investigación el dióxido de manganeso en cloroformo o diclorometano es el método de oxidación que proporciona los mejores resultados.¹²

En la bibliografía también podemos encontrar ejemplos de síntesis directa de triazolopiridinas (*formación de hidrazona y oxidación con aire*). Bataglia y colaboradores¹³ en 1994 informaron de una reacción en la que obtuvieron 3-(2-piridil)triazolopiridina (**1d**) con un 85% de rendimiento en un solo paso, a partir de di-(2-piridil)cetona con hidrazina en MeOH / H₂O, a reflujo. Esta reacción ya había sido descrita con anterioridad por Boyer y Goebel¹⁴ pero con rendimientos más moderados.



Abarca y colaboradores¹² intentaron reproducir más tarde esta misma reacción obteniendo únicamente un 26% de rendimiento.

Boyer y Goebel,¹⁴ propusieron una vía alternativa para la síntesis de triazolopiridinas sin recurrir a las oxidaciones consistente en la condensación de tosilhidrazina con 2-piridilcarbaldehidos o cetonas, seguida del tratamiento de las tosilhidrazonas resultantes (**19**) con una base, NaOH o KOH. Este procedimiento les sirvió para la preparación de

² G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 34, 79.

⁵ G. Jones, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 83, 1.

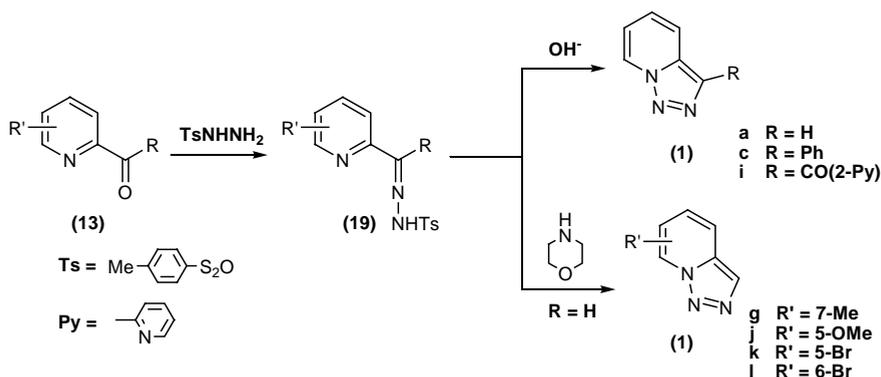
¹² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15287.

¹³ L. P. Bataglia, M. Carcellii, F. Ferraro, L. Mavilla, C. Pilizzi, G. Pilizzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2651.

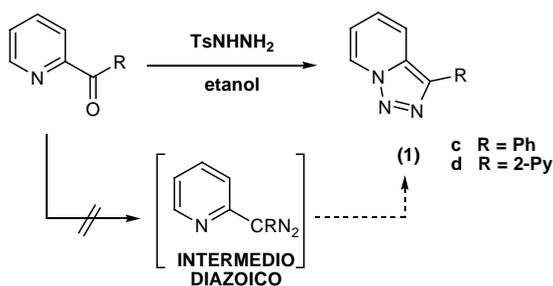
¹⁴ J. H. Boyer, N. Goebel, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 304.

3-feniltriazolopiridina (**1c**), 3-picolinoiltriazolopiridina (**1i**), y [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) con altos rendimientos.

Posteriormente también se han utilizado otras bases como la morfolina por ejemplo para la preparación de 7-metiltriazolopiridina (**1g**)¹⁰ y 5-metoxitriazolopiridina (**1j**)¹⁵ o más recientemente para la síntesis de los bromo derivados (**1k,l**).¹⁶



Reimlinger y colaboradores siguiendo la misma metodología sintetizaron 3-feniltriazolopiridina (**1c**) y 3-(2-piridil)triazolopiridina (**1d**), con buenos rendimientos, por reacción de tosilhidrazina con las piridilcetonas correspondientes en etanol a reflujo.¹⁷ Con el fin de determinar la secuencia mecanística de la reacción intentaron atrapar sin éxito los intermedios diazoicos.



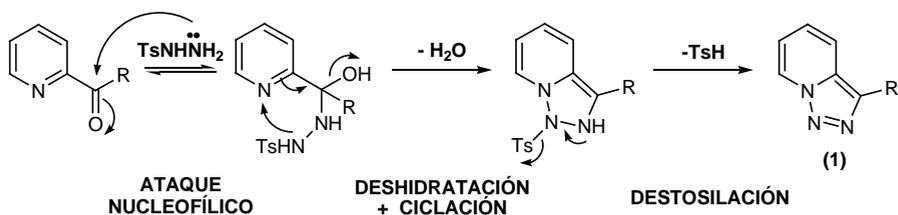
Como resultado postularon un mecanismo que no implica la formación del compuesto diazoico, sino que supone un ataque del par electrónico libre del nitrógeno hidrazínico al carbono carbonílico de la cetona con posterior ciclación, deshidratación y pérdida del grupo tosilo.

¹⁰ G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 967.

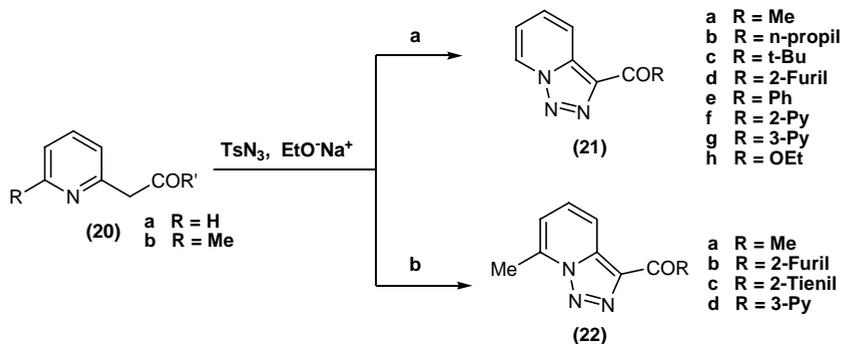
¹⁵ B. Abarca, D. J. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res. (S)* **144 (M)**, **1983**, 1341.

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, **53**, 8257.

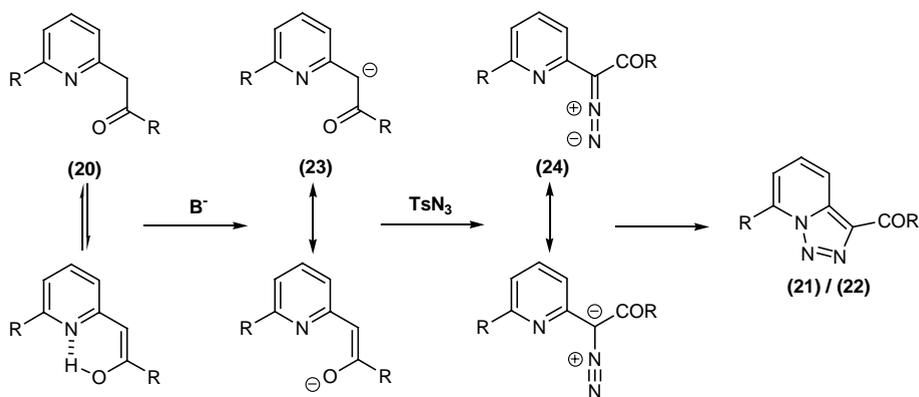
¹⁷ H. Reimlinger, F. Billian, M. Peiren, *Chem. Ber.*, **1964**, **97**, 339.



Paralelamente a estos estudios, Regitz obtuvo, con moderados y altos rendimientos (50-88%), las triazolopiridinas **(21)** y **(22)** por reacción de 2-acilmetilpiridinas **(20a,b)** con tosilizada (TsN_3) (fuente de grupo diazo) en medio fuertemente básico.^{18,19}



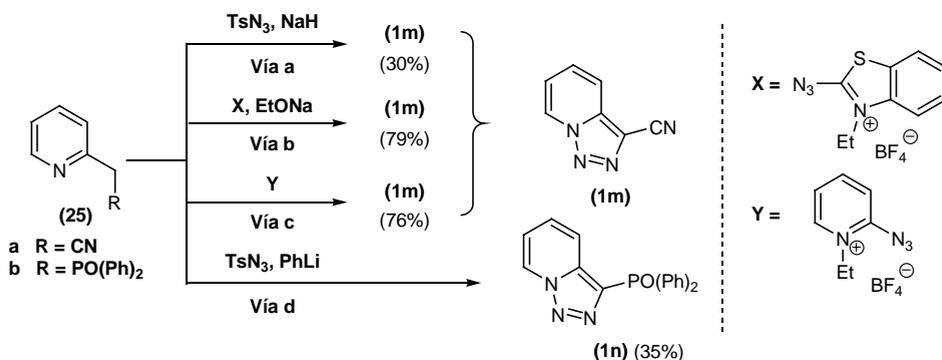
Regitz propuso un mecanismo que supone como paso inicial la formación del anión **(23)** por acción de la base (EtONa).¹⁹ Éste reacciona posteriormente con tosilizada para dar el diazocompuesto **(24)** que cicla espontáneamente formando las triazolopiridinas **(21,22)**.



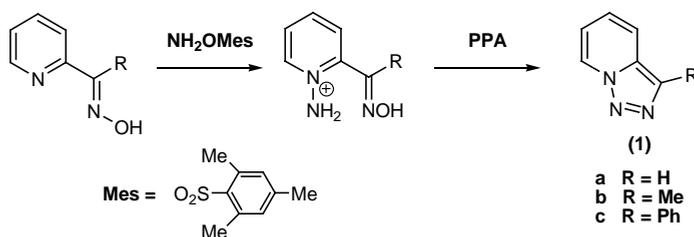
¹⁸ M. Regitz, A. Liedhegener, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 428.

¹⁹ M. Regitz, A. Liedhegener, *Chem. Ber.*, **1966**, *99*, 2918.

El mismo procedimiento ha sido utilizado por Abarca y colaboradores, para la preparación de 3-etoxicarboniltriazolopiridina (**21h**)¹⁵ y por Jones para la síntesis de 3-cianotriazolopiridina (**1m**) a partir de 2-piridilacetnitrilo (**25a**), tosilazida e hidruro sódico como base (Vía a).²⁰ Este mismo compuesto (**1m**) había sido sintetizado usando la sal tetrafluoroborato de 2-azido-3-etilbenzotiazolio (**X**) como fuente diazoica y EtONa como base (Vía b).²¹ Posteriormente Monteiro sintetizó igualmente (**1m**) por reacción del 2-piridilacetnitrilo y el tetrafluoroborato del 2-azido-1-etilpiridinio (**Y**) (Vía c).²² Por otra parte Regitz y Anschütz obtuvieron a partir de 2-piridildifenilfosfonilmetano, tosilazida y fenil-litio, 3-(difenilfosfonil)triazolopiridina (**1n**) (Vía d).²³



Tamura y colaboradores describieron una ruta sintética de triazolopiridinas diferente basándose en la ciclación intramolecular de las sales de N-amina de oximas de 2-piridilcarbaldehidos o cetonas por tratamiento con ácido polifosfórico (PPA), dando lugar a las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1a-c**) correspondientes.²⁴



Existen otras vías sintéticas basadas en transposiciones de heterociclos pero no son de utilidad práctica para la síntesis de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas a escala preparativa.

¹⁵ B. Abarca, D. J. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res. (S)* 144 (M), **1983**, 1341.

²⁰ G. Jones, D. J. Mouat, M. Pitman, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 10969.

²¹ H. Balli, R. Loew, V. Mueller, H. Rempfler, A. Sezen-Gezgin, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 97.

²² H. J. Monteiro, *Synth. Commun.*, **1987**, 17, 983.

²³ M. Regitz, W. Anschütz, *Chem. Ber.*, **1969**, 102, 2216.

²⁴ Y. Tamura, J. H. Kim, Y. Miki, H. Hayashi, M. Ikeda, *J. Heterocycl.*, **1975**, 12, 481.

3. REACTIVIDAD DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS

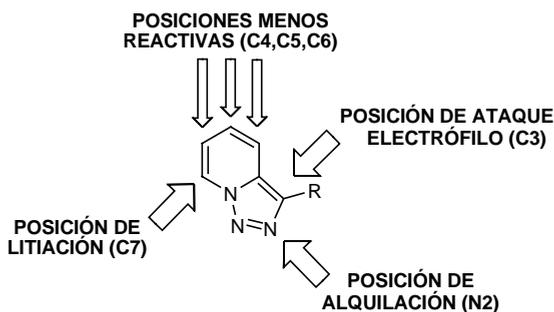
De ahora en adelante al hablar de la reactividad general de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas nos estaremos refiriendo fundamentalmente a la reactividad del compuesto base (sin sustituyentes) (**1a**) o bien a la de sus derivados 3-sustituídos más comunes (**1b,c,d,e**) obtenidos de forma directa por síntesis clásica a partir de la piridilcetona correspondiente.

Como se ha expuesto anteriormente, Boyer y Woldford en los años 50 fueron los primeros autores en preparar estructuras de tipo [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a,b**). Describieron estos compuestos como productos sólidos, cristalizables en hexano, solubles en agua y disolventes orgánicos. Desde entonces, un número importante de investigadores ha contribuido al estudio de las triazolopiridinas.

Jones y Sliskovik, en los años 80, y posteriormente Abarca y Ballesteros, han sido los autores que más tiempo han dedicado al análisis de la reactividad de las triazolopiridinas y de forma más sistemática. Sus trabajos han permitido establecer las bases de la química de estos compuestos.

Las triazolopiridinas presentan dos carbonos funcionalizables de forma directa. La posición C3, en el anillo de triazol, susceptible de ataque electrofílico, y la posición C7, en el anillo piridínico, para la que se han descrito reacciones de litiación.

El resto de carbonos son menos reactivos. Sí existen en la bibliografía ejemplos de triazolopiridinas sustituidas en las posiciones C4, C5 y C6, del anillo piridínico, pero estas han sido obtenidas por síntesis clásica a partir de piridinas previamente sustituidas o bien por reacciones complejas de carácter “no general”.



Está descrita la funcionalización del nitrógeno N2 del anillo triazólico por medio de reacciones de alquilación dando lugar a sales de triazolopiridinio de las que se pueden obtener los correspondientes iluros.

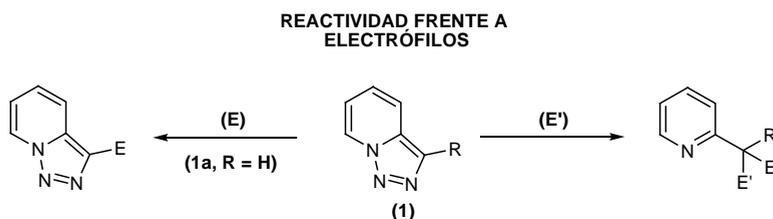
También existen ejemplos de hidrogenaciones catalíticas de triazolopiridinas, con pérdida de aromaticidad del anillo piridínico, y reacciones de dimerización, estas últimas como consecuencia de la realización de litiaciones en condiciones de baja temperatura.

En cuanto a reacciones de sustitución nucleofílica, no es posible el ataque directo sobre la estructura base sin funcionalizar, sin embargo, si han sido realizadas sustituciones sobre derivados halogenados de triazolopiridinas en las posiciones C5 y C7.

3.1. REACTIVIDAD FRENTE A ELECTRÓFILOS NO ALQUILANTES

Las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1**) reaccionan de dos formas distintas frente a un átomo electrofílico dependiendo de la naturaleza del electrófilo:

1. Sustitución en la posición C3 (para el compuesto **1a**, R = H)
2. Apertura del anillo de triazol con pérdida de nitrógeno

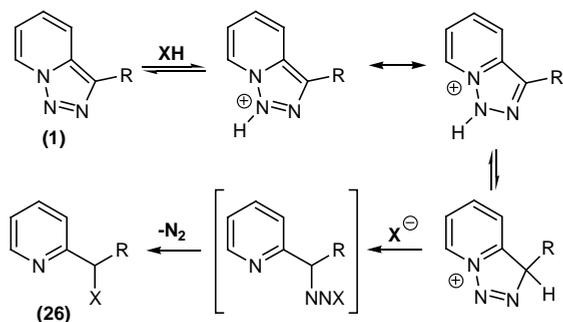


El primer trabajo sobre la reactividad de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1**) con electrófilos fue escrito por Boyer y Wolford en 1958.²⁵ Informaban que la triazolopiridina se protona con ácidos minerales a temperatura ambiente, postulando el N1 como posición de protonación.

En cambio, con ácidos carboxílicos y fenoles a altas temperaturas se produce la ruptura del anillo triazólico con pérdida de nitrógeno para formar los ésteres o éteres de 2-piridilmetanoles (**26**), con rendimientos moderados.

²⁵ J. H. Boyer, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, *80*, 2741.

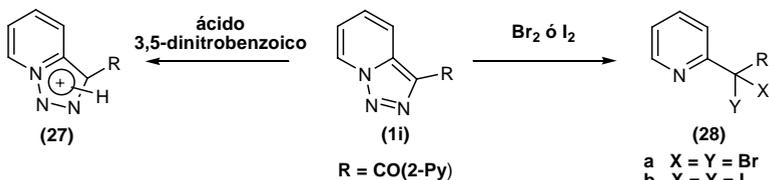
Propusieron el siguiente mecanismo para explicar la formación de estos compuestos.



R	XH	(26)
H	MeCO ₂ H	20%
H	EtCO ₂ H	19%
H	PhCO ₂ H	29%
H	p-NO ₂ C ₆ H ₄ CO ₂ H	25%
H	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ CO ₂ H	33%
H	PhOH	22%
H	β -C ₁₀ H ₇ OH	***
Ph	MeCO ₂ H	44%
Ph	PhCO ₂ H	69%
Ph	PhCH=CHCO ₂ H	***

*** Se obtuvieron mezclas complejas

Boyer y Goebel indicaron posteriormente, que la 3-(1- α -picolinoil)triazolopyridina (**1i**) reacciona con el ácido 3,5-dinitrobenzoico dando la sal correspondiente (**27**) sin resolver la posición de protonación.¹⁴ En cambio, la reacción con el bromo y el yodo provocan la ruptura del anillo triazol y la pérdida de nitrógeno para dar los correspondientes derivados (**28**).²⁶



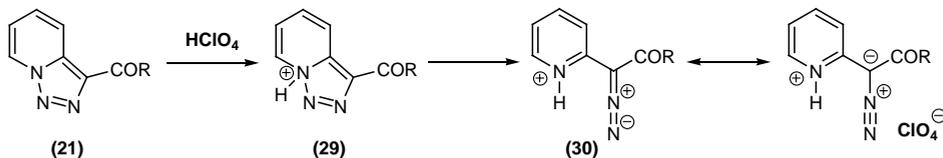
El tratamiento de las 3-aciltriazolopyridinas (**21**) con ácido perclórico en dioxano para dar las sales (**30**) ha sido estudiado por Regitz¹⁹ que propone como primer paso la protonación del nitrógeno piridínico N8 dando (**29**) seguida de una apertura del enlace

¹⁴ J. H. Boyer, N. Goebel, *J. Org. Chem.*, **1960**, 25, 304.

²⁶ G. Jones, D. R. Sliskovic, B. Foster, J. Rogers, A. K. Smith, M. Y. Wong, A. Yarham, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 78.

¹⁹ M. Regitz, A. Liedhegener, *Chem. Ber.*, **1966**, 99, 2918.

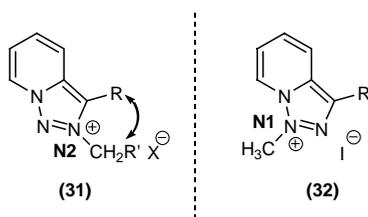
N8-N1 para dar las sales **(30)** sin que se haya observado, según el autor, la liberación de nitrógeno.



La posición de protonación en la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **(1a)** ha sido discutida por Armarego, sugiriendo que la protonación ocurre exclusivamente en el nitrógeno N2, basándose en los valores de pKa obtenidos a través de estudios espectroscópicos de UV.²⁷

Esta sugerencia ha sido confirmada posteriormente y se encuentra descrita en dos interesantes publicaciones. En el primero de estos trabajos²⁸ se estudia la cuaternización de las triazolopiridinas con haluros de alquilo y fenacilo, comprobando la posición de cuaternización por estudios espectroscópicos de DIFNOE, y demostrando inequívocamente que la alquilación ocurre en N2 **(31)**. Sólo cuando la triazolopiridina está sustituida en posición C3 con un grupo voluminoso, como es el grupo *t*-butilo, la alquilación ocurre en el nitrógeno N1 **(32)**.

En el segundo trabajo,²⁹ que se apoya en cálculos teóricos, se confirma que efectivamente el N2 es la posición de cuaternización más favorecida.



Jones y colaboradores, estudiaron la formilación de Vilsmeier y la nitración obteniendo las triazolopiridinas 3-sustituidas **(33)** y **(34)**.³⁰ Estos son, hasta el momento, los únicos

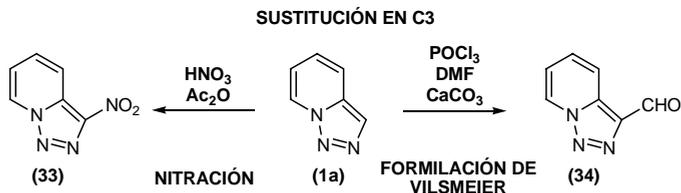
²⁷ W. L. F. Armarego, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 2778.

²⁸ B. Abarca, A. Asensio, R. Ballesteros, J. Bosch, G. Jones, F. Mojarrad, M. R. Metni, C. Richardson, *J. Chem. Res. (S)* **9 (M)**, **1990**, 347.

²⁹ G. Jones, C. Richardson, P. C. Yates, G. Hajos, G. Timari, *Tetrahedron*, **1993**, **49**, 4307.

³⁰ L. S. Davies, G. Jones, *J. Chem. Res. (C)*, **1970**, 688.

ejemplos que muestran la sustitución electrofílica en la posición C3, tratándose de reacciones de muy bajo rendimiento.



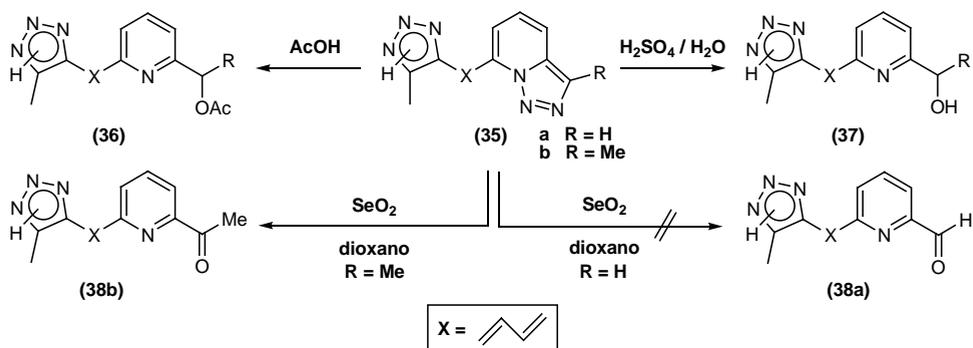
Jones, se dedicó al estudio de las reacciones de apertura de triazolopiridinas con electrófilos tales como ácido acético, ácido sulfúrico, halógenos y dióxido de selenio, que conducen a la formación de piridinas sustituidas.¹¹



R	R'	XY	DISOLVENTE	X	Y	RDTO
H	H	Cl ₂	CCl ₄	Cl	Cl	67%
H	H	Br ₂	CCl ₄	Br	Br	75%
H	H	NBS	CCl ₄	Br	Br	79%
H	H	Hg(OAc)	AcOH	HgOAc	OAc	60%
H	5-OMe	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	30%
H	5-OMe	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	78%
H	7-(p-MeOC ₆ H ₄ CHOH)	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	98%
H	7-(C ₆ H ₅) ₂ CHOH	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	76%
H	H	Br ₂	CCl ₄	Br	Br	80%
H	H	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	78%
H	H	AcOH	AcOH	H	OAc	70%
H	H	SeO ₂	dioxano	O	O	89%
H	H	SeO ₂	clorobenceno	O	O	92%
H	H	SeO ₂	xileno	O	O	80%
Me	H	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	69%
Me	H	AcOH	AcOH	H	OAc	98%
Me	H	SeO ₂	dioxano	O	O	13%
Me	H	SeO ₂	clorobenceno	O	O	84%
Me	H	SeO ₂	xileno	O	O	53%
H	4-Me	Br ₂	CCl ₄	Br	Br	58%
H	5-Me	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	30%
H	5-Me	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	80%
H	6-Me	AcOH	AcOH	H	OAc	98%
H	7-Me	SeO ₂	dioxano	O	O	<10%
H	7-Me	SeO ₂	xileno	O	O	100%
CONEt ₂	H	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	70%
CONEt ₂	H	AcOH	AcOH	H	OAc	73%
CONEt ₂	H	SeO ₂	xileno	O	O	80%
H	7-CH ₂ OH	SeO ₂	xileno	O	O	50%
H	7-OMe	H ₂ SO ₄	H ₂ O	H	OH	80%
H	7-OMe	SeO ₂	clorobenceno	O	O	60%
Me	7-(p-anisol)	SeO ₂	clorobenceno	O	O	70%
Me	7-piperidimil	AcOH	AcOH	H	OAc	75%
Me	7-Br	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	6%
Me	7-SiMe ₃	Br ₂	CH ₂ Cl ₂	Br	Br	6%

¹¹ G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2719.

En un trabajo posterior se estudiaron las aperturas de los dienos **(35)** con los electrófilos, ácido sulfúrico diluido, ácido acético y dióxido de selenio en dioxano.³¹



Con el ácido sulfúrico diluido y el ácido acético glacial se obtienen los productos de apertura **(36a,b)** y **(37a,b)** con rendimientos aceptables.

A partir del compuesto **(35b)** con dióxido de selenio en dioxano se produce la cetona **(38b)** con muy bajo rendimiento (21%). En el caso de la triazolopiridina **(35a)** con dióxido de selenio, en el mismo disolvente solo se obtiene una mezcla polimérica que no pudo ser purificada.

3.1.1. Propuestas sobre mecanismos de apertura de triazolopiridinas

En la literatura existen dos alternativas mecanísticas descritas para la apertura de triazolopiridinas por reacción con electrófilos.

Jones propuso un mecanismo basado en un proceso iónico, que permite explicar tanto la sustitución electrófila en la posición C3, reacciones de nitración y/o formilación, como la apertura del anillo triazólico con pérdida de nitrógeno por reacción con otros electrófilos no alquilantes (Br₂, H₂SO₄, AcOH, SeO₂), dando lugar a piridinas sustituidas.²⁶

³¹ B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Arkivoc*, **2002**, v, 146.

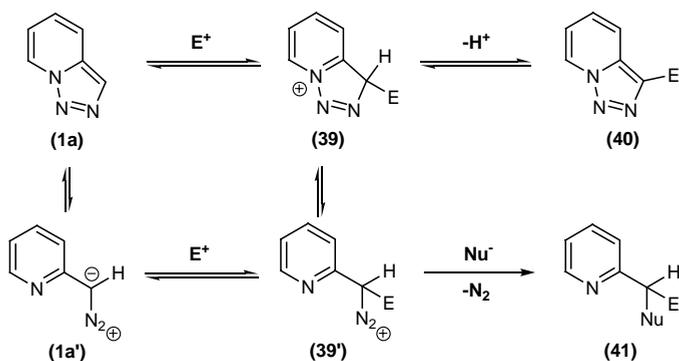
²⁶ G. Jones, D. R. Sliskovic, B. Foster, J. Rogers, A. K. Smith, M. Y. Wong, A. Yarham, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 78.

En el esquema siguiente se muestra como estos resultados pueden ser atribuidos al equilibrio isomérico entre **(1a** \rightleftharpoons **1a'**) o más bien al equilibrio del intermedio **(39** \rightleftharpoons **39'**) formado por el ataque electrófilico.

Sí el electrófilo (**E⁺**) es electrón atrayente (como el caso de los grupo formilo o nitro) el intermedio **(39')** tendrá una semivida más larga y la deprotonación de la forma cíclica **(39)** compite satisfactoriamente con la pérdida de nitrógeno produciendo la triazolopiridina 3-sustituida **(40)**.

Sí el electrófilo solo estabiliza débilmente al intermedio diazónico **(39')**, el ataque nucleofílico con pérdida de nitrógeno es el proceso más favorecido formándose la piridina monosustituida **(41)**.

MECANISMO DE APERTURA DE TRIAZOLOPIRIDINAS
PROCESO IÓNICO (JONES Y COLABORADORES)

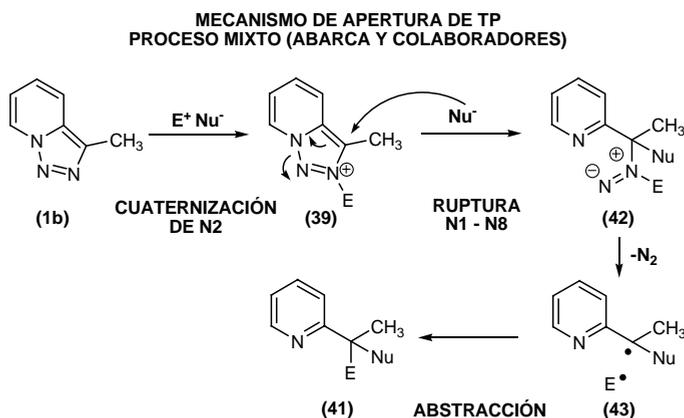


En 1998 se llevó a cabo un estudio mecanístico de la reacción de apertura del anillo de triazol y pérdida de **N₂** con 3-metiltriazolopiridina en presencia de agentes alquilantes y en diferentes disolventes.³² En todos los casos estudiados se obtuvo mezclas de numerosos productos cuya formación, según los autores, solo puede explicarse por la existencia de especies radicalarias intermedias, por lo que postularon un mecanismo de apertura mixto.

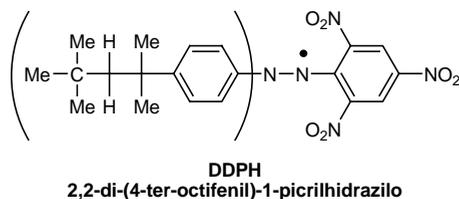
En primer lugar un proceso iónico que implica la cuaternización del **N₂**, seguido de la descomposición de la correspondiente sal por un ataque nucleofílico al carbono **C3**. Esto provoca la ruptura del enlace **N8-N1** y la formación de un intermedio 1,1-diazénico

³² B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, G. Rodrigo, J. Veciana, J. V. Gancedo, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9785.

(42), el cual pierde nitrógeno dando un radical (43). Este radical se puede estabilizar de diferentes formas por abstracción de un radical hidrógeno de distintas fuentes, desproporción, etc..., lo que explica la formación de los compuestos encontrados.



Para evidenciar la presencia de los radicales libres en el medio de reacción se recurrió al uso de DPPH (2,2-di-(4-ter-octifenil)-1-picrilhidrazilo), un radical estable cuya estructura se muestra a continuación.

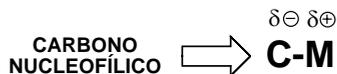


Cuando la descomposición de la sal se realiza en acetonitrilo como disolvente y en presencia de DPPH se observa un cambio de color de violeta (color característico del DPPH en disolución) a amarillo. El cambio de color indica la interacción entre el DPPH y los radicales libres en el medio de reacción. Así mismo, se captaron con nitrosobenceno, y se detectaron por RSE, diversos radicales que justificaron el camino propuesto.

3.2. REACCIONES DE LITIACIÓN

Se define un compuesto organometálico como aquel en el que existe un enlace directo carbono-metal (**C-M**), considerando metálicos aquellos elementos que poseen una electronegatividad inferior a la del carbono.

Dicho enlace se encuentra polarizado de manera que la densidad de carga negativa recae sobre el átomo de carbono.



La especial distribución electrónica del enlace **C-M** convierte a estas especies en bases fuertes y nucleófilos extremadamente útiles en síntesis orgánica.

Los reactivos organometálicos son compuestos muy versátiles. Su aplicación permite la formación de enlaces carbono-carbono, así como la funcionalización de compuestos por una gran variedad de sustituyentes.

La química de organometálicos comenzó a mediados del siglo XIX con la síntesis de dietilzinc por parte de Frankland.³³ A finales del siglo XIX Barbier sustituyó el zinc por magnesio en las reacciones con yoduros de alquilo.³⁴ Más tarde, Grignard profundizaría en el estudio de los reactivos haluros de alquilmagnesio.^{35,36} Los reactivos organolíticos fueron descubiertos por Schlenk y Holtz en 1917,³⁷ y más tarde desarrollados por Ziegler en 1930.³⁸ La mayor reactividad de los compuestos líticos los hace interesantes en reacciones a baja temperatura y su comportamiento como bases fuertes les confiere gran utilidad en reacciones de metalación.

En este último medio siglo y desde la revisión bibliográfica de Gilman y Morton en 1954,³⁹ la química de los compuestos organolíticos se ha desarrollado muy rápidamente, por una parte, por ser potencialmente reactivos con cualquier electrófilo (*no solo permite la formación de enlaces C-C sino también la introducción de grupos funcionales*), y por otra, por el elevado grado de regioselectividad que presenta su formación.

Monografías como las siguientes proporcionan una amplia información sobre reacciones de litiación incluyendo discusiones sobre su síntesis, estructura, así como sus mecanismos de reacción:

³³ E. Frankland, D. F. Duppa, *J. Chem. Soc.*, **1864**, 17, 31.

³⁴ P. Barbier, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **1899**, 128, 110.

³⁵ V. Grignard, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **1900**, 130, 1322.

³⁶ V. Grignard, *Compt. Rend. Acad. Sci.*, **1904**, 138, 1048.

³⁷ W. Schlenk, J. Holtz, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1917**, 50, 262

³⁸ K. Ziegler, H. Colonius, *Ann. Chem.*, **1930**, 135, 15.

³⁹ H. Gilman, J. W. Morton, *Organic Reactions*, **1954**, 8, 286.

B. J. Wakefield "The Chemistry of Organolithium Compounds"
Pergamon, Oxford, 1974.

H. W. Gschwend y H. R. Rodriguez, *Organic Reactions*,
John Wiley & Sons, 1979, 26, 1.

B. J. Wakefield "Organolithium Methods"
Acad. Press, London, 1988

J. Clayden "Organolithiums: Selectivity for Synthesis"
Tetrahedron Organic Chemistry Vol 23 Pergamon 2002.

Los distintos aspectos de las reacciones de litiación han sido también de numerosas revisiones, algunas recientes, como los trabajos de Snieckus y colaboradores en 1990 y 2004,^{40a,40b} de Yus y colaboradores,^{41a,41b} y más específicamente en el campo de la química heterocíclica, de Quéguiner y colaboradores.^{42a, 42b, 42c}

3.2.1. Preparación de compuestos organolíticos

Existen distintas formas para preparar derivados organolíticos:

PREPARACIÓN A PARTIR DE HALUROS DE ALQUILO

Por reacción con litio metálico:

El proceso se representa por la siguiente ecuación:



El orden de reactividad de los haluros orgánicos frente al Litio es RI > RBr > RCl, los fluoruros raramente reaccionan. Los cloruros son los precursores más adecuados debido

^{40a} V. Snieckus, *Chem. Rev.*, **1990**, 90, 879.

^{40b} M. C. Whisler, S. P. MacNeil, V. Snieckus, P. Beak, *Angew. Chem. International Ed.*, **2004**, 43, 17.

^{41a} R. Chinchilla; C. Najera, M. Yus, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 3139

^{41b} C. Najera, J. M. Sansano, M. Yus, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9255

^{42a} G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **1991**, 52, 187

^{42b} A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4489

^{42c} F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4059

a la susceptibilidad de yoduros y bromuros a sufrir acoplamiento tipo Wurtz. En el caso de la preparación de derivados alil o bencil-litio se produce acoplamiento incluso con el uso de derivados clorados.

Por intercambio halógeno-litio:

Procedimiento muy utilizado en la obtención de derivados organolíticos de alquenos y compuestos aromáticos por reacción con aril y alquencilhaluros.



El equilibrio se desplaza hacia la formación del derivado lítico con mayor capacidad para estabilizar la carga negativa. Es un procedimiento adecuado para la preparación de derivados aril-líticos a partir de los correspondientes haluros de arilo y *n*-BuLi. Sintéticamente funciona mejor con yoduros y bromuros sin dar buenos resultados para el caso de los cloruros. La reacción se produce de manera extremadamente rápida incluso en condiciones de muy baja temperatura (-100°C).

PREPARACIÓN POR METALACIÓN

Los términos metalación en general y litiación en particular se usan para describir reacciones en las que un átomo de hidrógeno es sustituido por un átomo de metal o de litio (intercambio hidrógeno-litio).



Probablemente es el método más versátil de preparación de compuestos organolíticos, y el que se utiliza de manera general en la funcionalización de triazolopiridinas. Es necesario que el hidrógeno a sustituir sea más ácido que el alcano que se forma en la reacción. Los organolíticos utilizados habitualmente son alquillitios comerciales.

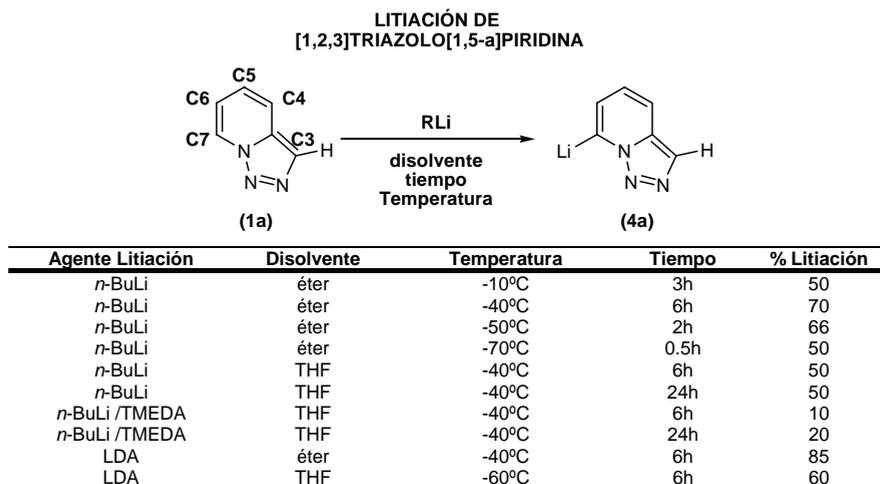
PREPARACIÓN POR TRANSMETALACIÓN

Procedimiento menos general pero interesante en situaciones específicas. Presenta la ventaja de proporcionar disoluciones de organolíticos libres de halógenos y cualquier tipo de sales. El proceso más conocido es el intercambio mercurio-litio:



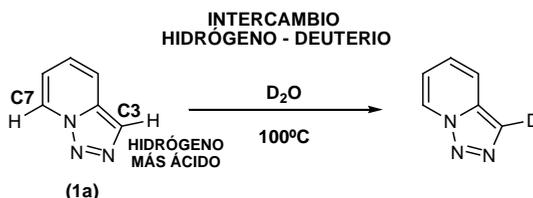
3.2.2. Reacciones de litiación en triazolopiridinas

Jones y Sliskovic en 1982¹⁰ fueron los primeros que realizaron litiaciones sobre la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) determinando la influencia del agente metalante, del disolvente, del tiempo de reacción y de la proporción de intercambio hidrógeno-litio.



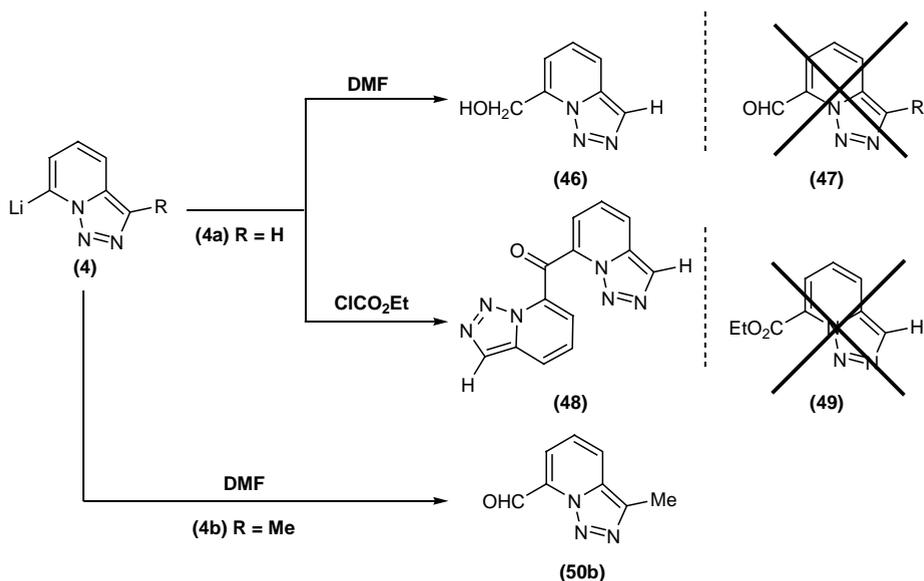
En todos los casos la triazolopiridina (**1a**) se litia regioselectivamente en la posición C7, dando lugar al derivado lítico (**4a**). Los mejores rendimientos se obtuvieron con LDA en éter a -40°C durante 6 horas.

La posición de litiación en la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) no corresponde al enlace C-H más ácido. Wentrup en 1978 mediante reacciones de intercambio con D₂O había demostrado que el protón de mayor acidez es el situado en la posición C3.⁴³ Calentando la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) en una solución de D₂O a una temperatura de 100°C se produce el intercambio H-D del hidrógeno en la posición C3. Este intercambio se ve fuertemente catalizado en presencia de NaOD (*catálisis básica*) pero no en presencia de D₂SO₄ (*catálisis ácida*).

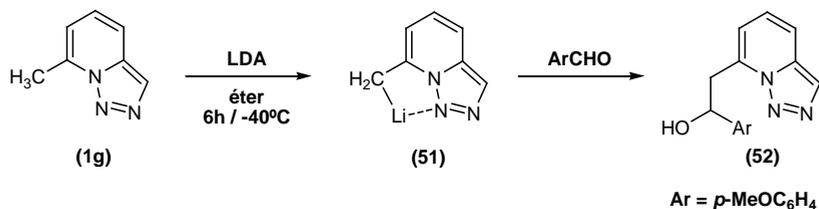


¹⁰ G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 967.

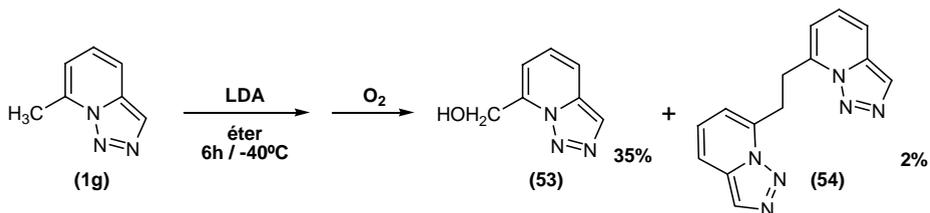
⁴³ C. Wentrup, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 1755.



La metalación de la 7-metiltriazolopiridina (**1g**) (Jones 1982) produce el intercambio H-Li sobre el grupo metilo, análogamente a lo que le sucede la 2-metilpiridina. El tratamiento del 7-litiometilderivado (**51**) con *p*-anisaldehído da lugar al alcohol correspondiente (**52**) con un 57% de rendimiento.



Sin embargo cuando la misma reacción de litiación transcurre en presencia de oxígeno se obtiene la 7-hidroxi-metiltriazolopiridina (**53**) con 35% de rendimiento junto con el compuesto dimérico 1,2-di[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridin-7-iletano (**54**) con un 2%.

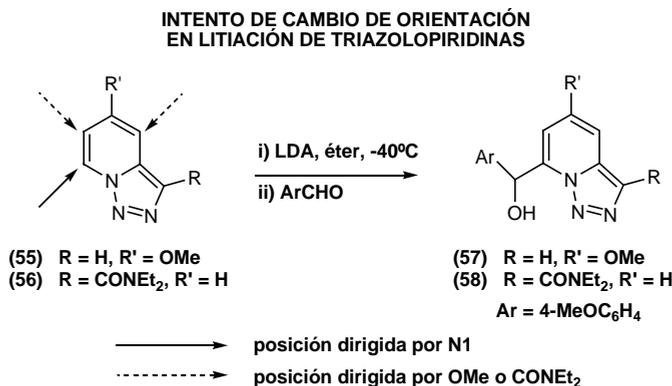


Una mejora importante en la litiación de las triazolopiridinas la encontró nuestro grupo de investigación en 1987, usando *n*-BuLi en tolueno a -40°C , observándose la metalación completa en 4 horas.^{46,47}

Se han llevado a cabo diversos estudios buscando cambiar la posición de litiación en triazolopiridinas introduciendo grupos directores utilizados en la metodología de ortometalaciones (DoM).

El primer estudio consistió en la introducción de grupos fuertemente orto directores,¹⁵ tales como el grupo metoxilo, en la posición C5 que podría orientar la litiación a la posición C4 ó C6 de la triazolopiridina (**55**) o el grupo carboxamida en la posición C3 que posibilitaría la metalación en la posición C4 del compuesto (**56**).

Estos estudios fueron infructuosos, las reacciones de litiación de los sustratos (**55**) y (**56**) con LDA en éter a -40°C , seguidas de tratamiento con *p*-anisaldehído genera las correspondientes triazolopiridinas sustituidas en la posición C7 (**57**) y (**58**). Estos resultados vuelven a estar justificados por el poder orientador del nitrógeno N1 a la posición "peri", más importante que el de los grupos metoxilo o carboxamida.



Con el mismo objetivo, Jones y colaboradores estudiaron el efecto del grupo nitrilo en la posición C3 de la 3-cianotriazolopiridina sobre la posición de litiación en una publicación de 1995.²⁰ El compuesto (**1m**) se trata con LDA / éter / -40°C y después con cloruro de

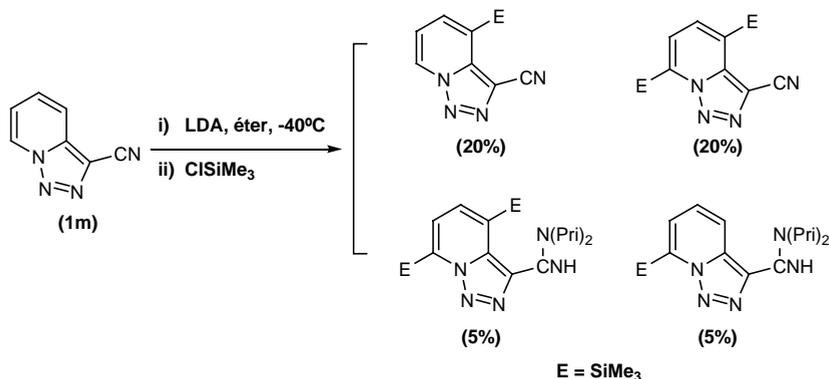
⁴⁶ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1865.

⁴⁷ B. Abarca, F. Mojarrad, G. Jones, C. Philips, N. G. Nadine, J. Wastling, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 3005.

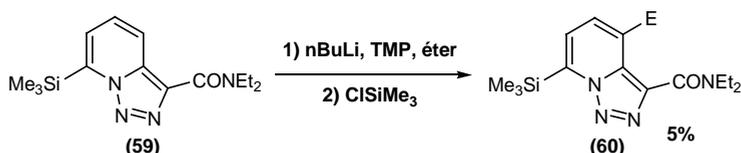
¹⁵ B. Abarca, D. J. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res. (S)* *144 (M)*, **1983**, 1341.

²⁰ G. Jones, D. J. Mouat, M. Pitman, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10969.

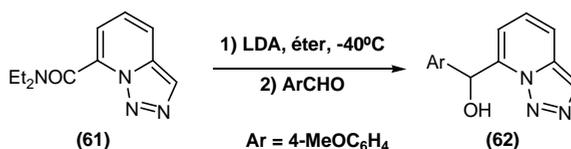
trimetilsililo obteniéndose una mezcla compleja de productos entre los que se pueden identificar algunos productos funcionalizados en posición C4, hay una orientación del grupo ciano a la litiación en posición C4 pero la complejidad de la reacción hace que no tenga utilidad sintética.



Cuando la posición C7 está bloqueada, el grupo dietilcarboxamida actúa como orientador tal como se observa en la reacción de litiación de 7-trimetilsilil-3-dietilcarbamoiltriazolopiridina (**59**) que da lugar al compuesto sustituido en la posición C4 (**60**) con muy bajo rendimiento (5%).²⁰



Por otra parte la metalación de 7-(N,N-dietilcarbamoil)-triazolopiridina (**61**) seguida de tratamiento con *p*-anisaldehído provoca el desplazamiento del grupo carboxamida en la posición C7 dando el compuesto (**62**).^{15,20}



²⁰ G. Jones, D. J. Mouat, M. Pitman, *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 10969.

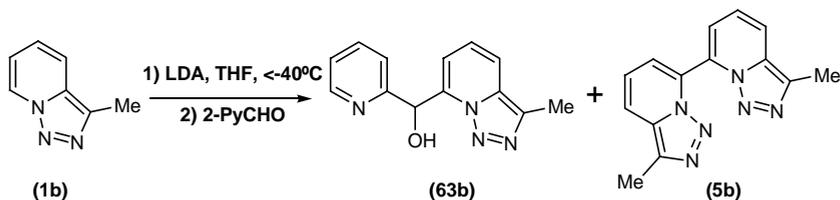
¹⁵ B. Abarca, D. J. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res. (S)* **144** (M), **1983**, 1341.

3.2.3. Reacciones de dimerización

Los compuestos heterocíclicos π -deficientes dan lugar, en determinadas condiciones de litación, a productos derivados de un proceso de dimerización, conocido también como proceso de acoplamiento inducido por agentes metalantes. Comportamiento que no se observa en heterociclos π -excedentes donde la reacción de litación transcurre con facilidad.

Esta clase de acoplamiento (*dimerización*) es conocido pero ha sido poco estudiado. Podemos encontrar algunos antecedentes bibliográficos referidos a la dimerización de piridinas.⁴⁸

La reacción de dimerización en [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridinas (**1**) fue descrita por primera vez por Abarca y Ballesteros en 1997, el dímero 7,7'-bi(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina) (**5b**) fue obtenido como subproducto en la litación de la 3-metiltriazolopiridina (**1b**) seguida de tratamiento con 2-piridilcarbaldehído.¹⁶

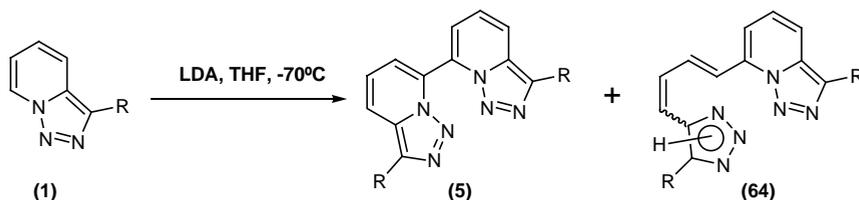


Dado el interés del producto secundario los mismos autores investigaron distintas condiciones de temperatura, tiempo y relación molar para obtenerlo con mayor rendimiento, y establecieron que las condiciones más favorables para la obtención de este dímero son disolvente THF seco, cantidades equimoleculares de triazolopiridina y LDA en atmósfera inerte a una temperatura de -70°C durante 9 horas y dejando posteriormente la mezcla a temperatura ambiente durante aproximadamente 48 horas.

En estas condiciones obtienen el dímero (**5b**) con un 50% de rendimiento junto con otro compuesto identificado como 1-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridin-7-il)-4-(5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-1,3-butadieno (**64b**) con un 25% de rendimiento.

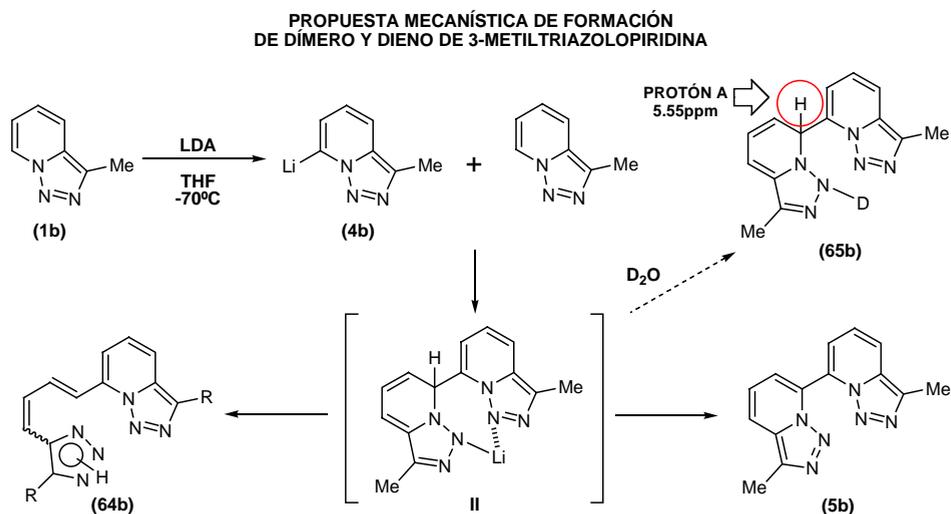
⁴⁸ A. J. Clarke, S. McNamara, O. Meth-Cohn, *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 2373.

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.



La formación del dímero y el dieno ha sido explicada por el mecanismo siguiente. La triazolopiridina (**1b**) se lítia regioselectivamente en C7 en las condiciones descritas (LDA / THF / -70°C). Una parte del producto de litiación reacciona con la triazolopiridina no litiada por la posición C7 (*esta posición esta favorecida para la $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ como veremos posteriormente*) formándose un intermedio aducto II, que ha podido captarse por RMN ^1H . La evolución de este intermedio por oxidación (o pérdida de hidruro) genera el dímero (**5b**) mientras que la apertura de II genera el dieno (**64b**).

Estudios posteriores han permitido determinar la estereoquímica de los dienos así como el mecanismo concreto de su formación.³¹



Ha sido descrita también la dimerización, y formación del correspondiente dieno, para las triazolopiridinas (**1a,c,e**) en condiciones similares. La presencia de estos dímeros es fácil de detectar experimentalmente ya que se trata de compuestos fluorescentes e impregnan un color amarillo muy llamativo a todo el material con el que entran en

³¹ B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Arkivoc*, **2002**, v, 146.

contacto. Se trata de productos sólidos, con un elevado punto de fusión, superior a 350°C, y escasamente solubles en disolventes orgánicos. Su manipulación no es sencilla, y son un inconveniente cuando aparecen como productos secundarios en las litaciones habituales de triazolopiridinas.

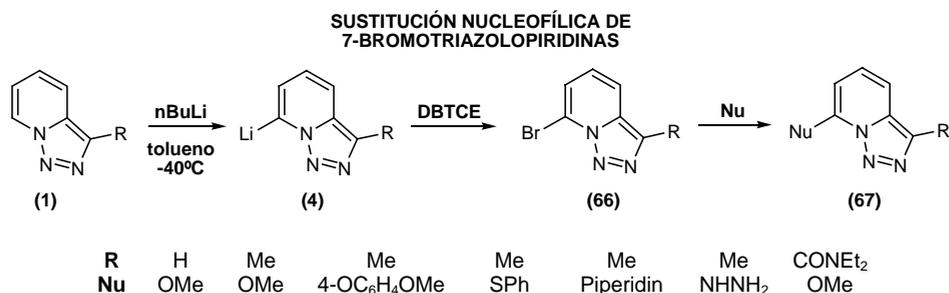
3.3. REACTIVIDAD FRENTE A NUCLEÓFILOS

Las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1a**), y sus derivados 3-sustituídos (**1b-e**) no reaccionan con nucleófilos de forma directa,² salvo en el caso de la reacción de dimerización vía litación.¹⁶

Es posible llevar a cabo sustituciones nucleofílicas sobre derivados halogenados de triazolopiridinas dependiendo de la posición funcionalizada. Se han descrito reacciones con nucleófilos a partir de 7-bromo y 5-bromotriazolopiridinas.

Los 7-bromoderivados pueden obtenerse fácilmente vía litación y posterior tratamiento con dibromotetracloroetano.^{46,47} Las 7-bromotriazolopiridinas (**66**) reaccionan con metóxido sódico, 4-metoxifenóxido sódico, o tioenóxido sódico en DMF a 90°C dando los correspondientes productos de S_NAr con altos rendimientos.

En solución etanólica a 80°C reaccionan con hidracina, o piperazina dando los derivados nitrogenados correspondientes con un rendimiento menor (~60%) mientras que no reaccionan con azida sódica ni con isocianato potásico.⁴⁶



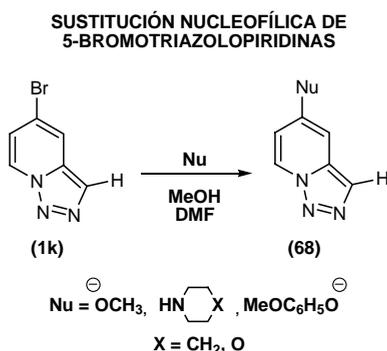
² G. Jones, D. R. Sliskovic, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1983**, 34, 79.

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.

⁴⁶ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1865.

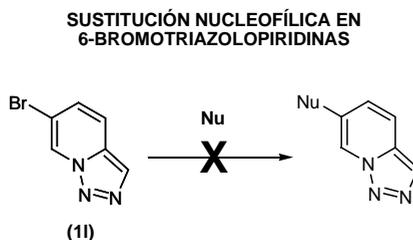
⁴⁷ B. Abarca, F. Mojarrad, G. Jones, C. Phillips, N. G. Nadine, J. Wastling, *Tetrahedron*, **1988**, 44, 3005.

Las 5-bromotriazolopiridinas (**1k**) también dan reacciones de sustitución nucleofílica con nucleófilos oxigenados o nitrogenados generando los 5-derivados correspondientes (**68**).¹⁶ Sin embargo, la secuencia sintética para la síntesis de 5-bromotriazolopiridinas es bastante más compleja, lo que convierte a esta vía en escasamente rentable.



Influye en la reactividad el halógeno empleado, y así la 5-clorotriazolopiridina es inerte a los mismos nucleófilos utilizados en las reacciones con el 5-bromoderivado.

Con 6-bromotriazolopiridina (**1l**) no se produce el ataque nucleofílico sobre la posición C6.¹⁶



3.4. PIRIDINAS Y BIPIRIDINAS DISUSTITUÍDAS A PARTIR DE TRIAZOLOPIRIDINAS

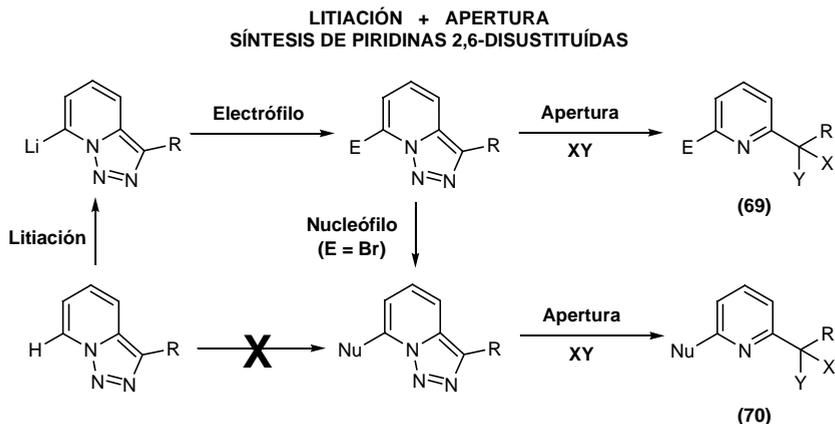
Como se ha comentado en la introducción, nuestro grupo de investigación en colaboración con el Dr. Jones desarrolló una metodología sintética para la síntesis de piridinas y biperidinas disustituídas partiendo de triazolopiridinas. La secuencia consiste en la combinación de las reacciones anteriormente expuestas de litación (*litiación + dimerización en el caso de biperidinas*) y apertura con electrófilos.

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.

Como se ha explicado, la litiación en las triazolopiridinas es regioselectiva en C7 y la reacción del litio derivado con electrófilos proporciona triazolopiridinas 7-sustituidas. Al hacer reaccionar posteriormente estos compuestos con electrófilos ($\text{H}_2\text{SO}_4 / \text{H}_2\text{O}$, AcOH , $\text{SeO}_2 / \text{dioxano}$) que producen la apertura del anillo triazol en las triazolopiridinas, se obtienen piridinas 2,6-disustituidas asimétricamente (**69**).^{10,44,49}

De esta forma pueden obtenerse alcoholes ($\text{X}=\text{OH}$, $\text{Y}=\text{H}$), acetatos ($\text{X}=\text{OAc}$, $\text{Y}=\text{H}$) o aldehídos o cetonas ($\text{X}=\text{Y}=\text{O}$) dependiendo del electrófilo utilizado en la segunda etapa.

Las 7-bromotriazolopiridinas dan reacciones de tipo $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ generando triazolopiridinas sustituidas en posición C7 por un grupo nucleófilo. La apertura del anillo de triazol en estos compuestos nos permite obtener piridinas 2,6-disustituidas asimétricamente con un radical nucleófilo (**70**).⁴⁷



Tras el descubrimiento de las reacciones de dimerización en triazolopiridinas se comenzaron a estudiar las aperturas de los dímeros utilizando los reactivos electrófilos habituales para estas reacciones (*ácido sulfúrico, ácido acético y dióxido de selenio*).

Empleando este procedimiento se sintetizaron 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas asimétricamente,¹² compuestos de gran importancia en química supramolecular. Esta nueva síntesis de bipiridinas ha sido recogida en una reciente revisión de Newkome y

¹⁰ G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1982**, 967.

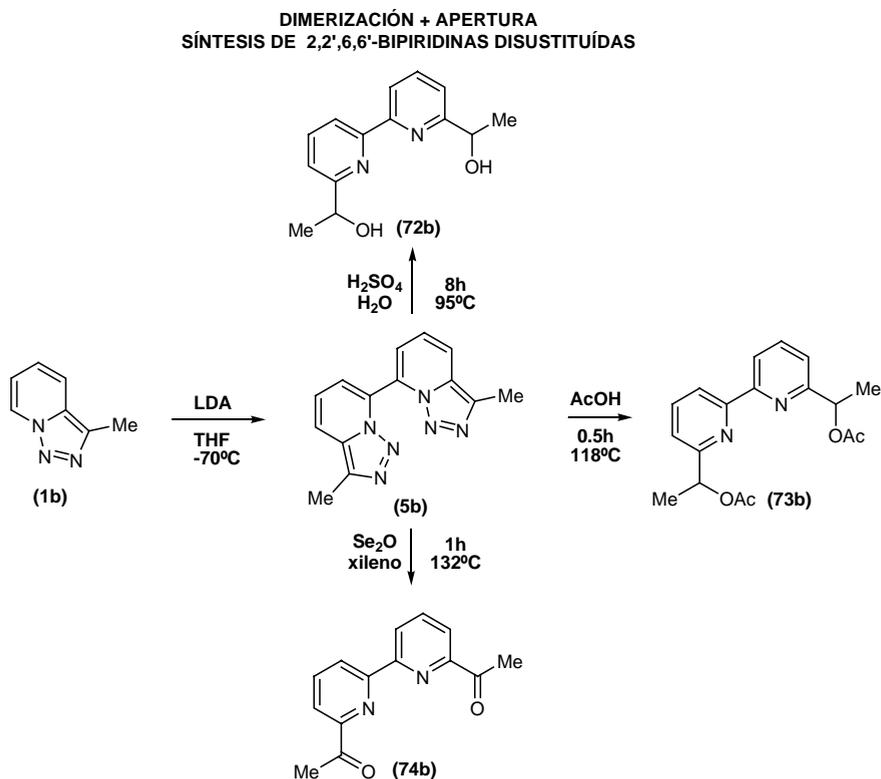
⁴⁴ G. Jones, D. R. Sliskovic, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 21, 4529.

⁴⁹ B. Abarca, R. Ballesteros, E. G. Aldaravi, G. Jones, *J. Chem. Res. (S)* **140 (M)**, **1984**, 1430.

⁴⁷ B. Abarca, F. Mojarrad, G. Jones, C. Philips, N. G. Nadine, J. Wastling, *Tetrahedron*, **1988**, **44**, 3005.

¹² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, **54**, 15287.

colaboradores.⁵⁰ Las aperturas realizadas sobre el dímero de 3-metiltriazolopiridina (**5b**) con diferentes electrófilos dieron lugar a biperidinas, como muestra el esquema.



3.5. LIGANDOS HELICATOS POTENCIALES A PARTIR DE TRIAZOLOPIRIDINAS

En la página siguiente se muestra una interesante aplicación práctica de la metodología de litación + apertura que consistió en la preparación del compuesto (**8**), una bicarbonilpiridilpiridina de gran interés en química supramolecular. Se trata de un ligando polinitrogenado con capacidad de formar helcatos por coordinación con distintos metales de transición, así como cluster con importantes propiedades magnéticas.⁵¹

La preparación del producto (**8**) está descrita por Abarca y colaboradores¹² según la secuencia sintética siguiente:

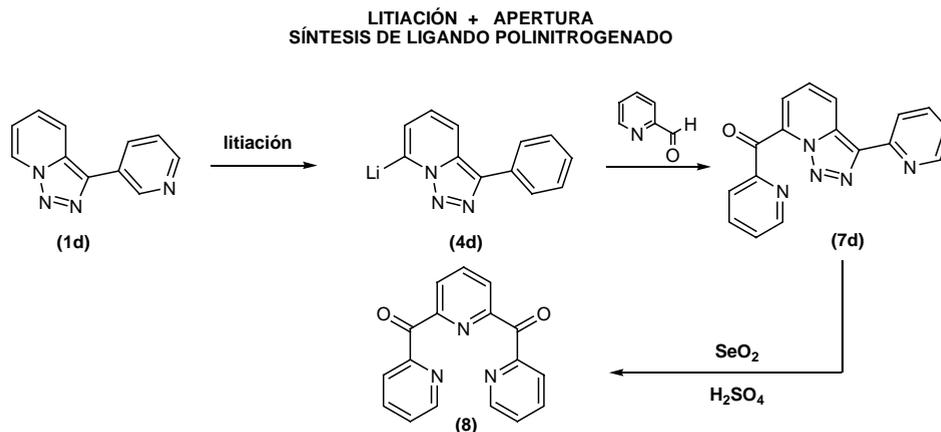
⁵⁰ G. R. Newkome, A. K. Patri, E. Hopder, U. S. Shubert, *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 235.

⁵¹ A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, J. P. Tuchagues, A. Terzis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 432

¹² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15287.

En primer lugar litiación de 3-(2-piridil)triazolopiridina (**1d**) y reacción con 2-piridilcarboxialhido dando lugar a la formación de la triazolopiridina (**7d**).

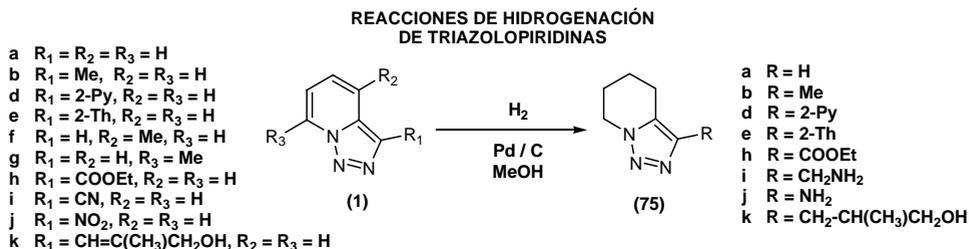
En segundo lugar apertura del anillo de triazol con dióxido de selenio utilizando ácido sulfúrico como disolvente obteniendo el ligando (**8**) con buen rendimiento.



3.6. REACCIONES DE HIDROGENACIÓN

Hay descrito un estudio interesante de hidrogenación catalítica de triazolopiridinas en el que se observa la influencia de los distintos grupos sustituyentes y de la posición de sustitución en el anillo de triazolopiridina.⁵²

Para llevar a cabo este estudio se escogieron condiciones estándar de reacción de hidrogenación catalítica: Pd/C como catalizador, metanol como disolvente, temperatura ambiente y presión atmosférica, obteniéndose los compuestos siguientes.



⁵² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12881.

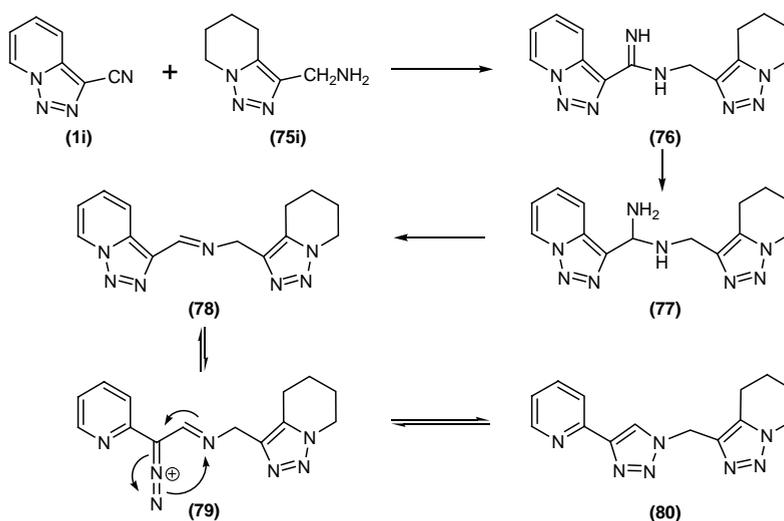
La [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) en las condiciones antes mencionadas, da lugar a la 4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**75a**) con excelente rendimiento.

Cuando la triazolopiridina posee un sustituyente metilo, la reacción de reducción depende fuertemente de la posición de sustitución. Con el metilo en el anillo de triazol, la 3-metiltriazolopiridina (**1b**), se hidrogena también en el anillo de piridina para dar lugar al tetrahydroderivado (**75b**). En cambio, cuando el metilo está en el anillo de piridina, compuestos (**1f**) y (**1g**), no se observó la formación de los productos hidrogenados y en ambos casos se recuperaron los productos de partida.

En el caso de la 3-(2-tienil)-triazolopiridina (**1e**) no se produjo reducción en las condiciones estándar y a pesar de aumentar el tiempo de reacción hasta 72 horas. Cuando se utilizó el doble de la cantidad de Pd/C, prolongando el tiempo de la reacción a 96 horas, se obtuvo el tetrahydro compuesto (**75e**) con bajo rendimiento.

Con grupos electrón atrayentes tales como el 2-piridil (**1d**), carboxilato de etilo (**1h**), o nitrilo (**1j**), como sustituyentes en C3 se observa una muy baja reactividad frente a la hidrogenación.

En el caso de la hidrogenación de la 3-cianotriazolopiridina (**1i**) junto con el producto 3-tetrahidrotriazolopiridilmetilamina (**75i**), se aisló otro producto que se identificó como el compuesto (**80**), cuya formación se justifica mediante el mecanismo siguiente.

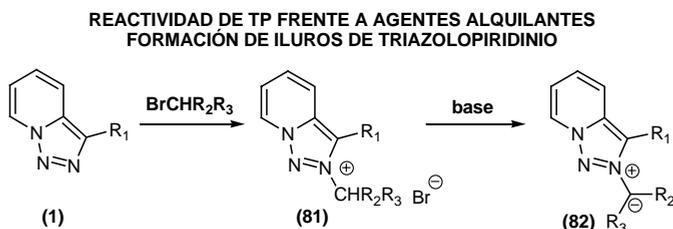


El proceso se inicia por la reducción de la 3-cianotriazolopiridina (**1i**) para generar la tetrahidotriazolopiridilmetilamina (**75i**). La amina (**75i**) ataca al grupo ciano de una molécula del sustrato de partida sin reducir para dar el derivado imínico (**76**) que, bajo las condiciones de hidrogenación sufre una reducción del enlace imínico produciendo el intermedio (**77**). Por pérdida de amoníaco se origina el intermedio (**78**), que puede estar en equilibrio con la forma abierta de la triazolopiridina (**79**). Por reestructuración electrónica de la forma abierta se obtiene finalmente el compuesto (**80**).

3.7. REACTIVIDAD FRENTE A ELECTRÓFILOS ALQUILANTES.

ILUROS DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINIO

Se ha estudiado la alquilación de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1**), utilizando diferentes agentes alquilantes.^{28,53} En todos los casos la posición de alquilación fue establecida por DIFNOE, siendo el N2 el nitrógeno que sufre la alquilación. Por tratamiento de estas sales con bases (carbonato potásico en acetonitrilo o la mezcla de carbonato potásico, trietilamina en tolueno) se generan *in situ* los correspondientes iluros de triazolopiridinio (**82**) de intenso color amarillo.



3.7.1. Reactividad frente a dipolarófilos

Inicialmente se llevó a cabo un estudio de la reactividad de iluros de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio (**82**) con ésteres acetilénicos y se observó que los resultados obtenidos dependían de las condiciones de reacción, fundamentalmente de la polaridad del disolvente y del éster acétilénico utilizado.

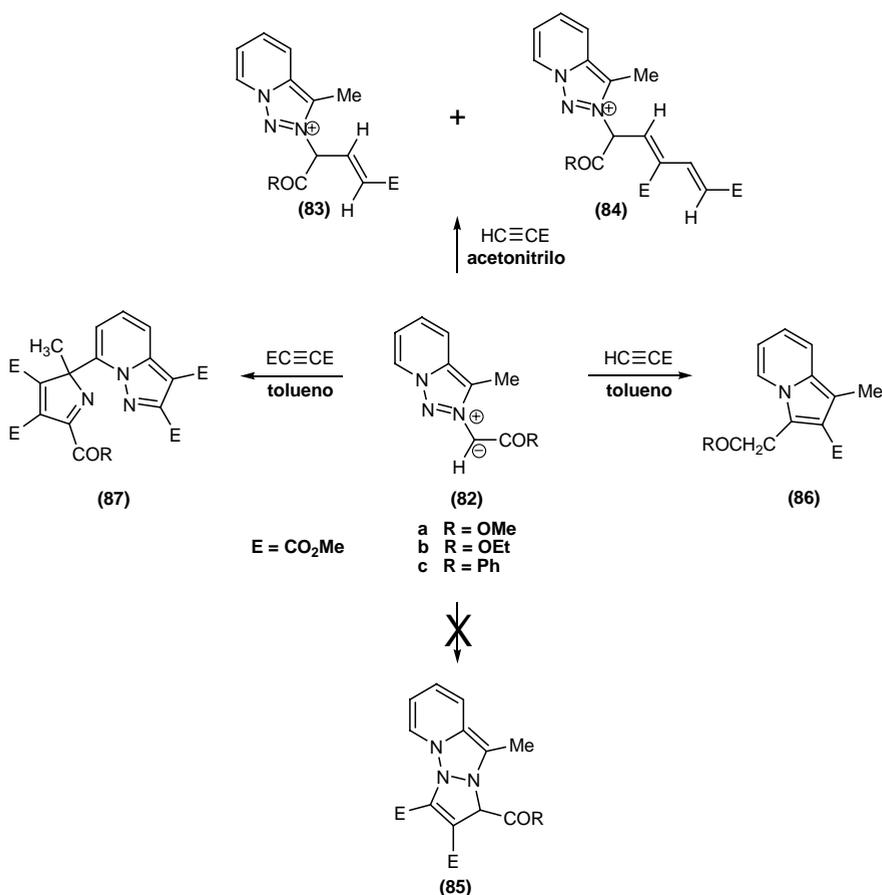
Cuando se utiliza acetonitrilo como disolvente la reacción de los iluros (**82a,b**) con propiolato de metilo da lugar, en cada caso, a dos productos diferentes identificados como los aductos 1:1 (**83**) y 1:2 (**84**).

²⁸ B. Abarca, A. Asensio, R. Ballesteros, J. Bosch, G. Jones, F. Mojarrad, M. R. Metni, C. Richardson, *J. Chem. Res. (S)* 9 (M), **1990**, 347.

⁵³ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, M. R. Mentí, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 5277.

Ambos aductos poseen una estructura de iluros, presentando intensa coloración roja o anaranjada según su estructura y un marcado solvatochromismo.⁵⁴ No se ha observado en ningún caso una adición 1,3-dipolar para dar un cicloaducto del tipo **(85)**.

Cuando se utiliza tolueno como disolvente, el curso de las reacciones de los iluros **(82a,b)** con estos ésteres acetilénicos es diferente, con propionato de metilo se obtienen las indolizinas **(86a,b)**, constituyendo un nuevo método de síntesis de este tipo de heterocícl. Sin embargo, con el dipolarófilo dimetilacetilen-dicarboxilato (DMAD) y tolueno como disolvente, los iluros **(82a,b)** dan lugar a pirazolo[1,5-a]piridinas **(87)** por adición de dos moléculas de DMAD y ruptura del enlace N2-N3, con lo que se produce la apertura del anillo de triazolopiridina.

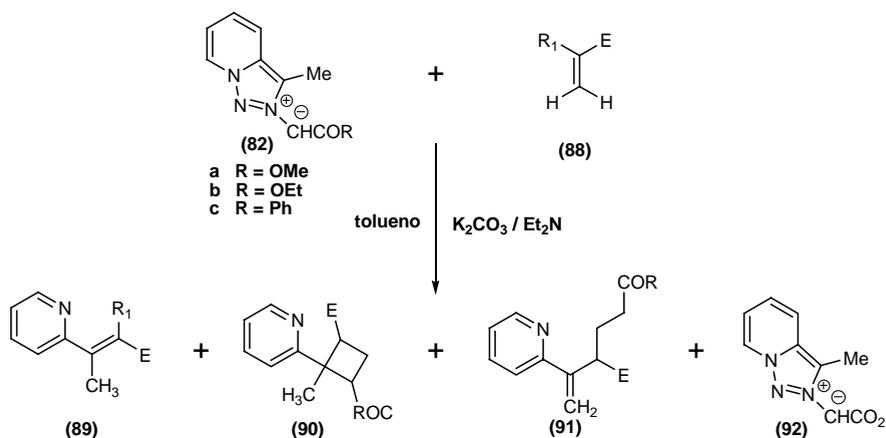


⁵⁴ Nadia Houari, *Tesis Doctoral*, 2000, Universidad de Valencia

⁵⁵ B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metni, G. Jones, *Heterocycles*, 1992, 33, 203.

La determinación de esta estructura se realizó por difracción de Rayos X. Se han propuesto dos mecanismos alternativos que explican la formación de estos compuestos.⁵⁶

La reacción de los iluros (**82a,b**) con diversos acrilatos (**88**) y tolueno como disolvente da lugar como productos más interesantes a los 3-(2-piridil)acrilatos (**89a,b**), 2-piridilciclobutanos (**90a,b**), piridilpent-1-eno (**91**) y el zwitterión (**92**).⁵⁵



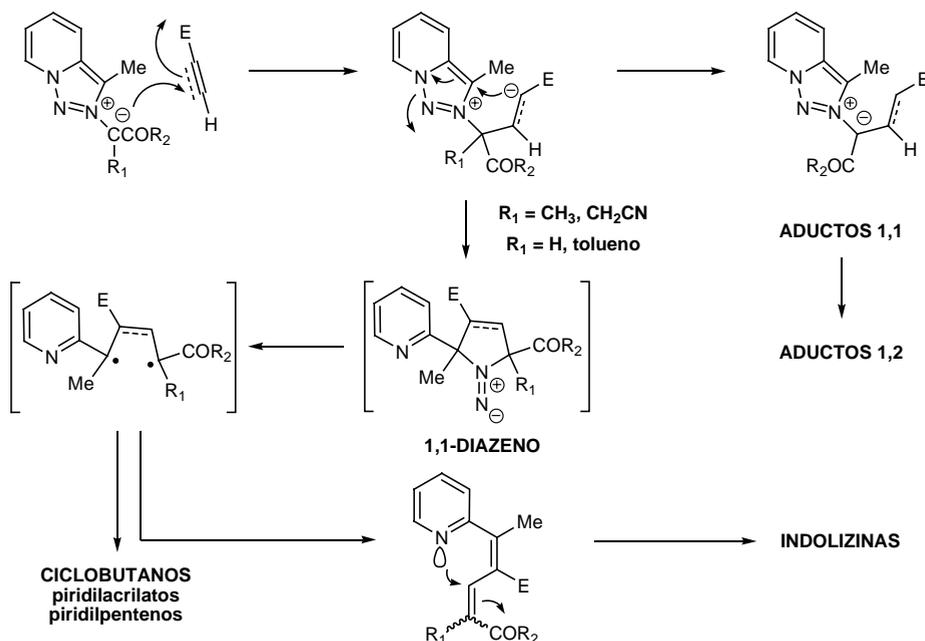
La formación de todos los compuestos descritos se puede explicar por un mecanismo común. Una reacción inicial de adición de tipo Michael del iluro al dipolarófilo.

Cuando el disolvente es polar se produce una migración de protón generando los aductos 1:1, que por adición de una segunda molécula de dipolarófilo genera los aductos 1:2.

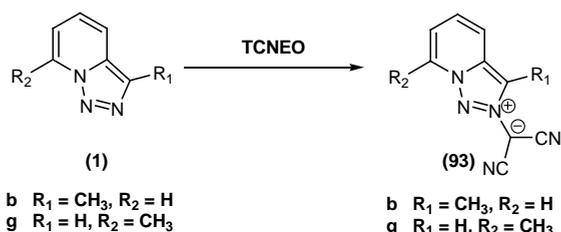
El cambio de disolvente de acetonitrilo a tolueno dificulta la migración de protón y en este caso se forma un intermedio con estructura de 1,1-diazeno que evoluciona perdiendo nitrógeno y generando un dirradical. La estabilización posterior de este, explica los diferentes resultados, como la formación de indolizinas, los ciclobutanos, etc.

⁵⁶ B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Mentí, D. J. Ando, M. B. Hurst-House, G. Jones, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 4977.

⁵⁵ B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metnı́, G. Jones, *Heterocycles*, **1992**, 33, 203.



Son conocidos también los iluros de 2-dicianometil-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio (**93b**) y 2-dicianometil-7-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio (**93g**),⁵⁷ compuestos fáciles de obtener por reacción de las triazolopiridinas (**1b,g**) correspondientes con óxido de tetracianoetileno según el método de Linn y colaboradores.^{58,59,60}



La reactividad de estos iluros frente a ésteres acetilénicos es diferente según el dipolarofilo elegido.⁵⁷ Así, el iluro (**93b**) reacciona con propiolato de metilo en acetonitrilo como disolvente para dar una mezcla de dos productos que fueron identificados como la indolizina (**94b**) y la (2,2,3)ciclazina (**95b**). Este último compuesto, procede de una interesante reacción de cicloadición [8+2] entre la indolizina (**94b**) y el propiolato de metilo, este tipo de reacciones había sido descrito con anterioridad en la literatura. La

⁵⁷ B. Abarca, R. Ballesteros, A. Muñoz, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10519.

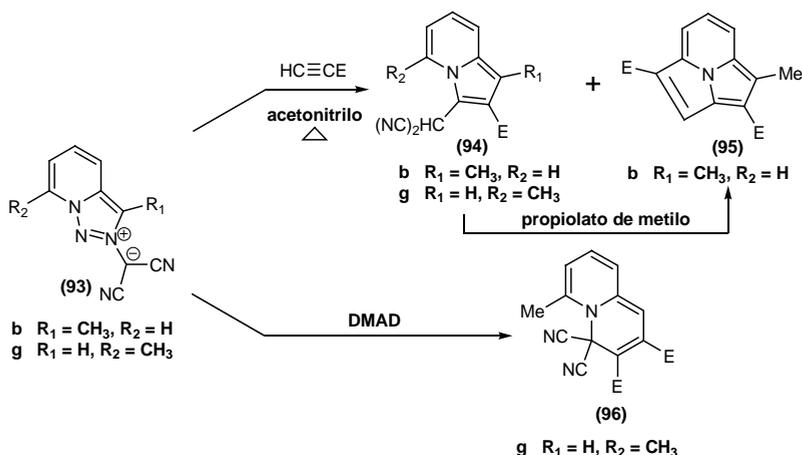
⁵⁸ W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2032.

⁵⁹ W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 87, 3651.

⁶⁰ W. J. Linn, E. Ciganek, *J. Org. Chem.*, **1969**, 34, 2146.

reacción del iluro **(93g)** con el propiolato de metilo en acetonitrilo como disolvente da lugar a un único producto identificado como la indolizina **(94g)**.⁵⁵

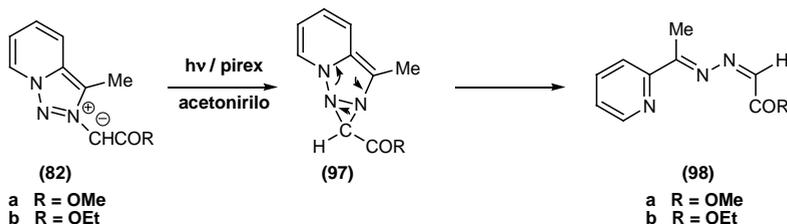
En cambio, la reacción del iluro de 2-dicianometil-7-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio **(93g)** con DMAD dio lugar a un producto identificado como 4H-4,4-dician-2,3-dimetoxycarbonil-6-metilquinolizina **(97g)** sugiriendo un comportamiento novedoso.⁵⁷



3.7.2. Fotoquímica de los iluros de triazolopiridinio

Está descrito un estudio de la fotoquímica de los iluros **(82a,b)**,⁶¹ en el que las irradiaciones se llevan a cabo en atmósfera de argón, mediante una lámpara de Hg de presión media y en tubos de pirex, formándose las azinas **(98a,b)**.

La formación de las azinas solo puede explicarse si se postula un cierre electrocíclico del iluro para dar lugar a una diaziridina fusionada **(97)** que se reordena espontáneamente.

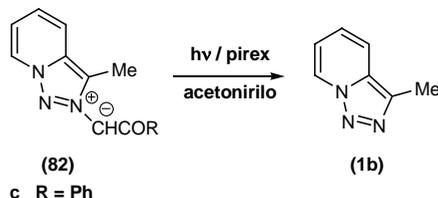


⁵⁵ B. Abarca, R. Ballesteros, M. R. Metnı́, G. Jones, *Heterocycles*, **1992**, 33, 203.

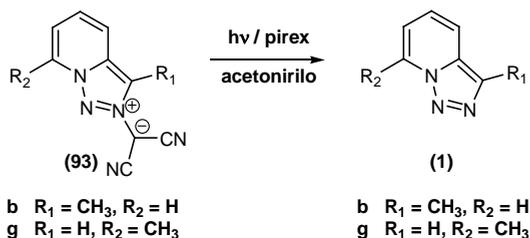
⁵⁷ B. Abarca, R. Ballesteros, A. Muńoz, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 10519.

⁶¹ B. Abarca, R. Ballesteros, N. Houari, *Arkivoc*, **2000**, 1, 282.

Cuando se irradia el iluro de 2-benzoilmetil-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio (**82c**) en las mismas condiciones los resultados son totalmente distintos a lo descrito anteriormente, obteniéndose la 3-metiltriazolopiridina (**1b**) como producto principal.



El comportamiento fotoquímico de los iluros de 2-dicianometil-3-metiltriazolopiridinio (**93a**) y 2-dicianometil-7-metiltriazolopiridinio (**93b**) fue similar al caso anterior cuando se irradiaron en tubos de pyrex a temperatura ambiente y en acetonitrilo destilado.

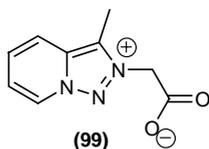


3.8. QUÍMICA DE COORDINACIÓN DE [1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS

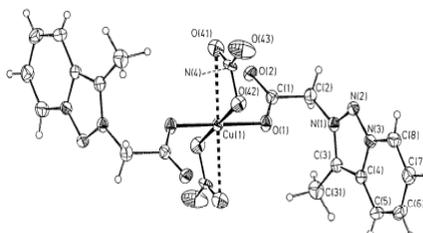
La aplicación de las triazolopiridinas como ligandos polinitrogenados ha sido escasamente estudiada, sin embargo los pocos ejemplos existentes muestran interesantes posibilidades de este sistema. Las triazolopiridinas son capaces de formar complejos con metales que pueden actuar como sensores fluorescentes, sensores electroquímicos o bien como materiales magnéticos. También están descritas triazolopiridinas con propiedades fluorescentes y con posibles aplicaciones en el ámbito de la química supramolecular.

En 1996 se estudió un complejo formado entre el acetato de 2-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio) (**99**) y Cu(II), con una fórmula molecular de $[\text{Cu}(\text{mtpa})_2(\text{NO}_3)_2]$, cuya estructura fue resuelta por difracción de Rayos X, mostrando un

cromóforo $\text{CuO}_2\text{O}'_2\text{O}''_2$ como un octaedro rómbico alargado sin la participación de los nitrógenos N1 en la formación del complejo.⁶²

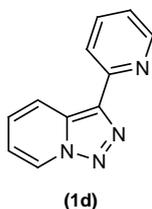


2-(3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinio)acetato

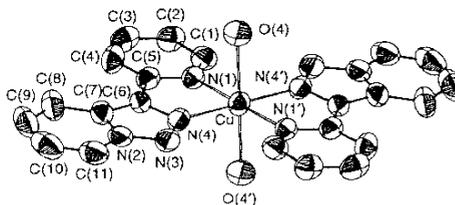


Bataglia y colaboradores, obtuvieron unos complejos de Cu(II) y Co(II) con la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**) como ligando, de estructura $[\text{ML}_2(\text{OH}_2)_2][\text{NO}_3]_2$ y describieron la estructura cristalina del complejo de Cu(II).¹³

Esta estructura del complejo de Cu responde a un cromóforo CuN_4O_2 donde la triazolopiridina actúa de manera semejante a la biperidina.



3-(2-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



Un complejo de este ligando con Ni(II) ha sido utilizado como indicador fluorescente de “screening” en trabajos de electroquímica combinatoria.⁶³

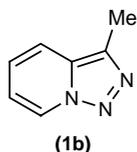
En 1999 Abarca y colaboradores describieron la formación de un complejo de Cu(II) con la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**).⁶⁴ Es un complejo verde esmeralda de fórmula $[\text{Cu}(\text{tp})_2(\text{ONO}_2)_2(\text{OH}_2)]$ cuya estructura cristalina mostró un octaedro distorsionado con un cromóforo $\text{CuN}_2\text{O}_2\text{O}'$ actuando los nitratos como grupos bidentados, e interaccionando el átomo de Cu con los N2 de la triazolopiridina.

⁶² J. García-Lozano, M. Sanaú, J. V. Folgado, E. Escrivà, S. García-Granda, B. Abarca, R. Ballesteros, *Polyhedron*, **1996**, 15, 3481.

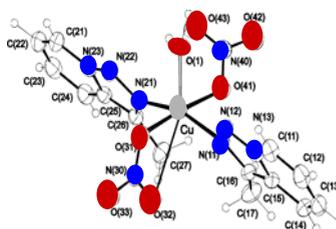
¹³ L. P. Bataglia, M. Carcelli, F. Ferraro, L. Mavilla, C. Pilizzi, G. Pilizzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2651.

⁶³ E. Reddington, A. Sapienza, B. Guran, R. Viswanathan, S. Sarangapani, E. S. Smotkin, T. E. Mallouk, *Science*, **1998**, 280, 1735.

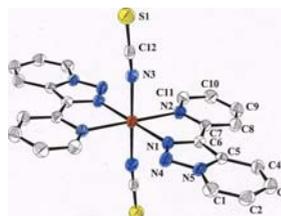
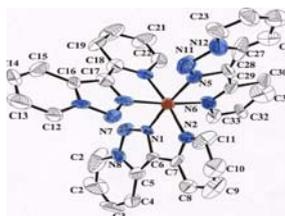
⁶⁴ R. Ballesteros, B. Abarca, A. Samadi, J. Server-Carrió, E. Escrivà, *Polyhedron*, **1999**, 18, 3129.



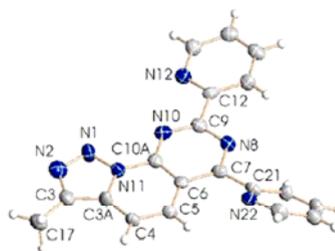
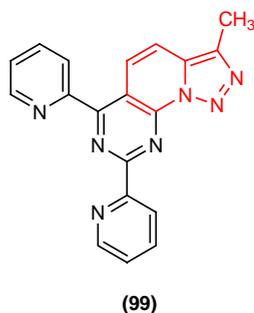
3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina



Se ha estudiado la formación de complejos de Fe(II) con la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) obteniendo diversos complejos $[\text{Fe}(\text{tzpy})_3(\text{BF}_4)_2]$, $[\text{Fe}(\text{tzpy})_2(\text{NCS})_2]$ y $[\text{Fe}(\text{tzpy})_2(\text{NCS})_2] \cdot \text{S}$ con $\text{S} = (2\text{CHCl}_3, \text{H}_2\text{O})$, cuyas estructuras se han resuelto por Rayos X⁶⁵, mostrando que poseen propiedades magnéticas interesantes como spin crossover (*capaces de dar transiciones de spin térmica y fotoquímicamente*).



Más reciente ha sido la obtención por nuestro grupo de investigación de un sensor basado en las propiedades fluorogénicas de un sistema terheteroarilo (**99**) en el cual está presente un núcleo de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina.⁶⁶



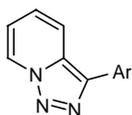
⁶⁵ V. Niel, A. B. Gaspar, M. C. Muñoz, B. Abarca, R. Ballesteros, J. A. Real, *Inorg. Chem.*, **2003**, *42*, 4782.

⁶⁶ B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, M. Chadlauoi, E. García-España, C. Ramírez de Arellano, *Arkivoc*, **2005**, *xiv*, 71.

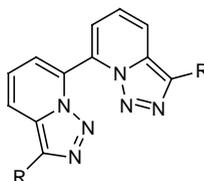
El estudio fotoquímico de la 3-metil-9-di(2-piridil)[1,2,3]triazolo[5',1',:6,1]pirido[3,2-d]pirimidina (**99**), lo ha revelado como sensor químico colorimétrico y fluorescente para iones metálicos y para detección de aniones.⁶⁷

Además de estos complejos, es conocido también que determinadas triazolopiridinas, especialmente aquellas que contienen un sustituyente de tipo arilo en la posición C3 (Ar= Ph, 2-Py, Th), así como los dímeros de triazolopiridina por la posición C7, poseen propiedades fluorescentes.⁶⁸ Estos compuestos poseen capacidad quelante, debido a la presencia de nitrógenos con pares electrónicos libres, y pueden constituir la base de nuevas arquitecturas supramoleculares con interesantes propiedades magnéticas.

**TRIAZOLOPIRIDINAS
3-ARILSUSTITUIDAS**

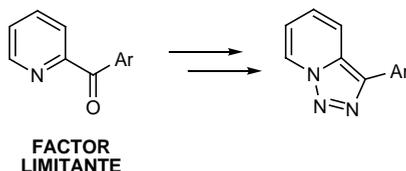


**DÍMEROS DE
TRIAZOLOPIRIDINA**



La preparación de los compuestos 3-arilsustituídos está descrita por el método de síntesis clásica de triazolopiridinas, a partir de distintas piridilcetonas como se recoge en el correspondiente apartado de estos antecedentes bibliográficos.

La obtención de nuevas 3-ariltriazolopiridinas por esta vía está supeditada, por tanto, a la existencia del reactivo comercial correspondiente o a la síntesis previa de la cetona precursora adecuada.



Hemos revisado los aspectos fundamentales de la química de las triazolopiridinas, y sus posibles aplicaciones en química de coordinación. A continuación pasamos a comentar el interés de los biheterociclos y sus principales métodos de síntesis, como paso previo a la exposición de nuestro trabajo de síntesis de biheterociclos de triazolopiridinas.

⁶⁷ B. Abarca, R. Aucejo, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, E. García-España, C. Ramirez de Arellano, *J. Org. Chem.*, * Remitido para su publicación

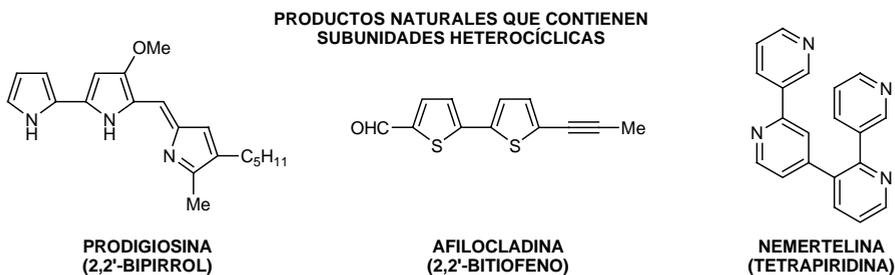
⁶⁸ Mimoun Chadlaoui, *Tesis Doctoral*, **2005**, Universidad de Valencia

II.B. INTERÉS DE LOS SISTEMAS BIHETEROCICLOS

1. INTRODUCCIÓN

Los sistemas biheterocíclicos (Het¹-Het²) y sus homólogos ter-, oligo- y poliheterociclos son una clase importante de compuestos orgánicos. Son estructuras formadas por la unión mediante un enlace directo de dos o más heterociclos.

Gran cantidad de productos naturales contienen biheterociclos aromáticos como subunidades estructurales, en la figura mostramos algunos ejemplos.



Uno de los usos más frecuentes de los biheterociclos es como ligandos quelantes en química de coordinación. Biheterociclos que poseen varios heteroátomos en el anillo aromático pueden llegar a actuar como ligandos bi- o polinucleados que combinen más de un centro metálico.

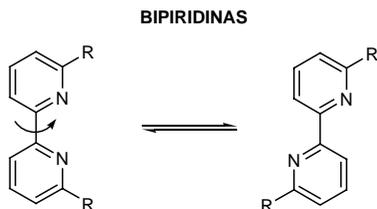
Distintos biheterociclos quelantes han sido empleados como subunidades aisladas a nivel molecular, o bien como macrociclos y criptandos, participando en la construcción de un amplio número de especies supramoleculares (helicatos, catenatos, rotaxanos y dendrímeros).

Por analogía estructural con las triazolopiridinas los sistemas biheterocíclicos que más interesan a nuestro grupo son aquellos que contienen unidades de piridina. Conviene recordar que las triazolopiridinas por reacciones de apertura del anillo de triazol y pérdida de N₂ se pueden considerar piridinas “protegidas”.

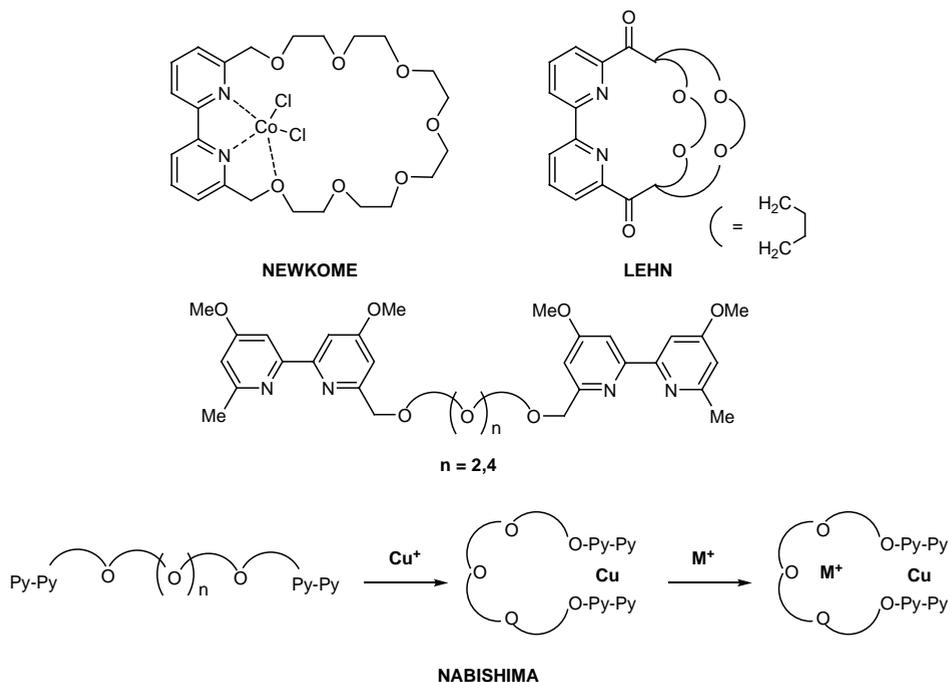
A continuación pasamos a exponer el interés de los biheterociclos de sistemas piridínicos, 2,2'-bipiridinas y oligopiridinas.

2. 2,2'-BIPIRIDINAS Y OLIGOPIRIDINAS

Son muchas las referencias sobre las 2,2'-bipiridinas que se pueden encontrar en la literatura química, siendo de resaltar el indudable interés de estas moléculas para formar complejos metálicos desde que fueron sintetizadas por Blaus en 1888.⁶⁹



Las 2,2'-bipiridinas-6,6'-disustituidas han sido ampliamente utilizadas como precursores en química supramolecular para la obtención de receptores moleculares. Ejemplos interesantes son los éteres corona obtenidos por Newkome,⁷⁰ Lehn,⁷¹ o Nabishima.⁷²



⁶⁹ F. Blau, *Chem. Ber.*, **1888**, *21*, 1077.

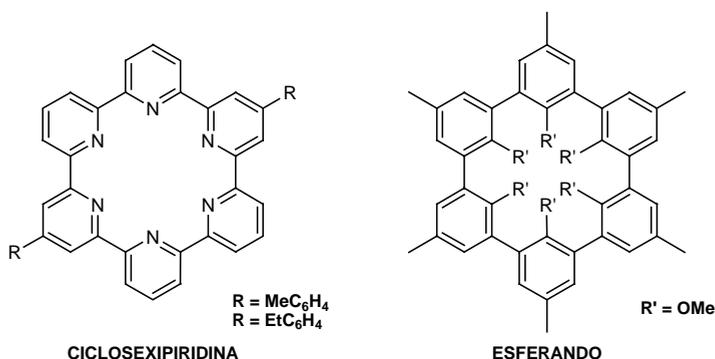
⁷⁰ G. R. Newkome, G. E. Keifer, D. K. Kochili, Y. J. Xia, F. R. Fronczek, G. R. Baker, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 5105.

⁷¹ B. Alpha, J. M. Lehn, G. Mathis, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1987**, *99*, 259.

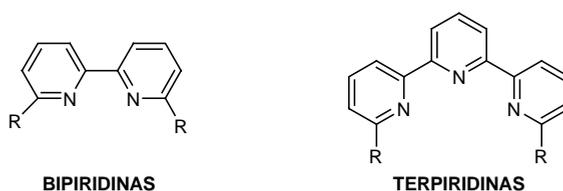
⁷² T. Nabishima, T. Inaba, N. Furukawa, T. Nosoya, Y. Yano, *Inorg. Chem.*, **1993**, *32*, 1407.

Estos compuestos macrocíclicos poseen una gran capacidad de reconocimiento molecular como consecuencia de la auto-organización y las características cooperativas de las unidades de bipyridina.

El diseño de oligopiridinas y compuestos relacionados ha sido objeto de intensa investigación. Los estudios en síntesis de bipyridinas han permitido el acceso a numerosas oligopiridinas como por ejemplo, la ciclosexipiridina, cuya estructura es análoga a los esferandos, y contrariamente a estos últimos, la movilidad conformacional en la ciclosexipiridina le permite una reorganización para alojar en su cavidad metales alcalinos de distintos tamaño.⁷³



Las subunidades 2,2'-bipyridina-6,6'-disustituidas, las [2,2';6',2'']-terpiridina-6,6''-disustituidas, y otras oligo-piridinas, son sistemas estudiados para la preparación de estructuras supramoleculares.⁷⁴



Es bien conocido, que las bipyridinas, terpiridinas y oligopiridinas interaccionan con algunos metales de transición de forma bien definida adoptando espontáneamente una disposición de doble hélice imitando a los ácidos nucleicos.⁷⁵

⁷³ J. L. Toner, *Tetrahedron Lett.*, **1983**, 24, 2707.

⁷⁴ J. M. Lehn, "Supramolecular Chemistry Concepts and Perspectives", VCH, **1995**, 262

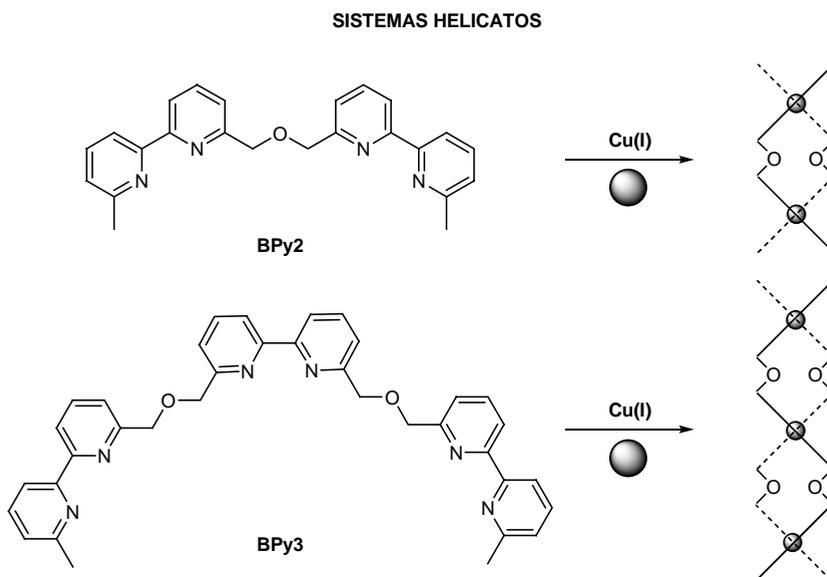
⁷⁵ C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2005.

Lehn y colaboradores,^{76,77} estudiaron la complejación de una serie de oligopiridinas conteniendo de dos hasta cinco unidades de bipyridinas con Cu(I) encontrándose dobles hélices con arquitecturas fascinantes. Estos complejos se conocen con el nombre de helicatos.

El término helicato fue introducido en la literatura de la química supramolecular por J. M. Lehn en 1987, para designar un nuevo tipo de complejos que formaban doble-hélice gracias a la coordinación de los iones metálicos con determinados ligandos polipiridínicos.

Un helicato es un complejo helicoidal discreto constituido por una o más cadenas covalentes rodeando y coordinadas a una serie de iones metálicos, que definen el eje de la hélice.

Los helicatos se pueden dividir según el número de cadenas que contiene la hélice. Se conocen con una, dos, tres y cuatro cadenas. Las cadenas pueden ser iguales o diferentes, si cada cadena sólo contiene un tipo de grupos enlazantes se llama homotópica y si contiene más de uno se llama heterotópica.

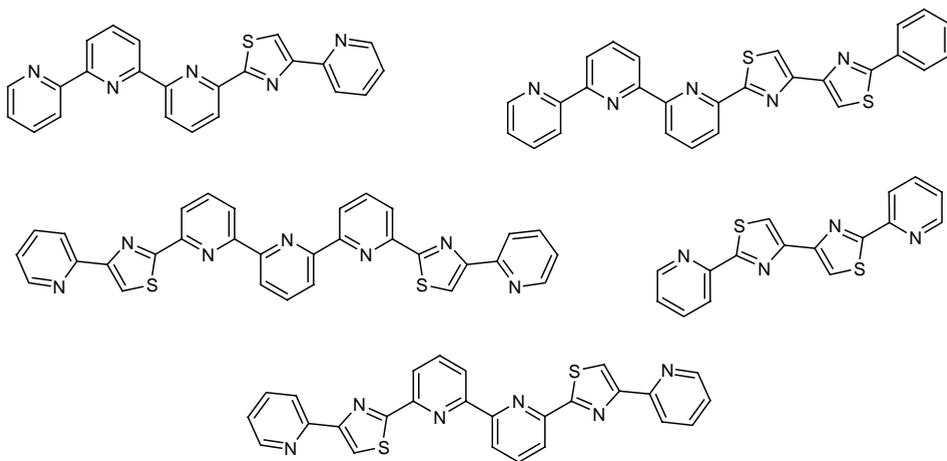


⁷⁶ J. M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **1987**, *84*, 2565.

⁷⁷ J. M. Lehn, A. Rigault, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1095.

Recientemente Rice y colaboradores,^{78,79} han publicado la síntesis y la química de coordinación de una serie de ligandos heterotópicos polidentados N-dadores, basados en una mezcla de anillos dadores de piridina y tiazol, sintetizados a partir de 2,2':6',2''-terpiridina, obteniendo diferentes estructuras de complejos dinucleares y trinucleares de doble helicatos con iones de metales de transición.

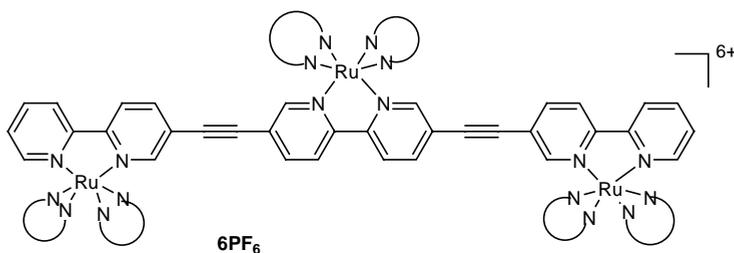
LIGANDOS POLIDENTADOS
RICE Y COLABORADORES



Ziessel y colaboradores han estudiado las oligopiridinas buscando complejos capaces de presentar procesos de transferencia electrónica que pudieran tener aplicaciones en la ciencia de los materiales moleculares.

Así el complejo trinuclear de rutenio ha mostrado importantes propiedades fotofísicas^{80,81}.

COMPLEJOS RUTENIO-OLIGOPIRIDINAS
ZIESEL Y COLABORADORES



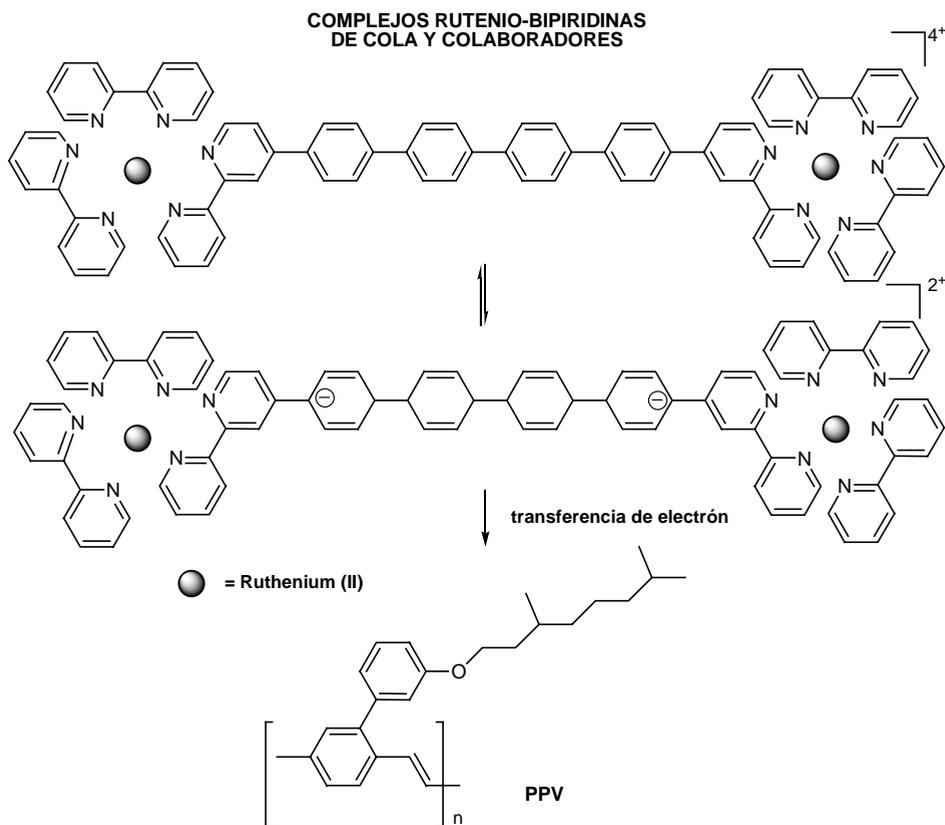
⁷⁸ G. R. Rice, S. Wörl, J. C. Jeffery, R. L. Paul, M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **2001**, 550.

⁷⁹ G. R. Rice, C. J. Baylies, H. J. Clayton, J. C. Jeffery, R. L. Paul, M. D. Ward, *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, 351, 207.

⁸⁰ F. M. Romero, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, 35, 9203.

⁸¹ R. Ziessel, J. Suffert, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 2011.

Recientemente, De Cola ha descrito un ingenio electroluminiscente,⁸² basado en un complejo dinuclear de rutenio usando bipyridinas como ligandos y soportando en un polímero de PPV que permite el cambio de color de rojo a verde en función del voltaje aplicado.



Este mismo grupo ya había descrito un sistema basado en un complejo de cobre y una 4,4'-dimetil-6,6'-difeníl-2,2'-bipyridina que presentaba interesantes propiedades fotofísicas, electroquímicas y electrocromáticas (rojo-verde).⁸³

En el campo de la recientemente llamada nanociencia, ciertas oligopiridinas como las descritas por Fujita son capaces de autoorganizarse en presencia de Pd (II) generando estructuras que pueden considerarse como nanotubos,⁸⁴ de gran importancia para la

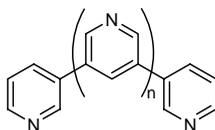
⁸² S. Welter, K. Brunner, J. W. Hofstra, L. D. Cola, *Nature*, **2003**, 421, 54.

⁸³ R. M. Williams, L. D. Cola, F. Hartl, J. J. Lagref, J. M. Planeix, A. D. Cian, M. W. Hosseini, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 230, 253.

⁸⁴ M. Aoyagi, S. Tashiro, M. Tominaga, K. Biradha, M. Fujita, *Chem. Commun.*, **2002**, 2036.

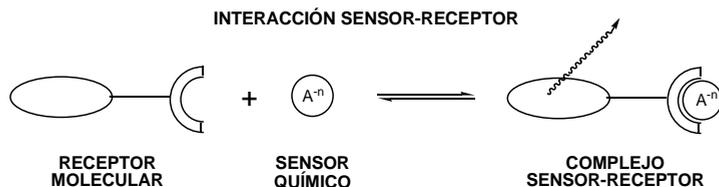
creación de canales moleculares presuntamente útiles en el transporte selectivo de iones y moléculas.

**OLIGOPIRIDINAS
FUJITA Y COLABORADORES**



Otra aplicación de bipyridinas, terpiridinas y en general oligopiridinas es la capacidad de formar cristales líquidos por interacción con metales (Pd, Ru, Re, Cu(I), Ag(I)) y con enlaces puentes de hidrogeno, generando estructuras con importantes aplicaciones tecnológicas.⁸⁵

Entre las aplicaciones más interesantes de los ligandos nitrogenados de naturaleza piridínica se encuentran los sensores químicos. Se entiende por sensor químico molecular a la unión de una molécula (receptor) con otra agrupación química de tal forma que se traduzca en una señal macroscópica medible. Habitualmente las propiedades químicas medibles son: cambio de color (sensores cromogénicos), cambio en la fluorescencia (sensores fluorogénicos) o cambio electroquímico (sensores electroquímicos).

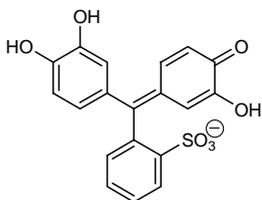


En los últimos años se ha dedicado mucho esfuerzo experimental al desarrollo de sensores ópticos capaces de supervisar rastro de cantidades de analito. La capacidad coordinante de los ligandos polinitrogenados (bipiridina, terpiridinas, oligopiridinas) ha hecho que estos sistemas sean excelentes sensores de cationes debido a los cambios cromáticos que se producen al coordinar con unos metales u otros. Incluso en la determinación de aniones se han empleado ingeniosos sistemas como el descrito por Anslyn y colaboradores donde un compuesto formado por violeta de pirocatecol y una terpiridina compleja interactúan con Zn para dar lugar a un complejo coloreado. La

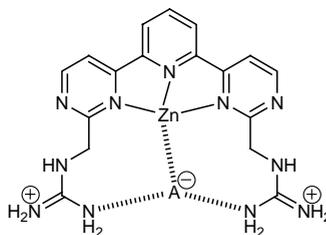
⁸⁵ C. Tschierske, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 2454.

interacción de esta especie con diferentes aniones genera cambios cromáticos que permiten su identificación.

ANSLYN Y COLABORADORES



VIOLETA DE PIROCATECOL



TERPIRIDINA COMPLEJA

Estos antecedentes hacen pensar que los ligandos relacionados con oligopiridinas con grupos espaciadores son interesantes como helicates potenciales y como sensores.

Después de realizar una aproximación a la importancia y el interés de los biheterociclos, pasamos a comentar las metodologías para la síntesis de estos compuestos más aplicadas en la actualidad, las reacciones de acoplamiento.

3. SÍNTESIS DE BIARILOS. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO CATALIZADAS POR METALES DE TRANSICIÓN

Las reacciones de acoplamiento se han convertido en los últimos años en una importante metodología de síntesis, permitiendo la formación de enlaces C-C y C-heteroátomo por un procedimiento relativamente sencillo. Se trata de un tipo de reacciones catalíticas que siguen un mecanismo cíclico en el que participan tres especies reactivas:

1. Compuestos organometálicos
2. Electrófilos orgánicos (haluros o triflatos)
3. Catalizadores (metales de transición)

Reciben distintas denominaciones generalmente en función del compuesto organometálico utilizado.



Las condiciones de reacción son muy variables en función de los diferentes substratos electrofílicos y organometálicos, una vez optimizadas estas metodologías proporcionan unos resultados excelentes dando lugar a multitud de compuestos interesantes.

Existen publicadas varias revisiones dedicadas a metalación y acoplamientos y sus aplicaciones en química orgánica general y más específicamente en química heterocíclica. El trabajo de Stanforth⁸⁶ en *Tetrahedron* 1998 recoge numerosos ejemplos sobre las principales metodologías de acoplamiento. Más actuales son las revisiones realizadas por Lemaire y colaboradores⁸⁷ en el 2002, y por Yus y colaboradores,⁸⁸ en el 2004, ambas en *Chemical Reviews*

⁸⁶ S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263.

⁸⁷ J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 1359.

⁸⁸ R. Chinchilla, C. Nájera, M. Yus, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 2667-2722.

Entre la bibliografía consultada hemos encontrado también varias monografías interesantes:

"Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions" publicado por Diedrich, Stang y Eds en la editorial Wiley-VCH en 1998.

"Handbook of Palladium-catalyzed Organic Reactions" publicado por Malleron, Fiaud y Legros en la Academic Press 1997.

"Perspectives in Organopalladium Chemistry for the 21st Century" publicado por Tsuji en Eslveier 1999.

REACCIONES DE ACOPLAMIENTO EN SÍNTESIS DE BIARILOS

La síntesis de compuestos biarilos es uno de los objetivos prioritarios en química orgánica moderna. Las reacciones de acoplamiento se conocen desde finales de los años 60 y han proporcionado una metodología sencilla para la síntesis de biarilos. A lo largo de este periodo, han ido surgiendo distintas alternativas en función de las disponibilidad de nuevos reactivos organometálicos.

En 1972 Kumada-Tamao^{89a} y Corriu^{89b} informaron independientemente de que la reacción de compuestos organomagnesianos con alqueniil o aril haluros podía ser catalizada con la utilización de complejos de Niquel (II).

Kochi en 1971 descubrió la eficacia de catalizadores de hierro (III) para el acoplamiento de reactivos de Grignard con determinados haloalquenos.⁹⁰

La primera reacción de acoplamiento catalizada por paladio con reactivos de Grignard fue planteada por Murahashi en 1975.⁹¹ La validez del paladio como catalizador había sido ampliamente demostrada por Negishi⁹² con reactivos organometálicos de aluminio, zinc y zirconio.

^{89a} K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374.

^{89b} R. J. P. Corriu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 144.

⁹⁰ J. K. Kochi, M. Tamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93*, 1487.

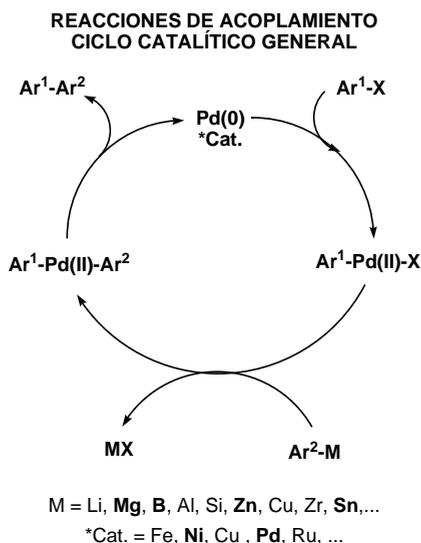
⁹¹ M. Yamamura, I. Moritani, S. Murahashi, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, *91*, C39.

⁹² E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1976**, 596.

Posteriormente a estos descubrimientos varios autores constataron la utilidad de otros muchos reactivos organometálicos como nucleófilos para reacciones de acoplamiento cruzado, por ejemplo, Murahashi con organolíticos, Migita y Stille con organoestannanos, Hiyama con reactivos de organosilicio y Suzuki con derivados organoborados.⁹³

Los métodos de acoplamiento catalizados por metales (paladio principalmente, níquel, etc) más frecuentes en síntesis de biarilos son las reacciones de Kharasch (Kumada), Negishi, Stille y Suzuki. Todos ellos siguen un mecanismo cíclico general de tres pasos:

1. Adición oxidativa del electrófilo ($\text{Ar}^1\text{-X}$) al catalizador generando el intermedio $[\text{Ar}^1[\text{Pd}]\text{X}]$.
2. Transmetalación entre $[\text{Ar}^1[\text{Pd}]\text{X}]$ y el compuesto organometálico ($\text{Ar}^2\text{-M}$) para dar la especie de paladio disustituído $\text{Ar}^1\text{-}[\text{Pd}]\text{-Ar}^2$
3. Eliminación reductiva de la especie paladio-disustituída liberando el producto de acoplamiento $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$ y recuperándose el catalizador $\text{Pd}(0)$ que se incorpora de nuevo al ciclo.



⁹³ A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.

La adición oxidativa es a menudo el factor limitante del ciclo catalítico. La reactividad relativa de los distintos haluros decrece según el orden $I > Br > Cl$.

Los haluros de arilo activados por la proximidad de grupos electrónattractores presentan mayor reactividad. Podemos encontrar ejemplos de acoplamiento cruzado con cloruros de arilo sustituidos con grupos electrónattractores, mientras que la presencia de grupos electrónadores inhibe la reacción.

Existe variedad de catalizadores de paladio(0), o precursores, mucho de ellos comerciales. El catalizador más ampliamente utilizado es el $Pd(PPh_3)_4$, aunque la elección está condicionada por los requerimientos específicos de los compuestos que participan en el acoplamiento.

A continuación presentamos una revisión de las principales técnicas de acoplamiento de forma general y la reacción de Suzuki en particular (ejemplos extraídos de la revisión de Stanforth). Posteriormente se incide en los antecedentes relativos a piridinas, sistemas heterocíclicos que poseen mayores analogías con nuestro sustrato de estudio triazolopiridina.

3.1. ACOPLAMIENTO DE KHARASCH / KUMADA

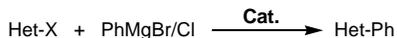
La reacción de Kharasch surge como método de síntesis de biarilos a mediados de los años 70. En esta reacción un reactivo de Grignard (Ar^2MgX) se hace reaccionar con un haluro (Ar^1X) en presencia del catalizador adecuado para dar el producto de acoplamiento (Ar^1-Ar^2).

Su principal ventaja es la gran cantidad de reactivos de Grignard accesibles bien comercialmente, o bien por síntesis relativamente sencilla a partir de los correspondientes haluros.

El acoplamiento de Kharasch puede realizarse sin necesidad de calentamiento, a temperatura ambiente o inferior, pero presenta un problema de intolerancia a determinados grupos. La naturaleza polar del reactivo de Grignard impide que se pueda llevar a cabo el acoplamiento con estructuras con grupos tipo aldehído, cetona, éster o nitro.

En la tabla se recogen algunos ejemplos de fenilación de compuestos heterocíclicos realizados por medio de acoplamientos con bromuros de fenilmagnesio.⁸⁶

**ACOPLAMIENTO DE KHARASCH
SÍNTESIS DE FENILHETEROCÍCOS**



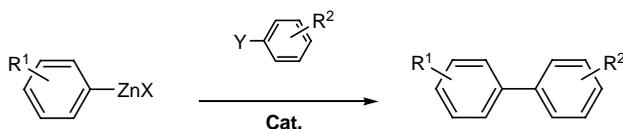
Acoplamiento de Kharasch. Fenilación de Heterocílicos.

Ent.	Het.	X	Cat.	Rdt.
1		Br	Ni(dppp)Cl ₂	98%
2		Br	Ni(dppp)Cl ₂	82%
3		Br	Ni(PPh ₃) ₂ Cl ₂	54%

3.2. ACOPLAMIENTO DE NEGISHI

La reacción de Negishi, al igual que la reacción de Kharasch, empezó a desarrollarse a mediados de los años 70. Utiliza reactivos tipo arilzinc (Ar²ZnX) y haluros de arilo o triflatos (Ar¹X, X=Halógeno o Triflato). A diferencia de la reacción de Kharasch es compatible con grupos funcionales como cetonas, ésteres, aminas y nitrilos. Los compuestos organozínicos son generados habitualmente *in situ* por transmetalación de reactivos de Grignard o reactivos organolíticos con cloruro de zinc (ZnCl₂). A continuación se muestran ejemplos representativos de la formación de biarilos simples utilizando la reacción de Negishi.⁸⁶

**ACOPLAMIENTO DE NEGISHI
SÍNTESIS DE BIFENILOS**



Acoplamiento de Negishi. Síntesis de Bifenilos.

Ent.	R ¹	R ²	X	Y	Cat.	Rdt.
1	H	H	Cl	OSO ₂ F	Pd(PPh ₃) ₄	95%
2	H	4-OMe	Cl	OSO ₂ F	Pd(PPh ₃) ₄	56%
3	H	4-OMe	Cl	I	Ni(PPh ₃) ₄	85%
4	H	4-CHO	Cl	Br	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	92%
5	H	4-CN	Cl	Br	Ni(PPh ₃) ₄	90%
6	H	4-CO ₂ Me	Cl	Br	Ni(PPh ₃) ₄	70%
7	H	4-NO ₂	Cl	I	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	90%
8	4-Cl	3-NO ₂	Br	OTf	Pd(dba) ₂ /dppf	84%
9	2-Me	4-NO ₂	Cl	Br	Pd(PPh ₃) ₄	78%

⁸⁶ S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263.

3.3. ACOPLAMIENTO DE STILLE

La reacción de Stille utiliza reactivos arilstannanos (A^2SnR_3 , $R=Me, Bu, \dots$) y haluros de arilo o triflatos (Ar^1X , $X=Halógeno$ o Triflato). Comienza a conseguir importancia a finales de los 70. Posiblemente es el método más versátil de todos los expuestos por dos razones fundamentales:

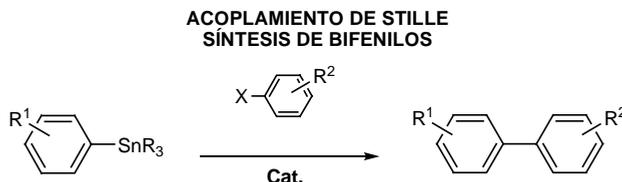
1. La preparación, purificación y el almacenamiento de reactivos organometálicos de estaño es un proceso asequible.
2. Las condiciones de reacción de Stille son compatibles con una amplia variedad de funcionalizaciones. Son tolerados grupos como aldehído, cetona, éster, amina o nitro.

En contraste con las reacciones de Suzuki o Kumada, el acoplamiento de Stille no requiere condiciones básicas pudiéndose llevar a cabo en un medio neutro.

La reacción de Stille presenta una desventaja considerable consistente en la elevada toxicidad de los reactivos siendo una metodología inviable para trabajar a escala preparativa. En la secuencia de acoplamiento de Stille habitualmente se utilizan derivados trialkylsustituidos de cloruro de estaño. Estos compuestos, que se pueden encontrar de forma comercial en soluciones preparadas en disolventes hidrocarbonados, son altamente tóxicos. Los más frecuentes son el cloruro de trimetil estaño ($ClSnMe_3$) y el cloruro de tributil estaño ($ClSnBu_3$). Su toxicidad viene acentuada por la capacidad de penetración en el organismo tanto por inhalación (debido a la presencia de restos volátiles) como por contacto directo (rápida absorción a través de la piel).

El grado de toxicidad de los derivados de estaño está estrechamente relacionado con la longitud de la cadena alquilo, y va disminuyendo a medida que aumenta el número de carbonos en dicha cadena. Es recomendable, en la medida de lo posible, trabajar con el derivado tributilo ($ClSnBu_3$) considerablemente menos tóxico.

En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de reacción de Stille para la síntesis de bifenilos.⁸⁶



Acoplamiento de Stille. Síntesis de Bifenilos.

Ent.	R ¹	R ²	R	X	Cat.	Rdt.
1	H	H	Ph	Br	BnPd(PPh ₃) ₂ Cl	78%
2	H	H	Bu	IPh ⁺ BF ₄ ⁻	Pd/C	95%
3	H	4-NO ₂	Me	I	ArPd(PPh ₃) ₂ l	83%
4	H	4-COMe	Me/Bu	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	74-82%
5	4-Cl	4-CHO	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	75%
6	4-Cl	4-COMe	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	89%
7	4-Me	4-NO ₂	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	92%
8	4-Me	4-NO ₂	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	68%
9	4-Me	4-COMe	Bu	Br	Pd(PPh ₃) ₄	90%

3.4. ACOPLAMIENTO DE SUZUKI

La reacción de Suzuki aparece a principios de los años 80 y supuso una mejora importante en la química de los acoplamientos catalizados por paladio para la formación de enlaces arilo-arilo. Los ácidos borónicos son el sustrato habitual en esta reacción (Ar²B(OH)₂) en pareja con los haluros de arilo o triflatos (Ar¹X, X=Halógeno o Triflato), aunque también son utilizados ésteres de ácidos borónicos y alquilboranos.



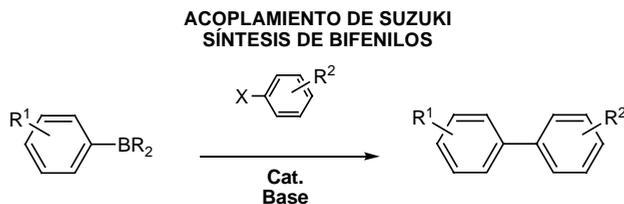
Los reactivos borónicos presentan varias ventajas destacables frente a otros organometálicos. Toleran un amplio rango de grupos funcionales, haluros orgánicos, carbonilos, etc. La original reactividad de los compuestos borónicos es en parte debido a la electronegatividad del átomo de boro (2.0). Este valor es muy próximo a la

⁸⁶ S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263.

electronegatividad del carbono (2.5), y mucho mayor que las electronegatividades de litio, magnesio, o de la mayoría de metales de transición.

La segunda ventaja es la baja toxicidad tanto de los reactivos borónicos como de los productos secundarios que de ellos se derivan, especialmente comparándolos con los derivados de estaño. A pesar de que su preparación pueda no ser siempre sencilla, los compuestos borónicos suelen resultar productos estables, de fácil almacenaje, de manipulación sencilla y bajo riesgo, aspectos que han contribuido al rápido desarrollo de esta metodología convirtiéndola en una de las primeras elecciones a la hora de diseñar estrategias de acoplamientos en la síntesis de heteroarilos. Para la preparación de productos a gran escala el acoplamiento de Suzuki es preferible respecto al acoplamiento de Stille debido a la importante diferencia de toxicidad existente entre ambos.

Varias revisiones recientes describen el uso de la metodología de Suzuki, entre ellas la de Stanforth, ya mencionada, y especialmente una del propio Suzuki y Miyaura publicada en *Chemical Reviews* en 1995.⁹³ En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de síntesis de bifenilos utilizando metodología de Suzuki.⁸⁶



Acoplamiento de Suzuki. Síntesis de Bifenilos.

Ent.	R ¹	R ²	R	X	Cat.	Base	Rdt.
1	H	H	OH	OTf	Pd(PPh ₃) ₄	K ₃ PO ₄	83%
2	H	4-OH	OH	I	Pd(OAc) ₂	Na ₂ CO ₃	80%
3	H	4-OMe	O(CH ₂) ₃ O	I	Pd(dppe)Cl ₂	TiOH	82%
4	H	4-CHO	OH	Br	Pd/C + PPh ₃	Na ₂ CO ₃	96%

CICLO CATALÍTICO

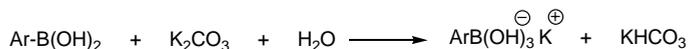
El mecanismo de la reacción de Suzuki es habitualmente descrito como un ciclo catalítico que incluye la secuencia de adición oxidativa-transmetalación-eliminación reductiva, con algunas modificaciones específicas. Como sucede en otros

⁹³ A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.

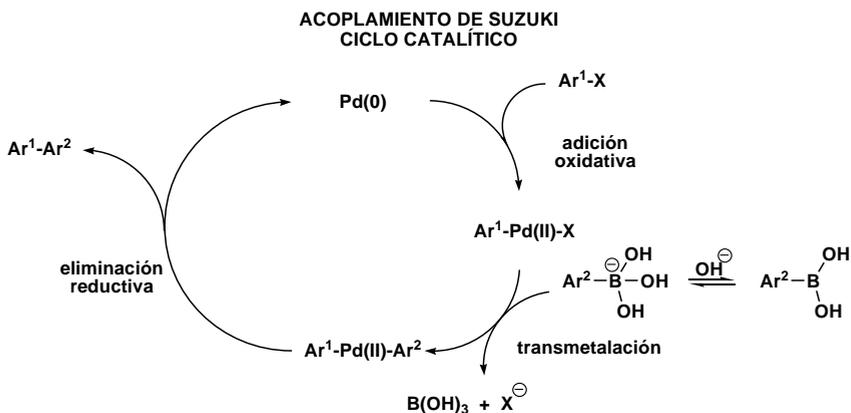
⁸⁶ S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 263.

acoplamiento uno de los factores limitantes de la reacción es la adición oxidativa de los haluros de arilo sobre el paladio. La relativa reactividad de los haluros, como hemos indicado, esta altamente influenciada por la proximidad de grupos electronegativos o electronodadores.

En el acoplamiento de Suzuki, debido a la naturaleza del enlace C-B prácticamente covalente, la transmetalación de un reactivo organoborado para transferir el grupo orgánico no se puede producir sin la coordinación sobre el átomo de boro de una base cargada negativamente o de un fluoruro (F⁻).



Esta ampliamente contrastado que la transmetalación de compuestos organoborónicos con haluros de paladio requiere generalmente condiciones básicas.⁹⁴ Este hecho plantea algunas limitaciones para aquellos substratos sensibles a medios básicos.



Inicialmente la baja nucleofilia del grupo orgánico adyacente al átomo de boro dificulta la transmetalación entre el compuesto organometálico y la especie haluro de organopaladio(II). Sin embargo la adición de medio básico produce un incremento de la aceleración de la transmetalación.

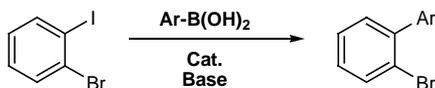
Los ácidos organoborónicos ($\text{Ar}^2\text{B(OH)}_2$) no reaccionan por sí solos con el intermedio de paladio $\text{Ar}^1\text{Pd(II)X}$, pero los hidroxiboratos formados en solución alcalina ($\text{Ar}^2\text{B(OH)}_3$) producen la reacción de transmetalación con el mismo intermedio.

⁹⁴ N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 972.

REACTIVOS ELECTRÓFILOS

Los reactivos electrófilos más frecuentes en reacciones de acoplamiento cruzado son los haluros o triflatos de arilo. En el caso de los haluros el orden de reactividad decrece desde el yodo hasta el cloro, no siendo válidos fluoruros para llevar a cabo este tipo de reacciones. Los cloruros de arilo, interesantes por su bajo coste y alta disponibilidad, poseen baja reactividad aunque en los últimos años se han encontrado catalizadores que mejoran los rendimientos de estos substratos.⁹⁵

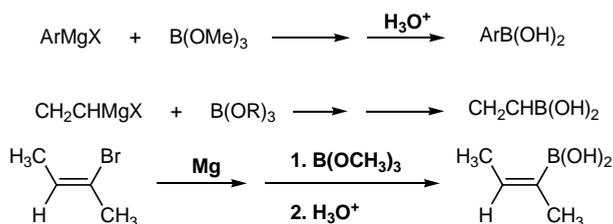
La diferencia de reactividad entre los distintos haluros puede utilizarse para proporcionar selectividad en electrófilos polihalogenados. La diferencia de velocidad en la adición oxidativa entre el yodo y el bromo permite realizar un acoplamiento sobre un enlace C-I en presencia de un enlace C-Br.⁹⁶

ACOPLAMIENTO DE SUZUKI
SELECTIVIDAD HALUROS

PREPARACIÓN DE DERIVADOS BORÓNICOS

El método clásico para la preparación de ácidos arilborónicos y 1-alquencilborónicos o sus ésteres, es por reacción de compuestos organolíticos o reactivos de Grignard con trialquilboratos. Este procedimiento es válido para la producción de grandes cantidades mediante una manipulación relativamente sencilla. La reacción consta de dos etapas, en primer lugar la formación del organomagnesiano u organolítico correspondiente, y en segundo lugar la transmetalación con trialquilborato para obtener el derivado borónico deseado.

SÍNTESIS DE ÁCIDOS BORÓNICOS



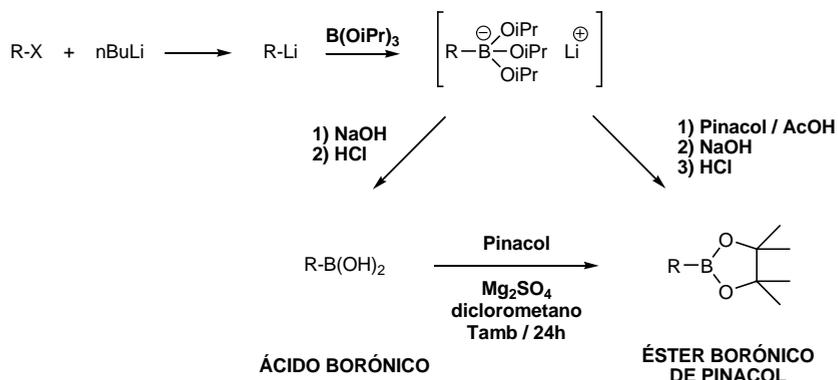
⁹⁵ A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176.

⁹⁶ A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121(18)*, 4369.

En la segunda etapa puede darse el caso de alquilación múltiple, problema que es subsanable usando trisisopropil borato que es, de los alquilboratos disponibles, el que mejores rendimientos proporciona.



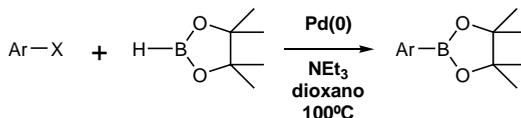
Los ésteres borónicos se preparan generalmente, bien por un procedimiento similar a los ácidos variando el tratamiento posterior del intermedio borónico obtenido por transmetalación, o bien a partir de los ácidos preformados por una reacción de esterificación sencilla.



Hay ejemplos de ésteres arilborónicos obtenidos de forma directa a partir de haluros de arilo por medio de un acoplamiento cruzado con reactivos alcoxidiborónicos.⁹⁷ Este tipo de reactivos son comerciales pero poseen un precio elevado que hace que la estrategia sea poco rentable.



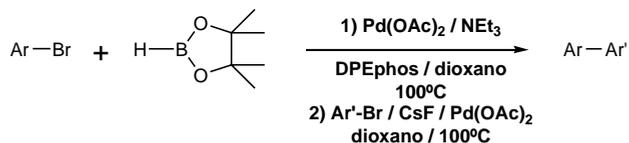
Más recientemente ha sido empleado con éxito el reactivo pinacolborano por un método similar para la síntesis de ésteres borónicos de pinacol.⁹⁸



⁹⁷ T. Ishiyama, N. Matsuda, M. Murata, F. Ozawa, A. Suzuki, N. Miyaura, *Organometallics*, **1996**, 15(2), 713.

⁹⁸ M. Murata, T. Oyama, S. Watanabe, Y. Masuda, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65(1), 164.

Este mismo reactivo ha sido ensayado con éxito en acoplamientos de Suzuki en un procedimiento *one pot* para la síntesis de bifenilos⁹⁹.



CONDICIONES DE REACCIÓN

La reacción de Suzuki puede realizarse con distintas bases, disolventes y catalizadores. Generalmente requiere calentamiento (60-120°C aprox.), aunque existen bastantes ejemplos a temperatura ambiente. El tiempo de reacción es muy variable y puede ir desde escasos minutos hasta más de 12h, e incluso días, dependiendo de los substratos. La correcta selección de cada uno de estos factores puede repercutir considerablemente en los resultados.

Como hemos visto al hablar del ciclo catalítico la base juega un papel fundamental en los acoplamientos de Suzuki. Han sido utilizadas distintas bases en ensayos de Suzuki, carbonato sódico y potásico, fosfatos, hidróxidos, alcóxidos, etc. Estas bases pueden usarse en solución acuosa, o como suspensión en dioxano o DMF, y su elección está condicionada por las propiedades particulares de cada substrato. Disolventes comunes en reacciones de Suzuki son dioxano, DMF, metanol, dimetoxietano, tolueno o THF.

CATALIZADORES

Se han empleado numerosos catalizadores de paladio y níquel en reacciones de Suzuki. Frecuentemente se adiciona el catalizador como un complejo del metal (II) (Pd(II)) capaz de generar *in situ* la especie catalítica activa metal(0) (Pd(0)).

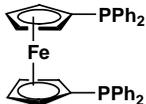
El complejo de paladio(0), Pd(PPh₃)₄ es uno de los catalizadores preformado más ampliamente utilizado en reacciones de acoplamiento cruzado. Los precursores más habituales para generar *in situ* complejos de Pd(0) son el Pd(OAc)₂ y el PdCl₂-fosfina.

Muchos de estos catalizadores están asociados con arilfosfinas. Las fosfinas son ligandos que estabilizan de forma eficiente las especies de paladio(0), sin embargo, una

⁹⁹ P. E. Broutin, I. Cerna, M. Campaniello, F. Leroux, F. Colobert, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4419.

de las posibles consecuencias de su uso es la formación de subproductos derivados de la incorporación al substrato de los grupos arilo de la fosfina.

Dévido al importante avance que ha supuesto la química de acoplamiento utilizando paladio, la gama de catalizadores y ligandos comerciales accesibles es muy amplia y se encuentra en continua renovación. En la tabla se muestran solo algunos ejemplos de ligandos de uso frecuente en reacciones de acoplamiento del tipo Suzuki.

LIGANDOS		
ABREVIACIÓN	ESTRUCTURA	NOMBRE
dba	PhCH=CHCOCH=CHPh	dibencilidenacetona
dppe	$\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{PPH}_2$	1,2-bis(difenilfosfina)etano
dppp	$\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPH}_2$	1,3-bis(difenilfosfina)propano
dppb	$\text{Ph}_2\text{PCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{PPH}_2$	1,4-bis(difenilfosfina)butano
dppf		1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno

3.4.1. Reacción de Suzuki en heterociclos

En contraste con la gran cantidad de ejemplos de acoplamiento de Suzuki entre haluros heterocíclicos (Het-X) y ácidos fenilborónicos (Ph-B(OH)_2), el número de reacciones que involucran a ácidos heteroarilborónicos (Het-B(OH)_2) es considerablemente inferior. Una de las razones puede deberse a que la estabilidad de estos productos es en muchos casos menor, necesitando unas condiciones de almacenaje más estrictas, y siendo, a nivel comercial, productos de coste más elevado.

Existen síntesis de derivados borónicos y reacciones de Suzuki con variedad de heterociclos: pirroles, pirrolidinas, piridinas, pirimidinas, indoles, quinolinas, furanos, benzofuranos, tiofenos, benzotiofenos, así como estructuras más complejas, sin embargo, esta metodología nunca ha sido probada con triazolopiridinas.

Dos revisiones interesantes en cuanto a la síntesis y aplicación de derivados borónicos heterocíclicos son los trabajos de Tyrrel y Brookes del 2002,¹⁰⁰ y la monografía de Gribble y Li "Palladium in Heterocyclic Chemistry"¹⁰¹.

3.4.2. Reacción de Suzuki en piridinas

Muchas moléculas con importantes propiedades biológicas y farmacológicas contienen unidades de piridina en su estructura. La (+)-epibatidina, analgésico no-opioide, o la nicotina, son ejemplos conocidos de alcaloides de origen natural de tipo piridínico con actividad farmacológica.

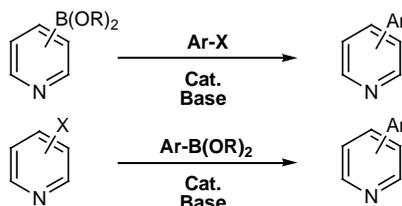


Además de estos compuestos naturales un gran número de productos de síntesis, drogas, fungicidas y herbicidas, contienen la fracción piridina. Otra aplicación interesante es en química de coordinación, estando extendido su uso como ligandos polidentados.

La piridina es un heterociclo π -deficiente. Debido a la electronegatividad del átomo de nitrógeno las posiciones $C\alpha$ y $C\gamma$ poseen carga parcial positiva, haciendo a los carbonos C2, C4 y C6 propensos a ataques nucleofílicos.

Sabemos que en las reacciones de acoplamiento de Suzuki intervienen el par $Ar^1-X / Ar^2-B(OR)_2$, por tanto a la hora de plantearse una estrategia sintética siempre se debe evaluar la viabilidad y rentabilidad del uso de un determinado sustrato, bien como reactivo borónico o bien como reactivo halogenuro.

ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN PIRIDINAS ESTRATEGIAS SINTÉTICAS



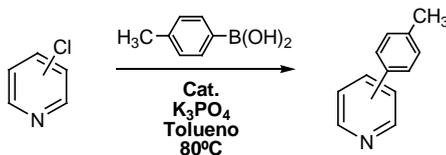
¹⁰⁰ E. Tyrrel, P. Brookes, *Synthesis*, **2002**, 4, 469.

¹⁰¹ G. W. Gribble, J. J. Li, "Palladium in Heterocyclic Chemistry", Pergamon, **2000**.

HALOPIRIDINAS

Al igual que sus análogos de tipo fenílico, las iodo y bromopiridinas son utilizadas en acoplamientos de Suzuki con buenos resultados. Inada y Miyaura demostraron que incluso α y γ -cloropiridinas, especies considerablemente menos reactivas, son substratos electrofílicos viables para reacciones catalizadas por Pd en condiciones estándar.¹⁰²

ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN CLOROPIRIDINAS



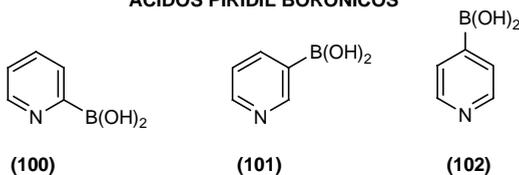
Ent.	Ar-X	Rdto
1	2-ClPy	91%
2	3-ClPy	72%
3	4-ClPy	90%

La buena reactividad de las halopiridinas ha facilitado que su uso en acoplamientos esté muy extendido, siendo un substrato de rutina tanto por el interés de los compuestos, como por los resultados que genera. Son productos comerciales de precios asequibles y que funcionan con excelentes rendimientos en reacciones de acoplamiento de Suzuki.

ÁCIDOS PIRIDILBORÓNICOS

La otra posibilidad de intervención de un núcleo heterocíclico en un acoplamiento de Suzuki es como derivado borónico. Los derivados borónicos de piridinas (**100-102**) son compuestos descritos en la literatura, sin embargo, por sus características, todavía la bibliografía relativa a su síntesis y reactividad no es muy extensa.

ÁCIDOS PIRIDIL BORÓNICOS

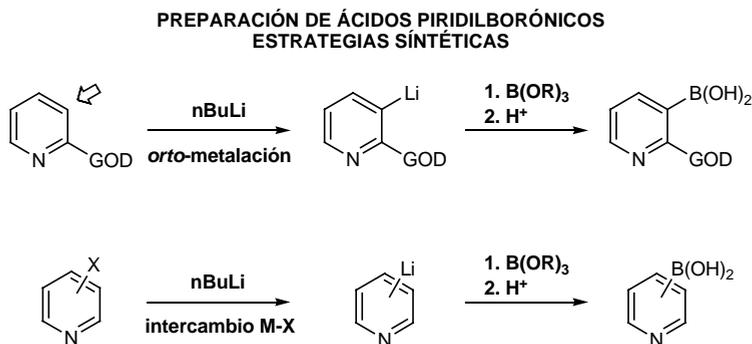


¹⁰² K. Inada, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 8661.

La preparación, almacenaje y manipulación de los mismos presenta mayores dificultades que los correspondientes haluros, no obstante podemos encontrar derivados borónicos de piridinas como productos comerciales aunque con un coste muy elevado.

Uno de los métodos de preparación de compuestos piridilborónicos consiste en la reacción de una piridina metalada con trialquilborato. Existen dos estrategias generales para la preparación de los correspondientes sustratos piridínicos organometálicos. El primer método se basa en la *orto*-metalación dirigida, donde un grupo funcional unido al anillo piridínico conduce a la desprotonación regioselectiva dando lugar a las correspondientes especies *orto*-metaladas.¹⁰³ La segunda posibilidad supone una reacción de intercambio halógeno-metal (normalmente litio).

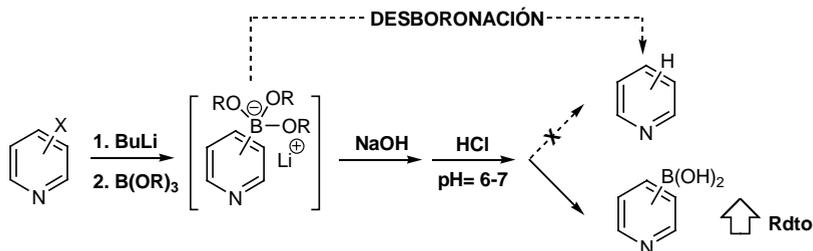
En ambos casos la especie metalada (litiada) reacciona con un electrófilo trialquilborato proporcionando, tras la hidrólisis, el ácido borónico deseado.



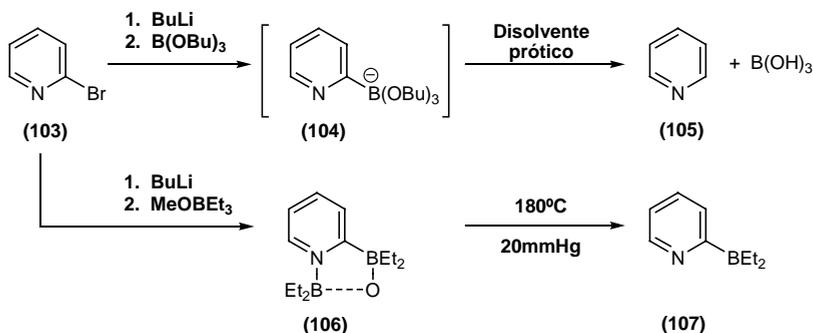
La síntesis de ácidos piridilborónicos puede presentar problemas de protodesboronación, es decir, la sustitución del grupo borónico por un átomo de hidrógeno. Este hecho puede minimizarse si se realiza el seguimiento cuidadoso de la reacción.

Una vez obtenido el intermedio borónico se debe tratar lentamente con una solución básica y posteriormente acidificar la mezcla hasta pH= 6-7, de esta manera se evita la formación de sales de piridinio. Con este método pueden aislarse ácidos piridilborónicos con altos rendimientos.

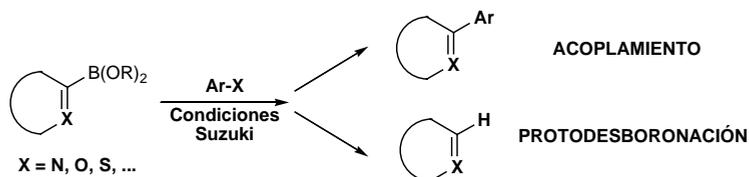
¹⁰³ G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 52, 187.



En su revisión del 2002, Tyrrel comenta la dificultad de acceder al ácido 2-piridilborónico (**100**), del cual no estaba descrito su síntesis y aislamiento, sin embargo si se había producido con éxito la preparación de su correspondiente sal de litio borato por una reacción de intercambio halógeno-metal a partir de 2-bromopiridina (**103**).¹⁰⁰ Como se observa en el esquema siguiente, la exposición del intermedio (**104**) a disolventes próticos conduce rápidamente a la descomposición del sustrato dando lugar a piridina y ácido bórico sin obtener el producto (**100**) deseado. Sin embargo, en contraste con la estabilidad de (**104**), el complejo (**106**) y el correspondiente borato (**107**), obtenido por calentamiento, resultan productos estables que pudieron ser aislados.

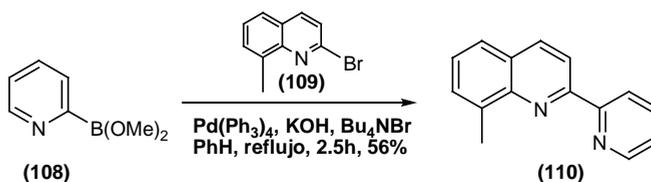


Es conocido que derivados heteroarilborónicos que poseen el grupo $B(OR)_2$ en un carbono adyacente a un heteroátomo son susceptibles de sufrir protodesboronación hidrolítica del grupo borónico en las condiciones estándar de acoplamiento dando lugar a la forma hidrógeno-sustituída, existiendo una competencia entre los procesos de desboronación y acoplamiento.

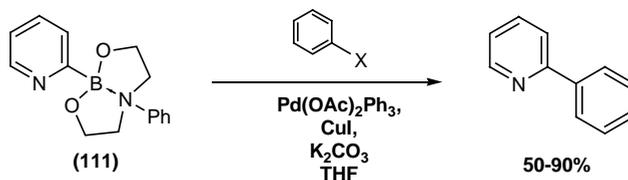


¹⁰⁰ E. Tyrrell, P. Brookes, *Synthesis*, **2002**, 4, 469.

Existen pocos ensayos de acoplamientos con derivados 2-piridilborónicos probablemente debido al problema de la protodesboronación. Diederich en 1991, sintetizó 2-(2-piridil)-8-metilquinolina (**110**) via acoplamiento de Suzuki del ester 2-piridilborónico (**108**) con 2-bromo-8-metilquinolina (**109**).¹⁰⁴



Sin embargo en trabajos muy recientes se han conseguido nuevos resultados utilizando derivados tipo borocano (**111**). La estructura del borocano parece favorecer la estabilidad del enlace C-B disminuyendo el grado de desboronación en las condiciones normales de Suzuki. El compuesto (**111**) está preparado de forma comercial por la casa Aldrich, lo que refuerza la idea de su mayor estabilidad, y ha sido utilizado con éxito en reacciones de acoplamiento.¹⁰⁵



Los ácidos 3 y 4-piridilborónicos presentan menores dificultades y su síntesis ha sido descrita por varios autores. Uno de los primeros métodos fue publicado en 1965 por Fischer y Havinga,¹⁰⁶ interesados en las propiedades físicas y químicas de estos compuestos.

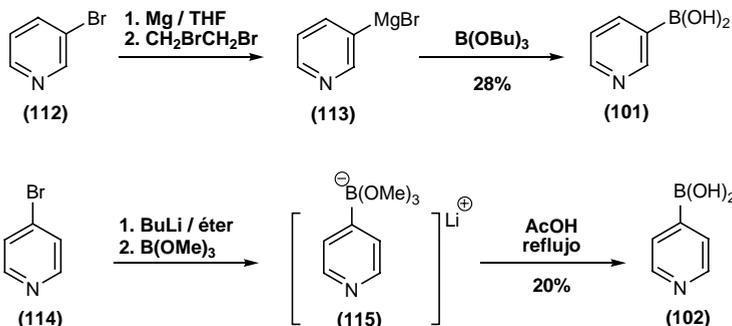
El ácido 3-piridilborónico (**101**) lo obtuvieron a partir del tratamiento de bromuro de 3-piridilmagnesio (**113**) con metil o butil borato (28%), mientras que para la preparación del ácido 4-piridilborónico (**102**) utilizaron 4-litipiridina en reacción con metilborato (20%).

¹⁰⁴ K. Deshayes, R. D. Broene, I. Chao, C. B. Knobler, F. Diederich, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 6787.

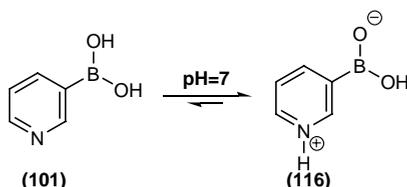
¹⁰⁵ P. B. Hodgson, F. H. Salingue, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 685.

¹⁰⁶ F. C. Fischer, E. Havinga, *Recueil*, **1965**, 84, 439.

SÍNTESIS DE LOS ÁCIDOS 3 y 4-PIRIDILBORÓNICOS
FISCHER Y HAVINGA (1965)



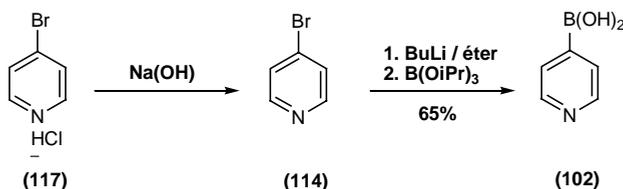
Los bajos rendimientos obtenidos en la síntesis del compuesto (101) se debieron, según los autores, a la dificultad en la purificación y aislamiento, atribuido fundamentalmente a su carácter anfótero. Como se muestra en el esquema a pH=7 el compuesto (101) existe de forma predominante como el zwitterion boronato de piridinio (116).



El carácter hidrofílico de los derivados 3 y 4-sustituídos dificulta su aislamiento en medio acuoso. La detección de estos problemas para la obtención de los compuestos llevó a proponer nuevos procedimientos de síntesis.

Una mejora destacable en la obtención de derivados piridilborónicos fue la utilización del reactivo triisopropilborato. Con este compuesto Halazy sintetizó el ácido (102) a partir de 4-bromopiridina con un rendimiento del 65%.¹⁰⁷

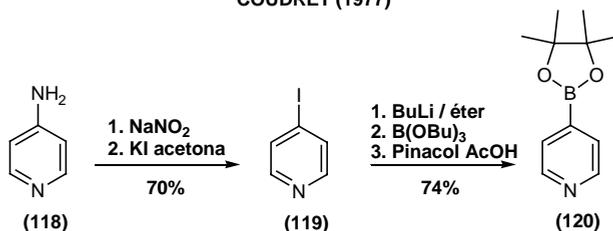
SÍNTESIS DEL ÁCIDO 4-PIRIDILBORÓNICO
HALAZY (1977)



¹⁰⁷ M. Lamothe, P. J. Pauwels, K. Belliard, P. Schambel, S. Halazy, *J. Med. Chem.*, **1997**, *40*, 3542.

Coudret¹⁰⁸ desarrolló una alternativa a la preparación de estos compuestos. Sintetizó 4-iodopiridina (**119**) por reacción de Sandmeyer y obtuvo el ácido borónico (**102**) que protegió inmediatamente en forma de boronato de pinacol (**120**), compuesto hasta el momento desconocido y que resultó estable al aire. Esta protección se llevó a cabo de forma directa utilizando un procedimiento *one pot* descrito por Suzuki¹⁰⁹ mejorando la fase de aislamiento del producto.

SÍNTESIS DEL ÉSTER DE PINACOL 4-PIRIDILBORÓNICO
COUDRET (1977)

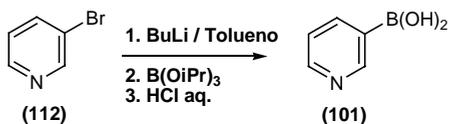


El uso de bromopiridinas como precursores de derivados piridilborónicos puede presentar problemas en la etapa de intercambio metal-halógeno, sobre todo cuando se realiza en disolventes coordinantes como el THF.

La naturaleza ácida de las bromopiridinas a menudo produce competencia entre el intercambio y la desprotonación. Este efecto no deseado puede minimizarse llevando a cabo la reacción a muy bajas temperaturas (-100°C).

En un trabajo del 2002 Cai¹¹⁰ propone un procedimiento adecuado para el intercambio litio-halógeno en (**112**) utilizando tolueno como disolvente a temperaturas inferiores a -50°C. La reacción posterior de la 3-litopiridina con triisopropilborato produce de forma eficiente el ácido 3-piridilborónico (**101**) con un rendimiento 87%. Este mismo protocolo fue utilizado para la preparación de variedad de piridinas 3-sustituidas.

SÍNTESIS DEL ÁCIDO 3-PIRIDILBORÓNICO
CAI (2002)

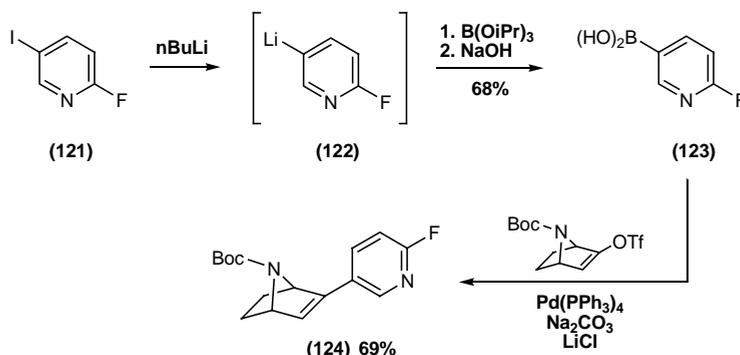


¹⁰⁸ C. Coudret, *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 3543.

¹⁰⁹ T. Oh-e, N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 2201.

¹¹⁰ D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4285.

Recientemente se han descrito quimiotecas de ácidos y ésteres halopiridilborónicos para su uso en síntesis combinatoria. Una de las primeras publicaciones trató la preparación del ácido 6-fluoro-3-piridilborónico (**123**) a partir de 2-fluoro-5-iodopiridina (**121**) utilizando la metodología de intercambio halógeno-metal.¹¹¹ El ácido borónico (**123**) obtenido se usó en una reacción de Suzuki con triflato de enol para dar el compuesto (**124**), un derivado de la epibatidina, producto natural de interés como base para el desarrollo de nuevos agentes analgésicos.



Durante el 2002, Rault y colaboradores, publicaron varios artículos sobre la síntesis de ácidos piridilborónicos monohalogenados utilizando *orto*-metalación e intercambio halógeno-metal indistintamente para introducir la funcionalización $\text{B}(\text{OH})_2$ en el anillo piridínico.

En el primero de sus trabajos completaron la síntesis de ésteres (**128b'**) y ácidos (**130**) 6-halo-3-piridilborónicos.¹¹² Basándose en las conocidas diferencias de reactividad realizaron intercambios litio-halógeno sobre piridinas 2,5-dihalogenadas seguidos de tratamiento con triisopropilborato.

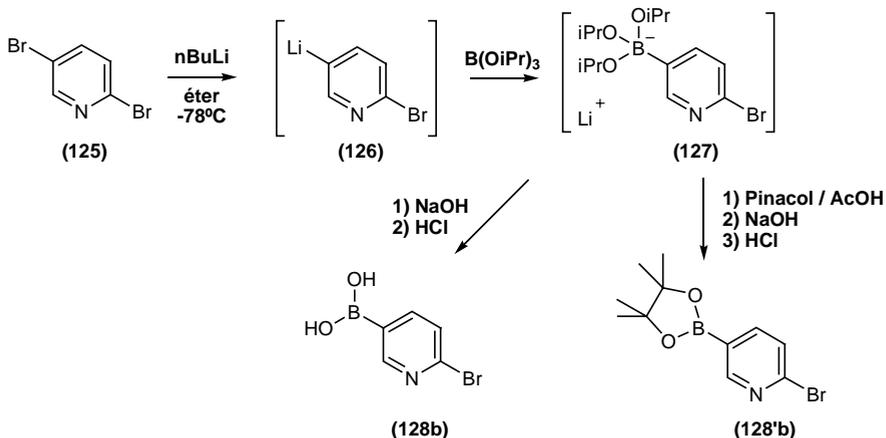
A partir de 2,5-dibromopiridina, con las adecuadas modificaciones en las técnicas de tratamiento de la reacción y recuperación de los productos, los autores consiguieron aislar el éster borónico (**128b'**) con un 78% y el ácido (**128b**) con un 75% de rendimiento. También obtuvieron los correspondientes derivados, ácidos y ésteres, a partir de la 2,5-diiodopiridina y la 5-bromo-2-iodopiridina, sin embargo los mejores

¹¹¹ F. I. Carrol, F. Liang, H. A. Navarro, M. I. Damaj, B. R. Martin, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 2229.

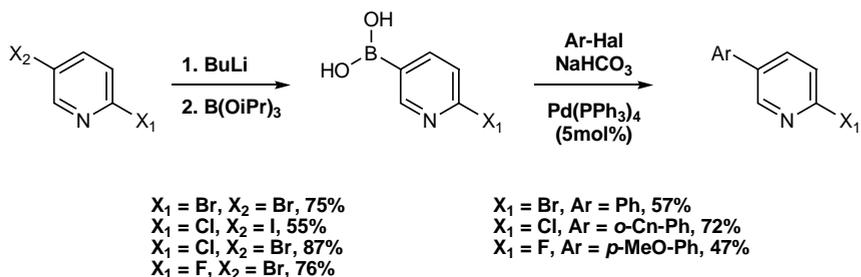
¹¹² A. Bouillon, J. C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2885.

resultados se obtuvieron con los substratos que contenían un átomo de bromo en la posición C5.

SÍNTESIS DE DERIVADOS 6-BROMO-3-PIRIDILBORONICOS
RAULT Y COLABORADORES (2002)



Los ácidos 2-halo-5-piridilborónicos obtenidos fueron utilizados en ensayos de acoplamiento de Suzuki para dar las 5-aril-2-halopiridinas correspondientes.

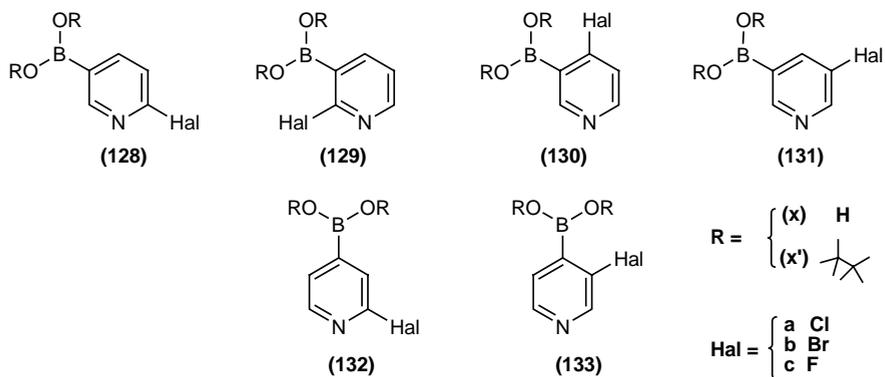


En trabajos subsiguientes el grupo de Rault demostró la versatilidad de esta metodología reportando la síntesis y reactividad de numerosos ácidos piridilborónicos distintamente halógenados con los que llevaron a cabo ensayos de acoplamiento.^{113,114}

¹¹³ A. Bouillon, J. C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 58, 3323.

¹¹⁴ A. Bouillon, J. C. Lancelot, J. S. d. O. Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10043.

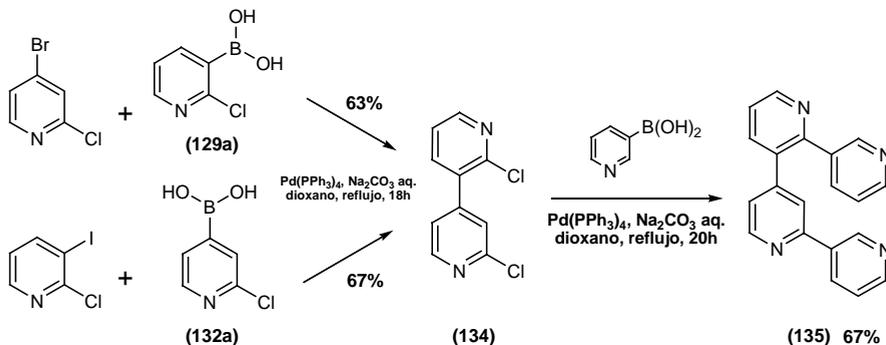
Además de los anteriormente citados (**128**), fueron descritos por estos autores los ácidos y ésteres: 2-halo-3-piridilborónicos (**129**), 4-halo-3-piridilborónicos (**130**), 5-halo-3-piridilborónicos (**131**), 2-halo-4-piridilborónicos (**132**) y 3-halo-4-piridilborónicos (**133**).



Rault y colaboradores constataron la validez de su metodología con el diseño de una nueva estrategia para la síntesis de Nemertelina (**135**), un neurotóxico natural con estructura tetrapiridínica. La nemertelina había sido sintetizada anteriormente por Cruskie¹¹⁵ por un procedimiento costoso.

La secuencia propuesta por Rault reduce a dos el número de etapas: preparación de 2,2-dicloro-3,4'-bipiridina (**134**) y doble acoplamiento con ácido 3-piridilborónico (**101**) en exceso, obteniendo el compuesto (**135**) con muy buen rendimiento.¹¹⁶

SÍNTESIS TOTAL DE NEMERTELINA RAULT (2003)



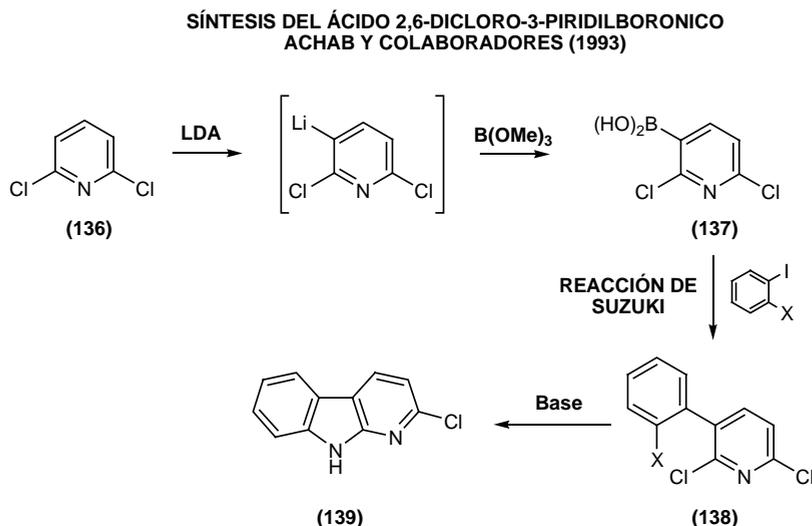
¹¹⁵ M. P. Cruskie, J. A. Zoltewicz, K. A. Abboud, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 7491.

¹¹⁶ A. Bouillon, A. S. Voisin, A. Robic, J. C. Lancelot, V. Collot, S. Rault, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 10178.

En la literatura también podemos encontrar ejemplos de ácidos piridilborónicos dihalogenados. Existen dos patentes donde el ácido 2,6-difluoro-3-piridilborónico y el ácido 2,6-difluoro-4-piridilborónico han sido utilizados para sintetizar dihidrofuropiridinas y pirazolopiridinas respectivamente.^{117,118,119}

El método más sencillo para la síntesis de ácidos dihalopiridilborónicos fue publicado por Achab y colaboradores que prepararon el ácido 2,6-dicloro-3-piridilborónico (**137**) por *orto*-litiación dirigida de la 2,6-dicloropiridina (**136**).¹²⁰

El ácido borónico (**137**) fue utilizado en reacciones de Suzuki con varios ioduros de arilo dando lugar a biarilos (**138**) que fueron transformados por ciclación interna en los correspondientes pirido[2,3-*b*]indoles (**139**).



Más recientemente, Quéguiner y colaboradores desarrollaron la síntesis total de dos antibióticos de origen natural, la caerulomicina B (**143a**) y la caerulomicina C (**143b**), utilizando como punto de partida un derivado protegido de 2,6-diiodo-3-hidroxipiridina (**140**).¹²¹

¹¹⁷ V. Reiffenrath, Ger. Offen. 4218978, **1993**

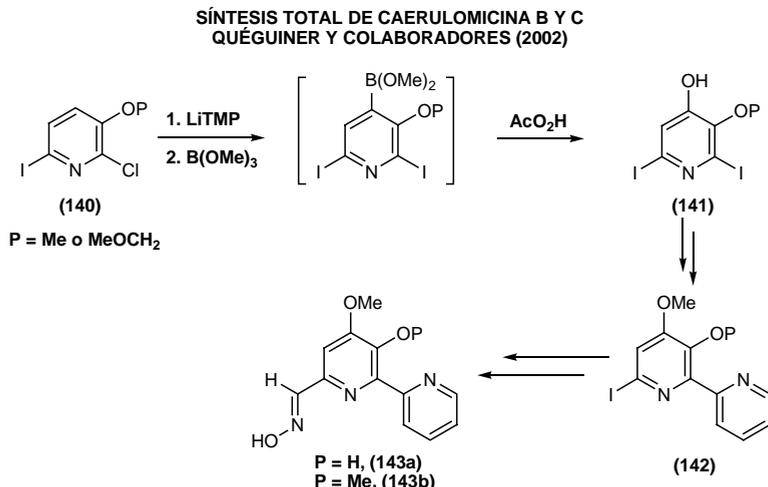
¹¹⁸ F. L. Boyd, K. Gudmundsson, B. A. Johns, WO 078701, **2002**

¹¹⁹ M. J. Alberti, I. R. Baldwin, M. Cheung, WO 0216359, **2002**

¹²⁰ S. Achab, M. Guyot, P. Potier, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 2127.

¹²¹ F. Mongin, F. Trécourt, B. Gervais, O. Mongin, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 3272.

En la figura siguiente se muestran el esquema general seguido por Quéguiner para la síntesis de dichos compuestos:



Sobre este sustrato **(140)** se introdujo un grupo éster borónico en la posición C4 a por desprotonación con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio (LiTMP) y reacción con trimetoxiborato. A continuación se realizó la oxidación *in situ* con ácido peracético para dar la formación del derivado 4-hidroxilo **(141)**.

Posteriormente, en varias etapas sintéticas, se utilizaron las posiciones iodadas C2 y C6 del compuesto **(141)** para realizar un acoplamiento de Negishi¹²² y una reacción de formilación respectivamente, generando eventualmente caerulomicina B **(143a)** y caerulomicina C **(143b)** con rendimientos relativamente buenos.

Hemos revisado el interés de los compuestos biheterociclos y sus principales métodos de síntesis por reacciones de acoplamiento, incidiendo de forma específica en los ejemplos de acoplamientos de Suzuki en piridinas. A continuación pasamos a la exposición de los resultados de nuestro trabajo en el ámbito de la síntesis de biheterociclos a partir de triazolopiridinas.

¹²² E. Negishi, F. T. Luo, R. Frisbee, H. Matsushita, *Heterocycle.*, **1982**, 18, 117.

III. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

III.A. SÍNTESIS DE ARILTRIAZOLOPIRIDINAS

1. PLANTEAMIENTO GENERAL DEL TEMA

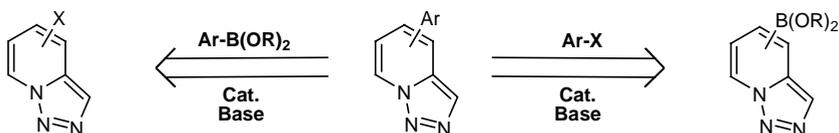
Se ha comentado en la revisión bibliográfica el creciente interés de los compuestos biheterociclos, estando presente la unidad biarilo en gran variedad de productos. Hemos comentado también antecedentes en nuestro grupo de investigación, de derivados de tipo ariltriazolopiridinas con propiedades fluorescentes, concretamente 3-ariltriazolopiridinas y dímeros de triazolopiridina por la posición C7 (*ver pág. 52*).

Basándonos en el interés de este tipo compuestos, y continuando con el tema de investigación, el primer objetivo planteado para la realización de esta Tesis Doctoral fué la síntesis de nuevas triazolopiridinas arilsustituídas por medio de reacciones de acoplamiento. Se eligió inicialmente la reacción de Suzuki como método de acoplamiento debido a la baja toxicidad de las especies reactivas y la gran versatilidad de la metodología.

Los acoplamientos de Suzuki requieren la participación de un derivado borónico y un electrófilo orgánico (haluro o triflato), además de una base, un catalizador y un disolvente. Por tanto, para la síntesis de ariltriazolopiridinas por medio de este tipo de acoplamiento existían dos alternativas:

1. Reacción de derivados arilborónicos con **derivados halogenados de triazolopiridina**.
2. Reacción de **derivados triazolopiridilborónicos** con haluros de arilo.

ACOPLAMIENTO DE SUZUKI EN TRIAZOLOPIRIDINAS PLANTEAMIENTO RETROSINTÉTICO



Estas han sido las estrategias seguidas para abordar el objetivo de sintetizar nuevas ariltriazolopiridinas. A continuación presentamos los resultados.

Algunos derivados halogenados de triazolopiridina son compuestos que habían sido sintetizados y estudiados por nuestro grupo de investigación anteriormente. La síntesis de derivados triazolopiridilborónicos, en cambio, nunca antes había sido descrita.

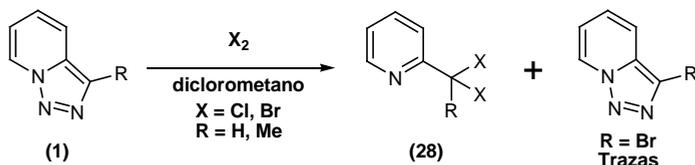
2. SÍNTESIS DE ARILTRIAZOLOPIRIDINAS A PARTIR DE DERIVADOS HALOGENADOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

Describimos la síntesis de dos series de compuestos 3-aril y 3-metil-7-aril-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas por reacciones de acoplamiento de derivados halogenados de triazolopiridinas y ácidos aril o heteroarilborónicos.

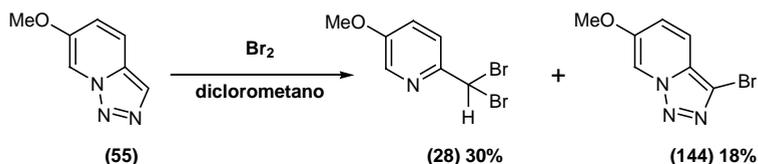
2.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS HALOGENADOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

2.1.1. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C3

Como hemos visto en la revisión bibliográfica, la reacción de la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina con algunos electrófilos (nitración y formilación de Vilsmaier) da sustitución en la posición C3 con bajo rendimiento, sin embargo, la reacción con bromo o cloro en diclorometano o tetracloruro de carbono da lugar a dihalogenometilpiridinas (**28**) a través de una reacción de apertura del anillo triazol con pérdida de nitrógeno,²⁶ sin observarse la formación de los correspondientes 3-halogenoderivados (ver pág. 21).



Tan sólo ocasionalmente se había podido aislar pequeñas cantidades de 3-bromotriazolopiridina,¹¹ en preparaciones a gran escala de dibromometilpiridina (**28**), y la 3-bromo-5-metoxitriazolopiridina (**144**),¹⁵ como producto secundario de la reacción de apertura del anillo de triazol de 5-metoxitriazolopiridina (**55**) con bromo en diclorometano. La 3-iodotriazolopiridina, sin embargo, nunca antes había sido descrita.



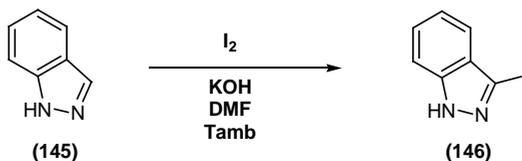
²⁶ G. Jones, D. R. Sliskovic, B. Foster, J. Rogers, A. K. Smith, M. Y. Wong, A. Yarham, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1981**, 78.

¹¹ G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2719.

¹⁵ B. Abarca, D. Hayles, G. Jones, D. R. Sliskovic, *J. Chem. Res.*, **1983**, (S) 144, (M) 1341.

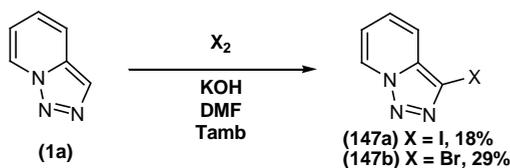
Teniendo en cuenta estos antecedentes se consideró necesario buscar un método alternativo para la halogenación de la triazolopiridinas.

Rault y colaboradores obtienen 3-iodoindazol (**146**) de una manera sencilla por reacción directa del substrato (**145**) y iodo en DMF en presencia de KOH.¹²³



Probamos este procedimiento en nuestros productos. A una solución de [1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina en DMF se le adicionó KOH dejando en agitación a una temperatura de 0-5°C. Sobre la mezcla se añadió I₂ y se mantuvo en agitación a temperatura ambiente consiguiendo la síntesis de 3-iodotriazolopiridina con un rendimiento del 18%. En el transcurso del proceso de purificación se recuperó la mayor parte del producto de partida sin reaccionar (70%).

Condiciones similares fueron utilizadas para la preparación de 3-bromotriazolopiridina que se obtuvo con un mayor rendimiento (29%) recuperando el 45% del producto de partida.



La manipulación de la reacción fue sencilla, obteniéndose los productos prácticamente puros tras el tratamiento del crudo con tiosulfato sódico y la realización de sucesivas extracciones con éter de manera cuidadosa. Ambos compuestos resultaron ser sólidos, de color blanco, fácilmente cristalizables de éter-hexano y solubles en disolventes comunes de laboratorio.

En el transcurso del tratamiento del crudo de la reacción la mayor parte del producto de partida se recupera con facilidad y de forma inalterada, lo que hace que a pesar de los

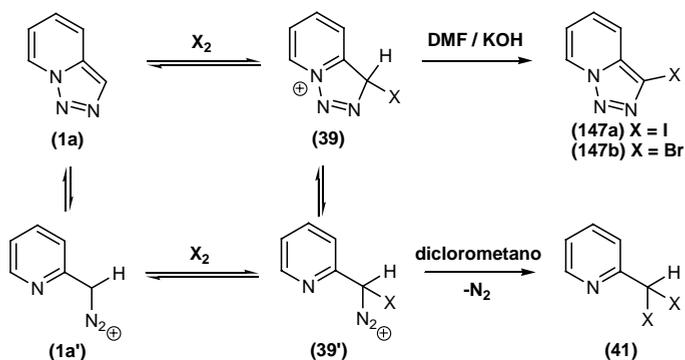
¹²³ V. Collot, D. Varlet, S. Rault, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4363.

bajos rendimientos, la metodología sea relativamente viable para preparaciones a pequeña y mediana escala. Se hicieron varios intentos de aumentar los rendimientos introduciendo algunas modificaciones en las condiciones de reacción y en el orden de adición de los reactivos sin obtener mejoras significativas.

La diferente reactividad de las triazolopiridinas con halógenos dependiendo del medio puede explicarse considerando el mecanismo de apertura descrito en los antecedentes (*ver pag. 25*), en el que se propone la formación de un intermedio en equilibrio entre una forma cíclica (**39**) y una forma diazoica (**39'**).

La presencia de halógenos (X=Br, Cl), no permite la estabilización del intermedio diazoico (**39'**), y un ataque nucleofílico con pérdida de nitrógeno es el proceso más favorecido formándose la piridina sustituida (**41**).

En las nuevas condiciones ensayadas en presencia de un medio básico, la desprotonación del intermedio (**39**) compite favorablemente con la pérdida de nitrógeno, conduciendo a la formación del derivado 3-sustituído (**147**).

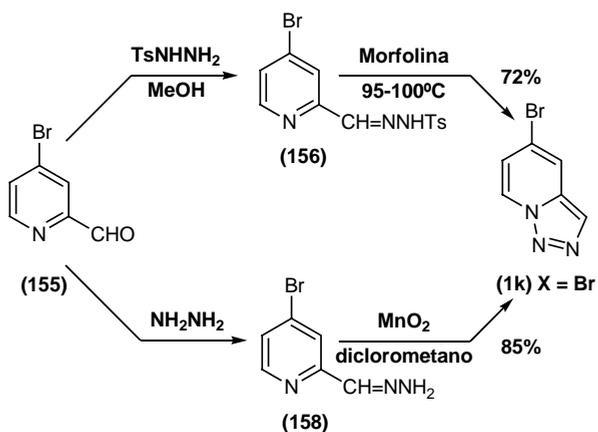


Resulta difícil explicar por qué la reacción se produce con un rendimiento bajo, manteniéndose la mayor parte del sustrato sin reaccionar, aparentemente “bloqueado”, sin observarse productos provenientes de la apertura o cualquier otro tipo de reacción secundaria. Una posible hipótesis es que se forme un complejo hipervalente 2-triazolopiridiliodonio (**148**), de forma análoga a lo descrito en sistemas piridínicos (**149**).^{124,125} La formación de este sistema explicaría el “bloqueo” de la mayor parte del producto de partida durante la reacción, que solo al final, en el tratamiento posterior, al

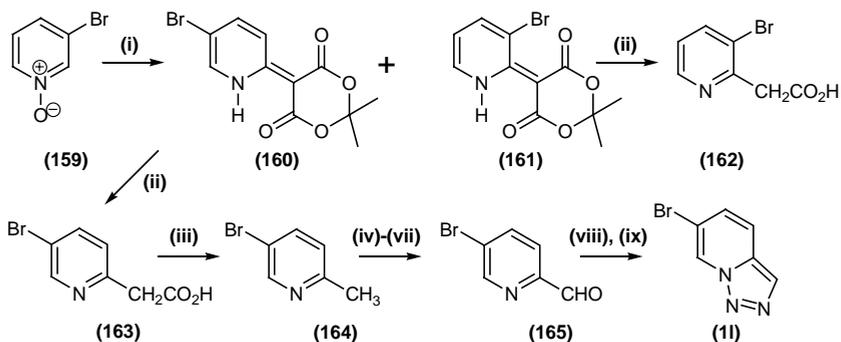
¹²⁴ *Comp. Heterocycl. Chem. 1st edn., 1984*

¹²⁵ *Comp. Heterocycl. Chem. 2st edn., 1996*

Llevamos a cabo la síntesis de la 5-bromotriazolopiridina (**1k**) por este procedimiento introduciendo modificaciones en las dos últimas etapas. En lugar de realizar la ciclación con morfolina a partir de la tosilhidrazona, se preparó la hidrazona (**158**) correspondiente, siguiendo el procedimiento habitual de síntesis de triazolopiridinas, y a continuación la oxidación de la misma con MnO_2 . Con esta variación se consiguió incrementar el rendimiento del último paso hasta el 85%.



La síntesis de 6-bromotriazolopiridina (**1l**) a partir del 5-bromopiridin-2-carboxialdehído (**165**), intermedio necesario para su preparación, se describe en el mismo trabajo de Jones por un procedimiento más complejo que el anterior.¹⁶

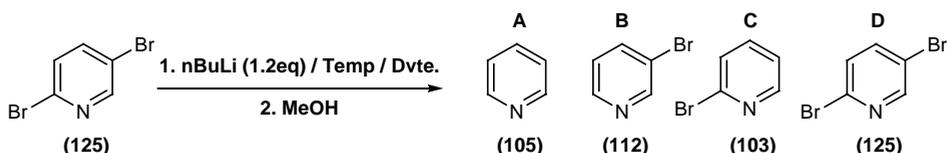


(i) Ac_2O , ácido de Meldrum (ii) HCl aq. conc., calentamiento (iii) Hidrocloruro, 180°C , 33mmHg (iv) Ácido peracético (v) Ac_2O (vi) HCl aq. (vii) Oxidación de Swern (viii) TsNHNH_2 , MeOH (ix) Morfolina, calentamiento

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.

El derivado (**160**) cuando es calentado con ácido clorhídrico concentrado proporciona el ácido 5-bromo-2-piridilacético (**163**). La subsiguiente reacción de descarboxilación da lugar a la 5-bromo-2-picolina (**164**). De manera análoga, el compuesto (**161**) proporciona el ácido piridilacético (**162**). A partir de la picolina (**164**), por una secuencia similar a la utilizada para la obtención del compuesto (**155**) se obtiene el aldehído (**165**), que vía tosilhidrazona genera en última instancia la 6-bromotriazolopiridina (**11**).

La clave de la secuencia es la obtención del aldehído (**165**) precursor de la triazolopiridina. Wang y colaboradores¹²⁶ propusieron en el año 2000 una síntesis más asequible de este mismo compuesto. Reportaron una metodología eficiente para la monolitiación selectiva de 2,5-dibromopiridinas pudiendo determinar la posición de metalación en función de las condiciones reactivas.



Monolitiación de 2,5-dibromopiridina. Wang y colaboradores.

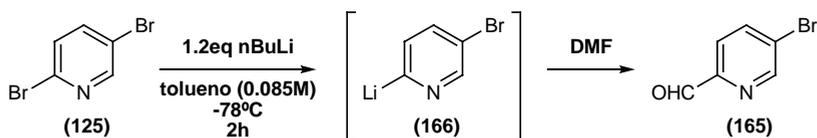
Ent.	Dvte.	Temp.	Conc.	t	A%	B%	C%	D%
1	THF	-78°C	0.085M	40min	12.3	11.5	66.5	9.8
				2h	12.3	12.0	65.6	10.1
2	éter	-78°C	0.017M	40min	4.8	6.9	84.9	3.4
				2h	4.3	10.6	81.7	3.4
3	éter	-78°C	0.280M	20min	0.3	10.7	44.8	44.4
				2h	2.7	27.2	65.7	4.4
4	tolueno	-78°C	0.085M	30min	5.2	72.8	4.4	17.7
				2h	5.5	83.5	4.2	6.3
5	tolueno	-78°C	0.017M	1h	0.5	67.6	3.0	29.0
				7h	0.6	94.2	2.7	2.5
6	tolueno	-78°C	0.280M	50min	6.7	71.8	11.7	9.8
7	tolueno	-50°C	0.085M	40min	1.5	90.4	7.5	0.5
				2h	1.9	90.2	7.0	0.9
8	éter	-50°C	0.085M	40min	15.1	9.1	74.8	1.0
				2h	12.8	16.6	69.0	1.6

La elección del disolvente y la concentración de reactivos ejercen una influencia notable en la selectividad del proceso. Según los autores, disolventes coordinantes y altas concentraciones del sustrato favorecen la litación de la posición C5, mientras que disolventes no-coordinantes y bajas concentraciones conducen a la litación por la posición C2.

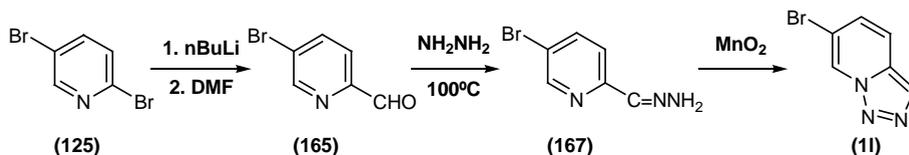
¹²⁶ X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tiller, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4335.

En las entradas 5 y 7 de la tabla anterior encontramos los mejores valores para la monolitación de la posición C2 utilizando tolueno como disolvente y concentraciones moderadas.

Una vez estudiados los parámetros que influían en la selectividad, los mismos autores, desarrollaron la síntesis de varios derivados piridínicos vía litación y posterior reacción con electrófilos, entre ellos nuestro aldehído de interés. La síntesis definitiva de este compuesto la realizaron utilizando las mejores condiciones de litación deducidas de los ensayos anteriores. Prepararon el intermedio 5-bromo-2-litipiridina (**166**), y lo hicieron reaccionar con DMF como reactivo electrófilo. Con este procedimiento obtuvieron 5-bromo-2-piridilcarboxialdehído (**165**) con un rendimiento del 49%.



Utilizando la metodología de Wang, obtuvimos la 6-bromotriazolopiridina simplificando en gran medida la estrategia inicial descrita por Jones. En primer lugar sintetizamos el aldehído (**165**) según el esquema anterior, y el crudo sin purificar lo tratamos por el procedimiento estándar de síntesis de triazolopiridinas, reacción con hidrazina para dar la hidrazona (**167**) correspondiente, y posterior ciclación por oxidación con MnO_2 dando lugar al bromoderivado (**1**).



El rendimiento total de la secuencia fue del 24%, muy moderado pero interesante por tratarse de un procedimiento prácticamente *one pot*, siendo susceptible de ser mejorado optimizando las condiciones.

2.1.3. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C7

Hemos visto la versatilidad de la posición C7 de las triazolopiridinas de cara a su funcionalización via litación y reacción con electrófilos (*ver pág. 31*). En el caso de

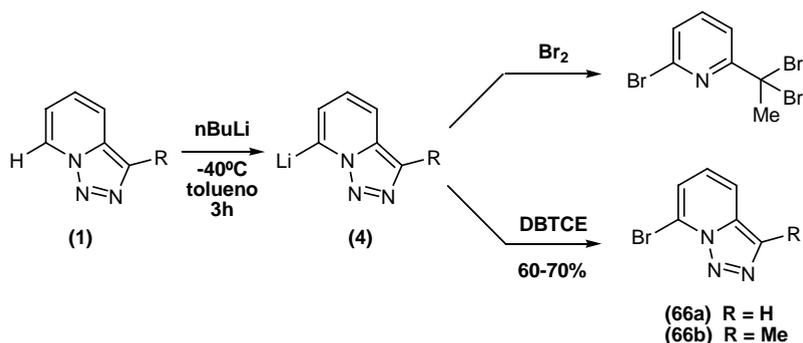
haluros de triazolopiridinas también los derivados 7-halogenados son los relativamente más accesibles.

En la literatura se encuentra recogida la síntesis de varios 7-bromoderivados de triazolopiridina con distintos sustituyentes en la posición C3 con buenos rendimientos.⁴⁶

Para el desarrollo de nuestro trabajo reproducimos algunas de estas síntesis sin grandes modificaciones, pero a su vez aportamos la preparación de nuevos halogenuros, principalmente ioduros hasta ahora no descritos.

De especial interés fue el caso de los nuevos derivados halogenados de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina con los que se ha llevado a cabo un interesante análisis estructural que constituye la última parte de la investigación para la realización de la Tesis y que expondremos con detalle más adelante.

Preparamos los bromocompuestos **(66a)** y **(66b)** según el procedimiento descrito,⁴⁶ reacción de la correspondiente 7-litiotriazolopiridina con dibromotetracloroetano (DBTCE), puesto que el tratamiento del intermedio litiado **(4)** con Br₂ conduce a reacciones de apertura.

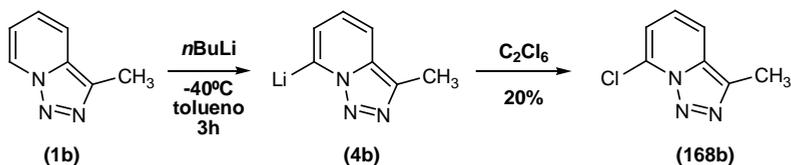


Nota: Con el compuesto (66b) se llevó a cabo un estudio de estabilidad térmica que comentaremos posteriormente.

Realizamos a su vez, la síntesis del compuesto **(168b)** por litiación con *n*-BuLi de 3-metiltriazolopiridina **(4b)** en tolueno, a -40°C y posterior reacción del intermedio con

⁴⁶ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarred, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1987**, 1865.

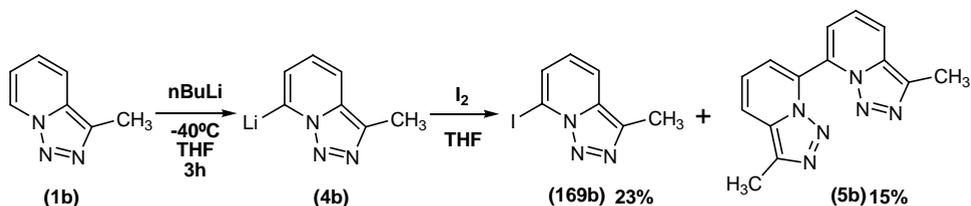
C_2Cl_6 con un rendimiento del 20%, resultando un sólido estable, soluble en disolventes comunes y cristizable en hexano-acetato de etilo.



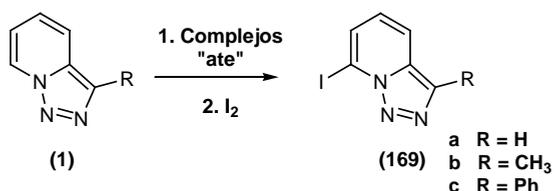
Nunca había sido realizada la síntesis de derivados 7-iodados de triazolopiridinas, y nos pareció interesante completar el cuadro de halogenuros de triazolopiridinas con el fin de tener una perspectiva completa de la serie.

Inicialmente llevamos a cabo la preparación de 7-iodo-3-metiltriazolopiridina (169b) por el procedimiento habitual de litación y tratamiento con electrófilo. En este caso fue necesario un cambio de disolvente, puesto que el iodo, electrófilo de elección, presenta una baja solubilidad en tolueno.

La litación se realizó con $nBuLi$ en THF anhidro, a $-40^\circ C$. Pasadas 3h se adicionó I_2 disuelto en THF y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche obteniendo, después del tratamiento adecuado del crudo, 7-iodo-3-metiltriazolopiridina (169b) con un rendimiento del 23%. En este ensayo también se aisló 3,3'-dimetil-7,7'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (5b), producto de la dimerización del sustrato, en una proporción considerable del 15%.

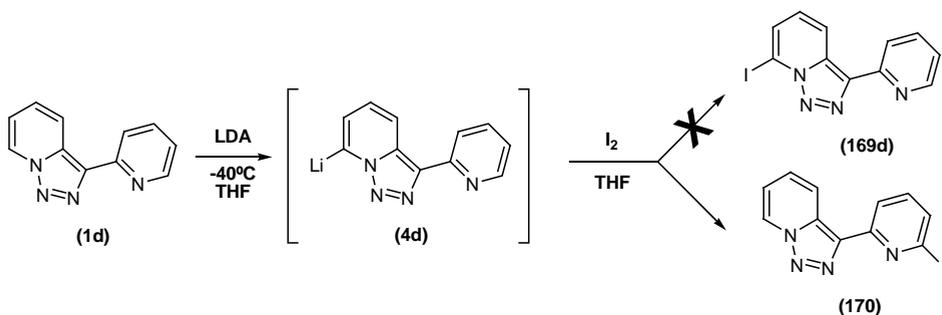


Éste mismo compuesto (169b), junto con las 7-iodotriazolopiridinas (169a) y (169c) con H y Ph en la posición C3 respectivamente, se obtuvo también utilizando una nueva alternativa de metalación con complejos de magnesio “ate”, metodología que ofrece interesantes mejoras y que será tratada en el apartado III.B. **Metalación por complejos aromáticos tipo “ate”**.



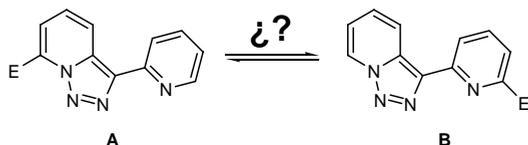
Posteriormente abordamos la síntesis del iododerivado del compuesto 3-(2-piridil)-triazolopiridina. En este caso se preparó una solución de LDA en THF anhidro a -40°C . A los 30min se adicionó 3-piridin-2-il-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina disuelto en THF y se dejó en agitación a la misma temperatura adquiriendo la solución la coloración rojo intenso característica de la litación de la posición C7. A las 4h se adicionó I_2 disuelto en THF y se dejó a temperatura ambiente toda la noche. Se obtuvo un residuo sólido del que se aisló un producto que analizado por RMN se identificó como la 3-(6-iodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**170**).

Este resultado no era exactamente el esperado, puesto que en principio la litación y posterior iodación sobre el anillo triazolopiridínico debía conducir a la formación del 7-iodocompuesto (**169d**) y, sin embargo, la funcionalización parecía haberse producido sobre el anillo del grupo piridínico sustituyente.



Una situación semejante se había observado con anterioridad en un derivado piridilcarbonyl de 3-(2-piridil)-triazolopiridina obtenido por litación y posterior tratamiento con picolinato de etilo.¹²⁷ En este trabajo se explica que la obtención del compuesto final no se produce por funcionalización directa sobre el grupo piridínico sustituyente, sino que se debe a la funcionalización inicial de la posición C7 de la triazolopiridina existiendo un equilibrio entre dos formas A y B que se desplaza en un sentido u otro dependiendo de las propiedades del correctivo.

¹²⁷ B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadalaoui, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 5785.



Decidimos profundizar este supuesto equilibrio que finalmente resultó extremadamente interesante y que, como hemos avanzado, ha constituido la última parte de la presente investigación.

La síntesis de los derivados halogenados,¹²⁸ clorado y bromado, de la 3-(2-piridil)-triazolopiridina junto con la del resto de productos que fueron necesarios para realizar el estudio de equilibrio estructural se aborda de manera conjunta en el apartado **III.C. Estudio de isomerización en piridiltriazolopiridinas.**

NOTA SOBRE PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS

La caracterización de los distintos derivados halogenados de la serie triazolopiridina no presentan dificultad. Los productos son fáciles de aislar por procedimientos habituales de purificación. Muestran espectros de RMN ¹H muy característicos, con la desaparición del protón correspondiente a las distintas posiciones funcionalizadas y la subsiguiente repercusión en la multiplicidad de los hidrógenos en las posiciones vecinas.

En relación a los espectros de RMN ¹³C en la serie de derivados 7-halogenados, destaca el comportamiento del carbono funcionalizado, de forma que su valor de desplazamiento químico aumenta a medida que aumenta la electronegatividad del grupo sustituyente (I<Br<Cl).

Los espectros de masas también son coherentes con las estructuras propuestas y muestran la variedad isotópica característica debida a la presencia de los halógenos correspondientes.

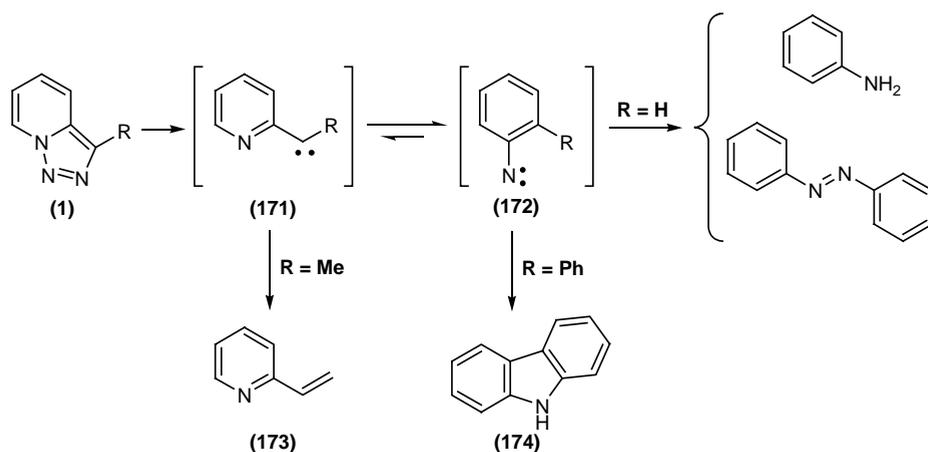
Estas experiencias de caracterización pueden ser consultadas de manera conjunta al final de la presente memoria en el apartado de experimental.

¹²⁸ Nota: No incluimos en este apartado la síntesis de los compuestos bromado y clorado análogos a (**170**) por confirmar que no se trata de derivados halogenados de triazolopiridinas, sino de derivados halogenados de piridinas.

2.1.3.1. Estudio de estabilidad térmica de 7-bromo-3-metil-triazolopiridina

Como hemos indicado en los antecedentes bibliográficos, la 7-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina había sido utilizada en sustituciones nucleofílicas. Las condiciones de este tipo de reacciones son de calentamiento a temperaturas moderadas. Nos interesaba comprobar el grado de estabilidad del producto en condiciones de mayor presión y temperatura.

Wentrup¹²⁹ había investigado el comportamiento térmico de algunas [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas demostrando que en condiciones de "flash vacuum pyrolysis" (FVP) (500-800°C / 0.04mmHg) se genera un piridilcarbeno (**171**) que puede evolucionar a un piridilnitreno (**172**) dependiendo de la naturaleza de los sustituyentes.



Estos intermedios reactivos evolucionan de diferente manera. Así la 3-metiltriazolopiridina genera vinilpiridina (**173**) por migración 1,2 de H en el carbeno (**171**), mientras que la 3-feniltriazolopiridina genera el carbazol (**174**) a partir del nitreno (**172**). En algunos casos ha sido posible la captura de estos intermedios.^{130,131a}

Llevamos a cabo un ensayo en el que se introdujo una solución de 7-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina en acetonitrilo seco en un reactor cerrado a una temperatura de 100°C durante 5 días (P = 1292.77mmHg / 1.7atm).^{131b} Pasado este tiempo se procedió al análisis del crudo que correspondió a una mezcla compleja. La mezcla se

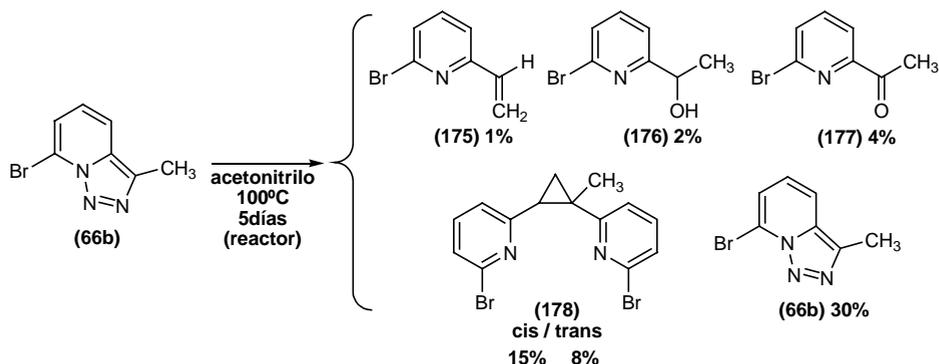
¹²⁹ W. D. Crow, C. Wentrup, *Tetrahedron Lett.*, **1968**, 59, 6149.

¹³⁰ C. Wentrup, *Tetrahedron*, **1974**, 30(10), 1301.

^{131a} R. Gleiter, W. Rettig, C. Wentrup, *Helvetica Chimica Acta*, **1974**, 57(7), 2111.

^{131b} Shizo Ohe, *Vapor Pressure Calculation Program*, **2003**

separó por cromatografía aislándose, además de un 30% de producto de partida y una fracción residual intratable, una serie de compuestos cuyo análisis resultó muy interesante. A continuación mostramos las experiencias de caracterización de los compuestos aislados. Posteriormente proponemos una explicación mecánica para la formación de cada uno de ellos.



El primero de los compuestos eluido fue la 2-bromo-6-vinilpiridina (**175**) en una proporción del 1%. Éste producto se identificó fácilmente al presentar en RMN ^1H un sistema ABC para la parte aromática, y un sistema AMX en la olefínica caracterizado por las constantes de acoplamiento $J_{\text{gem}} = 1.1\text{Hz}$, $J_{\text{cis}} = 10.5\text{Hz}$ y $J_{\text{trans}} = 17.3\text{Hz}$. El RMN de ^{13}C mostró coherencia con la estructura y el espectro de masas de alta resolución confirmó dicha propuesta.

Posteriormente se identificó el alcohol 1-(6-bromopiridin-2-il)etanol (**176**) (2%). En el espectro de RMN ^1H de este compuesto destaca la presencia de un metilo como doblete a $\delta 1.44$ y, un CH como cuadruplete a $\delta 4.81$. Más significativa es la presencia de un singlete ancho a $\delta 3.34$ correspondiente al grupo OH. La región aromática mantiene la estructura de un sistema ABC asignable a la piridina disustituída. El espectro de masas del compuesto también resultó coherente presentando un ión molecular isotópico (202.9786 / 200.9764) como corresponde a la presencia de un átomo de bromo.

El tercero de los productos identificados fue la 1-(6-bromopiridin-2-il)etanova (**177**)^{131c} (4%). El espectro de masas de alta resolución de este compuesto muestra un ión molecular isotópico a 200.9605 / 198.9621 que corresponde a una fórmula $\text{C}_7\text{H}_6\text{NOBr}$. En el espectro de RMN ^{13}C se observa una señal a $\delta 199.0$ que indica la presencia de

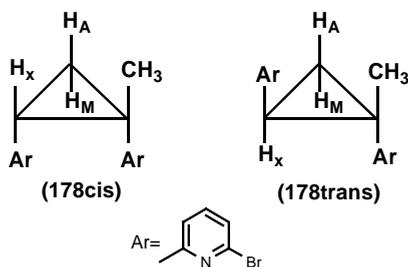
^{131c} J.E. Parks, B. E. Wagner, R.H. Holam, *J. Organometallic Chem.*, **1973**, 56, 53

un carbonilo de cetona conjugada. Tanto el espectro de RMN ^{13}C como el de RMN ^1H confirman la estructura propuesta.

Finalmente, en fracciones no consecutivas de la cromatografía se aislaron dos compuestos, de aspecto oleoso, que presentan en RMN ^1H espectros con los mismos grupos de señales pero en posiciones distintas (*ver espectros pág. 110*). Los espectros de masas de alta resolución de ambos compuestos daban valores muy próximos para el ión molecular en forma de tres picos a 366, 368 y 370 lo que indicaba una fórmula molecular de $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{Br}_2$. Estos datos daban indicios de la posibilidad de que se tratara de compuestos diastereoisómeros.

El análisis de los espectros de protón, carbono y DEPT mostraba en la zona aromática un grupo de señales asignable a la existencia de dos núcleos de 6-bromopiridina-2-sustituidas en ambos casos, mientras que la región alifática correspondía, igualmente en ambos compuestos, a un sistema formado por un CH_3 , un CH_2 , un CH , y un carbono cuaternario alifático aunque con distintas disposiciones (*ver espectros pág. 111*).

Teniendo en cuenta el conjunto de los valores de las distintas pruebas y después de haber analizado profundamente las alternativas dedujimos que las estructuras correspondían a dos sistemas ciclopropanicos. Éstos podían presentarse como isómeros geométricos dependiendo de la posición relativa de los sustituyentes, (**178cis**) pareja de enantiómeros (dos nucleos piridínicos en cis) o (**178trans**) pareja de enantiómeros (dos nucleos piridínicos en trans).



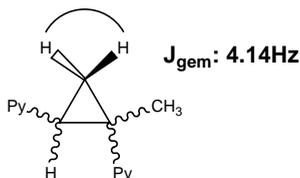
Faltaba por determinar que isómero correspondía a cada uno de los compuestos aislados, considerando que en ambos casos se trata de una mezcla racémica.

Los dos isómeros geométricos presentaban en RMN ^1H en zona aromática dos sistemas ABC solapados correspondientes a dos 6-bromopiridinas-2-sustituidas diferentes, un metilo singlete y un sistema AMX alifático formado por tres dobles dobles.

Los datos de RMN más significativos de cada una de los de los isómeros sirvieron para realizar la caracterización. La deducción del tipo de acoplamiento y la asignación de las señales del sistema alifático en ambos diastereoisómeros se hizo en base a datos existentes en la bibliografía para sistemas de tipo ciclopropánico.¹³²

Constantes de acoplamiento en ciclopropanos	
J_{gem}	3-9 Hz
J_{cis}	7-14 Hz
J_{trans}	4-9.5 Hz
$J_{cis} > J_{trans}$	

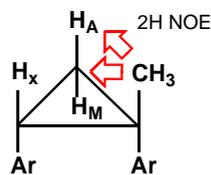
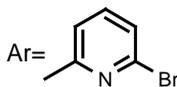
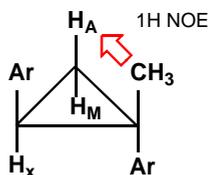
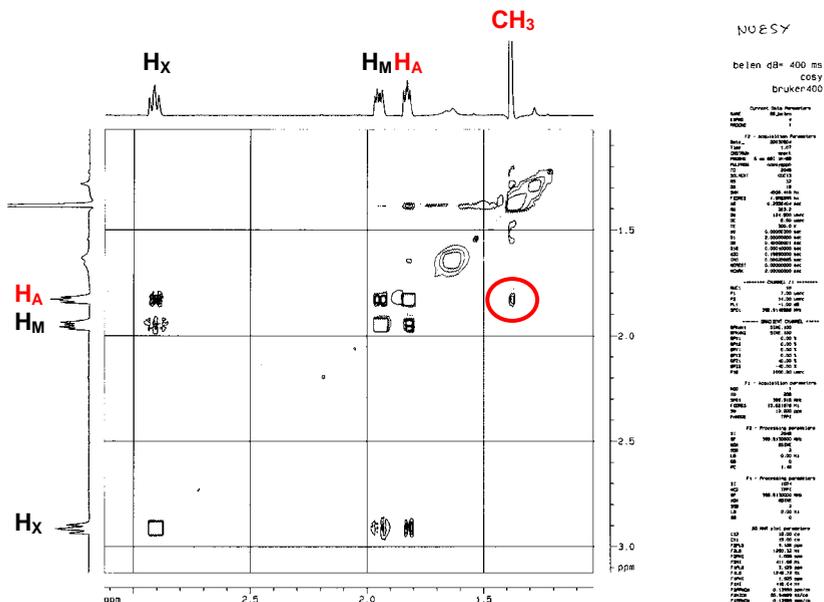
El primero de los isómeros ciclopropánicos eluido presentaba en RMN ^{13}C 10 carbonos aromáticos (6CH / 4C) correspondientes a las dos bromopiridinas sustituyentes, y los siguientes carbonos alifáticos: $\delta 15.62(CH_3)$, $\delta 22.78(CH_2)$, $\delta 29.71(C)$ y $\delta 35.65(CH)$. Realizamos una experiencia de GHSQC de este primer isómero donde se pudo observar la correlación de la señal a $\delta 22.78(CH_2)$ del RMN ^{13}C con los protones a $\delta 1.84$ y $\delta 1.72$ del RMN 1H (ver RMN 1H isómero trans pág. 110) lo que nos permitió asignar los hidrógenos en posición gem y determinar el valor de la constante de acoplamiento geminal de 4.14 Hz. Posteriormente se comprobó que el CH a $\delta 35.65$ en RMN ^{13}C correlacionó, como se esperaba, con el protón a $\delta 2.80$ en RMN 1H .



Una vez asignadas las señales del sistema ciclopropánico de este primer isómero llevamos a cabo una experiencia de NOESY sobre el mismo compuesto que nos permitió determinar su configuración absoluta que finalmente correspondió al isómero trans. Como se puede ver en la ampliación de la región alifática del espectro de NOESY (ver pág. 109), si nos centramos en el singulete correspondiente al grupo CH_3 , el compuesto presenta un único acoplamiento NOE que indica la presencia de un sólo H a distancia NOE, es decir un solo H del lado del metilo. Esta situación sólo se da en la estructura del isómero trans. De haberse tratado del isómero cis, con dos H del lado del metilo, debería observarse NOE sobre dos de los H del sistema ciclopropánico.

¹³² E. Preston, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la elucidación...*, Ed. Alhambra, 1980, 229

ISÓMERO (252trans) NOESY
REGIÓN ALIFÁTICA



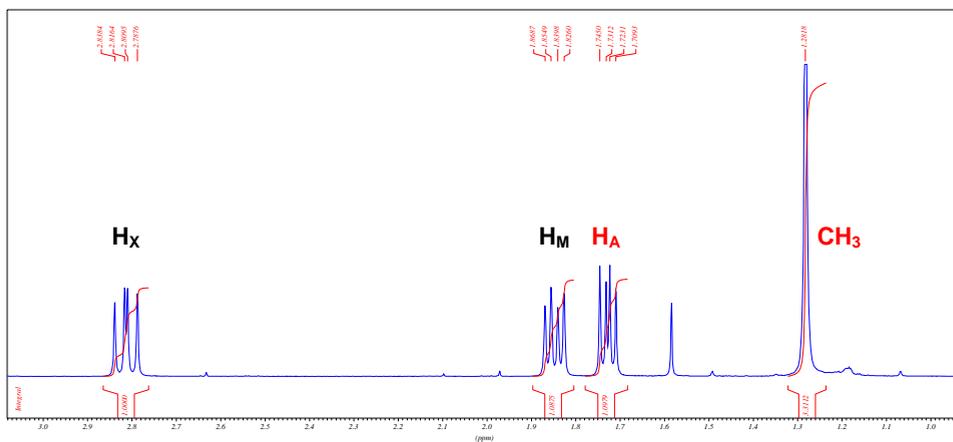
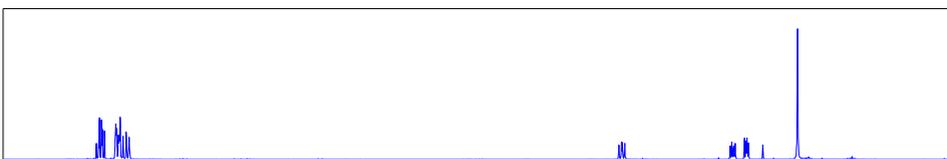
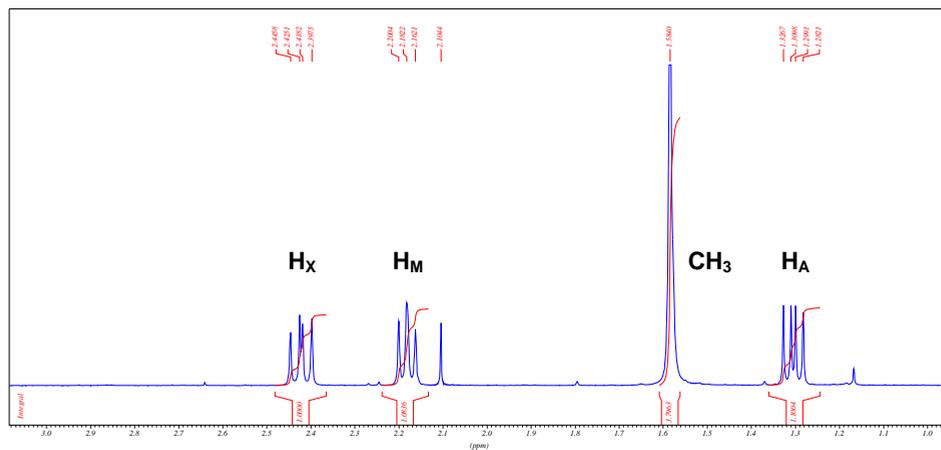
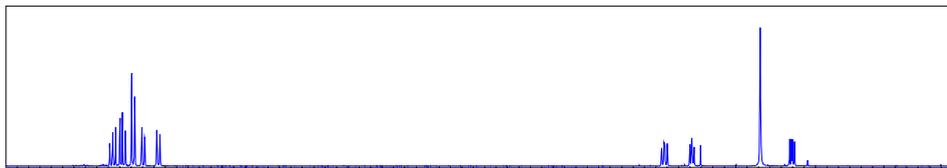
isómero trans

RMN ¹ H	δ (ppm)	M	J _{gem}	J _{cis}	J _{trans}
H _A	1.72	dd	4.14	---	6.57
H _M	1.84	dd	4.14	8.70	---
H _X	2.80	dd	---	8.70	6.57
CH ₃	1.28	s	---	---	---

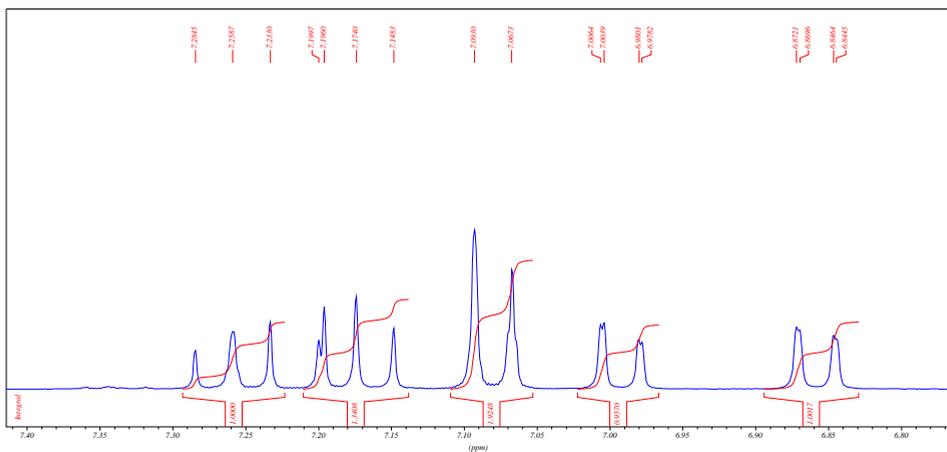
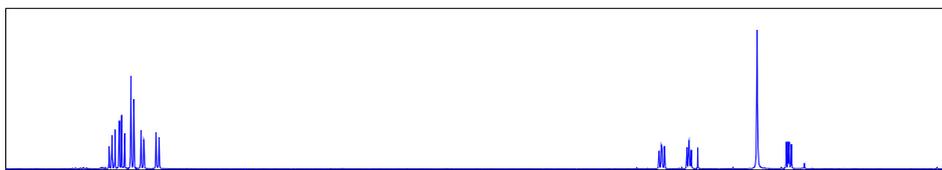
isómero cis

RMN ¹ H	δ (ppm)	M	J _{gem}	J _{cis}	J _{trans}
H _A	1.29	dd	5.10	8.30	---
H _M	2.18	dd	5.10	---	6.21
H _X	2.41	dd	---	8.30	6.21
CH ₃	1.58	s	---	---	---

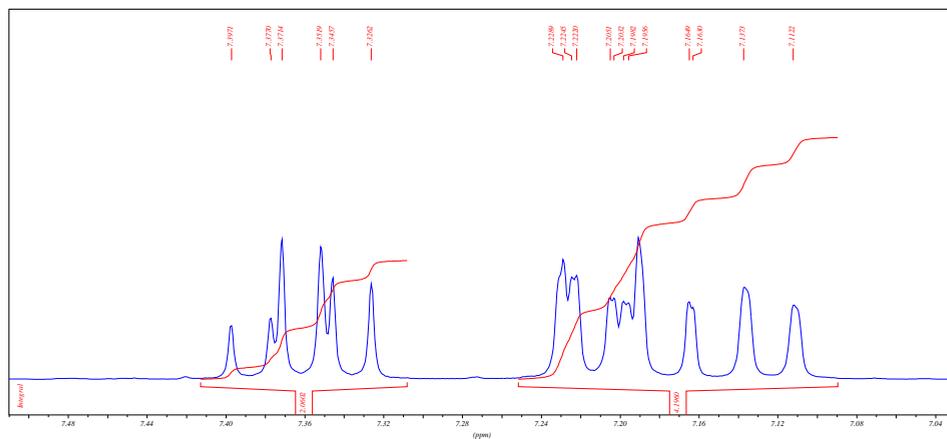
A *posteriori* pudimos comprobar que en (**178cis**) el protón alifático más desapantallado es H_X a δ2.41 (*CH* junto a piridina), 0.4ppm. más apantallado que en el caso del compuesto (**178trans**). El protón H_M a δ2.18 en (**178cis**) se encuentra desapantallado por el efecto de dos núcleos piridínicos, mientras que H_A se apantalla, respecto a la estructura trans, al no sufrir el efecto desapantallante (anisotrópico) de la piridina. Por otra parte el CH₃ del compuesto (**178trans**) esta más apantallado ya que no sufre el efecto de desapantallamiento anisotrópico del anillo piridínico.

RMN ^1H de los isómeros. (Zona alifática)

RMN ¹H de los isómeros. (Zona aromática)



(178cis)

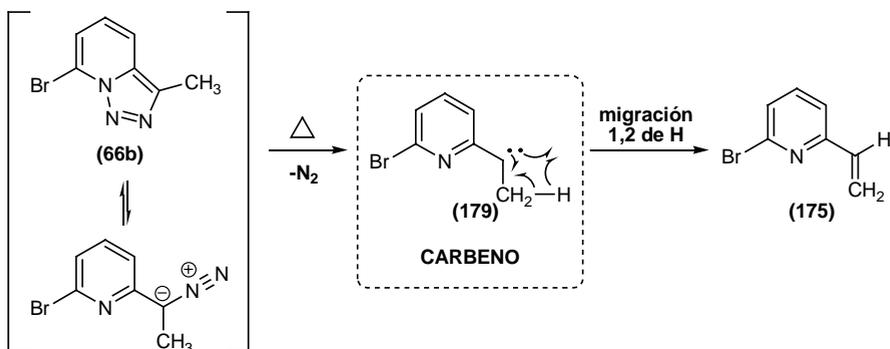


(178trans)

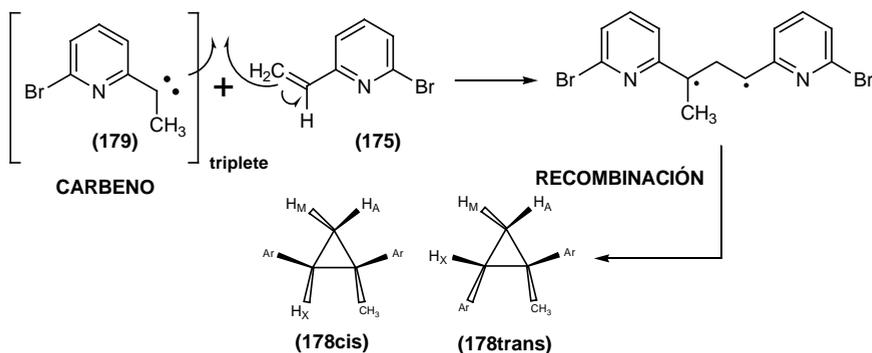
Propuesta mecanística para explicar los resultados obtenidos:

Hemos comentado anteriormente que la pirólisis de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (**1**) produce piridilcarbenos. En las condiciones en que se llevó a cabo este primer ensayo de estabilidad se pudo producir la pirólisis de la 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) formando el correspondiente (6-bromo-2-piridil)metilcarbeno (**179**). A partir de este intermedio es posible plantear una explicación para la formación de la totalidad los productos encontrados.

Una transposición 1,2 de hidrógeno da lugar a la 6-bromo-2-vinilpiridina (**20**).

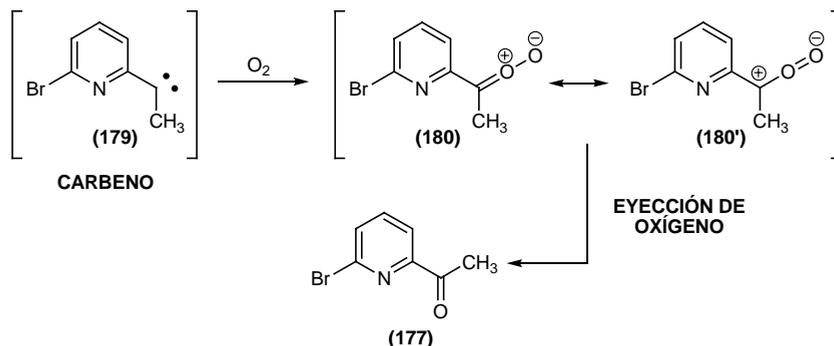


Los productos ciclopropanicos se pueden explicar por una adición del piridilcarbeno (**179**) al doble enlace de la vinilpiridina (**175**). Según la propuesta de Skell y Woodworth,¹³³ los carbenos en estado singulete se adicionan estereoespecíficamente a los alquenos mientras que los carbenos en estado triplete tienen un comportamiento dirradicalario y se adicionan de forma no estereoespecífica al doble enlace. En nuestro caso, al encontrar los dos isómeros (**178cis/trans**), la adición al doble enlace, según nuestra propuesta, habría transcurrido por vía de un carbeneo triplete.

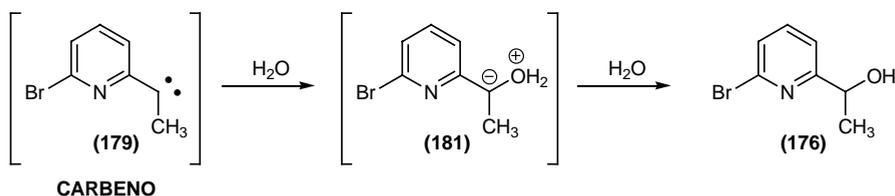


¹³³ P. S. Skell, R. C. Woodworth, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, 78, 4496

Por otra parte los carbenos triplete adicionan térmicamente oxígeno molecular (*hay aire presente en el medio de reacción*) dando O-óxidos de carbonilo (**180**) y (**180'**).¹³⁴ Estas especies se descomponen por eyección de un átomo de oxígeno produciendo finalmente la correspondiente cetona,¹³⁵ de esta manera se puede explicar tentativamente la formación del compuesto (**177**).



Es común que los carbenos reaccionen con moléculas como agua.¹³⁶ La formación de (**176**) puede explicarse contemplando la posibilidad de la presencia de trazas de agua en el medio, que al reaccionar con el carbene (**179**) generaría el alcohol (**176**).



Paralelamente llevamos a cabo dos ensayos sobre la 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) sin funcionalizar en C7 para comparar la estabilidad. Realizamos una primera prueba con condiciones similares a las utilizadas con (**66b**) (solución en acetonitrilo anhidro, reactor, $160^\circ C$, 7 días). Bajo estas condiciones el compuesto (**1b**) permaneció prácticamente inalterado, observándose únicamente trazas de 2-vinilpiridina (**173**). Esto nos permitió deducir la mayor estabilidad de la triazolopiridina base (**1b**) sobre su derivado 7-bromosustituído (**66b**).

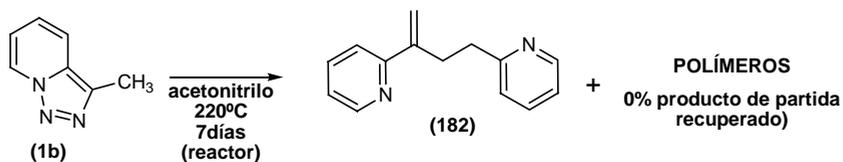


¹³⁴ W. H. Bunelle, *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 335

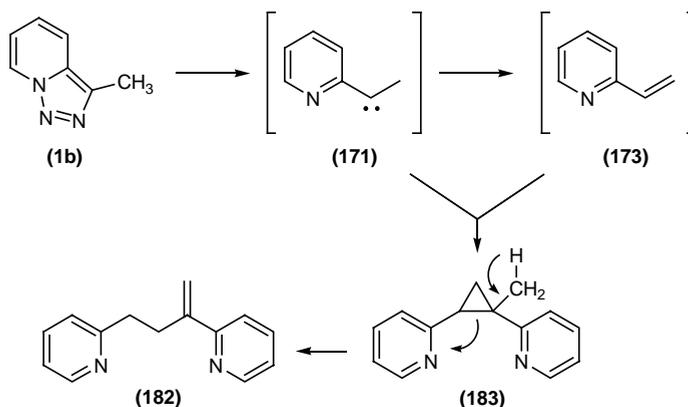
¹³⁵ J. C. Scaiano, W. G. McGimpsey, H. L. Casal, *J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 1612

¹³⁶ L. Noble, "Highlight in Organic Chemistry", Chap 16, 563

En un segundo ensayo, llevando la temperatura hasta 220°C (5días), sí se produjo la alteración de **(1b)**, obteniéndose de forma mayoritaria un residuo intratable producto de polimerización o descomposición, sin llegar a recuperar producto de partida. En este último ensayo se pudo detectar por RMN ^1H un nuevo compuesto **(182)** no observado anteriormente.



La formación del producto **(182)** puede interpretarse como consecuencia de la inserción del piridilcarbeno **(171)** en la vinilpiridina formada **(173)** para dar lugar a un ciclopropano **(183)** que puede romperse térmicamente para generar el compuesto **(182)** como se muestra en el esquema siguiente.



Podemos concluir que la 7-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina es un compuesto térmicamente menos estable que la 3-metiltriazolopiridina. Probablemente el efecto electrónatractor del átomo de bromo debilite el enlace N1-N8 facilitando la formación del 6-bromo-2-piridilmetilcarbeno **(179)**, que por distintas reacciones da lugar a la serie de compuestos descrita.

Con este estudio de estabilidad térmica de la 7-bromo-3-metiltriazolopiridina cerramos el apartado de síntesis de derivados halogenados de triazolopiridinas. A continuación comentamos los ensayos de acoplamiento de tipo Suzuki realizados con algunos de los derivados sintetizados.

2.2. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO TIPO SUZUKI CON DERIVADOS HALOGENADOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

La síntesis de biarilos por acoplamiento de Suzuki requiere la participación de dos tipos de compuestos orgánicos, por un lado reactivos organometálicos borónicos, y por otro derivados halogenados de bromo o yodo principalmente, aunque también existen ejemplos de acoplamiento con determinados sustratos clorados.

Seleccionamos los compuestos más accesibles sintéticamente de nuestra serie de derivados halogenados, la 3-iodotriazolopiridina (**147a**) y la 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**), para realizar experiencias de acoplamiento.

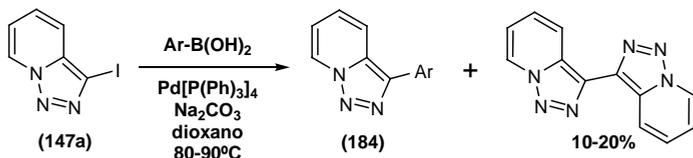
El procedimiento experimental habitual para las reacciones de acoplamiento tipo Suzuki es el siguiente:

1. Mezcla del haluro y el derivado borónico en ligero exceso.
2. Incorporación el catalizador ($\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$), en proporción de 3-6%.
3. Adición del disolvente y una cierta cantidad de base (K_2CO_3 , K_3PO_4 , NaHCO_3 , etc). (Habitualmente la adición de la base se realiza ayudándose de una pequeña cantidad de agua).
4. Agitación y calentamiento a temperaturas moderadas (60-90°C)
5. Tiempo de reacción variable. (en bibliografía se pueden encontrar ejemplos de reacciones desde 2 hasta 72 horas para distintos sustratos) El avance de la reacción se puede seguir por cromatografía de capa fina.
6. Extracción, secado, concentración y separación del crudo por procedimientos rutinarios sin precauciones especiales.

Comenzamos los ensayos con 3-iodotriazolopiridina que se hizo reaccionar en condiciones standard de acoplamiento de Suzuki con distintos ácidos arilborónicos comerciales. Se preparó la mezcla de la 3-iodotriazolopiridina, el ácido arilborónico correspondiente y el catalizador $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ en dioxano, se adicionó una solución básica y se dejó en calentamiento a 85°C durante un tiempo de 18-24h.

Durante la purificación de los diferentes crudos de reacción se aislaron en las fracciones mayoritarias los productos de acoplamiento, 3-ariltriazolopiridinas (**1c,184a-j**), con rendimientos de moderados a buenos (27-81%). A su vez también se detectó la

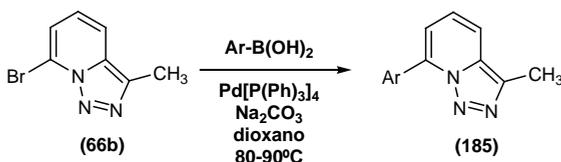
presencia de dímeros de la triazolopiridina procedente de la reacción de homoacoplamiento (10-20%).



Síntesis de 3-aril-1,2,4-triazolopiridinas. Acoplamiento con 3-iodotriazolopiridina

Ent	Ar	t	Prod.	Rdto
1	C ₆ H ₅	24h	(1c)	54%
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	20h	(184a)	76%
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	24h	(184b)	62%
4	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	20h	(184c)	81%
5	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	24h	(184d)	62%
6	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	18h	(184e)	68%
7	3-piridil	24h	(184f)	46%
8	6-fluor-3-piridil	24h	(184g)	61%
9	6-cloro-3-piridil	24h	(184h)	26%
10	2-furil	26h	(184i)	27%

Posteriormente se realizaron los ensayos de acoplamiento cruzado con 3-metil-7-bromotriazolopiridina (**185b**) en condiciones similares, y utilizando la misma serie de ácidos arilborónicos comerciales, dando muy buenos rendimientos (52-96%). En este caso no se observó la formación de dímeros de homoacoplamiento.

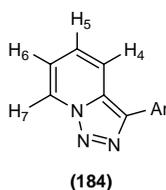


Síntesis de 3-aril-1,2,4-triazolopiridinas. Acoplamiento con 3-iodotriazolopiridina

Ent	Ar	t	Prod.	Rdto
1	C ₆ H ₅	24h	(185a)	96%
2	<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄	20h	(185b)	66%
3	<i>p</i> -MeC ₆ H ₄	24h	(185c)	76%
4	<i>m</i> -MeC ₆ H ₄	20h	(185d)	80%
5	<i>o</i> -MeC ₆ H ₄	24h	(185e)	60%
6	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	18h	(185f)	70%
7	3-piridil	24h	(185g)	52%

NOTA SOBRE PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS

En el espectro de RMN ^1H de las 3-ariltriazolopiridinas obtenidas destaca la presencia de los cuatro hidrógenos triazolopiridínicos con sus valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento característicos. Las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos sustituyentes concuerdan con las estructuras representadas. Los espectros de RMN ^{13}C y de masas mostraron coherencia con la estructura de cada compuesto.

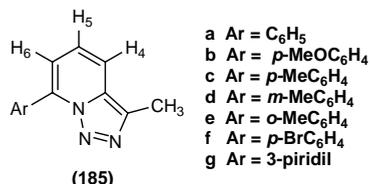


- a Ar = C_6H_5
- b Ar = $p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$
- c Ar = $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$
- d Ar = $m\text{-MeC}_6\text{H}_4$
- e Ar = $o\text{-MeC}_6\text{H}_4$
- f Ar = $p\text{-BrC}_6\text{H}_4$
- g Ar = 3-piridil
- h Ar = 6-fluor-3-piridil
- i Ar = 6-cloro-3-piridil
- j Ar = 2-Furil

3-ariltriazolopiridinas. RMN ^1H (CDCl_3).

	H4	H5	H6	H7	Otros
(1c)	7.95, d, J=8.9Hz	7.25, dd, J ₁ =8.9Hz, J ₂ =6.8Hz	6.95, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.8Hz	8.69, d, J=7.0Hz	7.90, m, 2H; 7.45, m, 2H; 7.33, m, 1H
(184a)	7.88, d, J=9.0Hz	7.20, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	6.91, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.6Hz	8.66, d, J=7.0Hz	7.81, d, 2H, J=8.9Hz; 6.98, d, 2H, J=8.9Hz; 3.81, s, 3H, (OCH ₃)
(184b)	7.91, d, J=9.0Hz	7.21, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	6.91, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.6Hz	8.66, d, J=7.0Hz	7.79, d, 2H, J=8.2Hz; 7.25, d, 2H, J=8.2Hz; 2.35, s, 3H, (CH ₃)
(184c)	7.93, d, J=9.0Hz	7.23, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	6.93, dd, J ₁ =7.1Hz, J ₂ =6.6Hz	8.68, d, J=7.1Hz	7.75, s, 1H; 7.66, d, 1H, J=7.7Hz; 7.33, dd, 1H, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =7.5Hz; 7.13, d, 1H, J=7.5Hz; 2.39, s, 3H, (CH ₃)
(184d)	7.62, d, J=9.0Hz	7.18, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	6.93, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.6Hz	8.69, d, J=7.0Hz	7.40, d, 1H, J=6.6Hz; 7.33-7.23, m, 3H; 2.38, s, 3H, (CH ₃)
(184e)	7.89, d, J=9.0Hz	7.27, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	6.95, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.6Hz	8.69, d, J=7.0Hz	7.77, d, 2H, J=8.5Hz; 7.57, d, 2H, J=8.5Hz
(184f)	7.95, d, J=9.0Hz	7.32, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	6.99, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.6Hz	8.73, d, J=7.0Hz	9.11, dd, 1H, J ₁ =2.2Hz, J ₂ =0.8Hz; 8.57, dd, 1H, J ₁ =4.8Hz, J ₂ =1.7Hz; 8.26, ddd, 1H, J ₁ =8.0Hz, J ₂ =2.2Hz, J ₃ =1.7Hz; 7.39, ddd, 1H, J ₁ =8.0Hz, J ₂ =4.8Hz, J ₃ =0.8Hz
(184g)	7.91, d, J=9.0Hz	7.35, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.8Hz	7.02, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.8Hz	8.72, d, J=7.0Hz	8.88, d, 1H, J=2.4Hz; 8.26, dd, 1H, J ₁ =8.3Hz, J ₂ =2.4Hz; 7.42, d, 1H, J=8.3Hz
(184h)	7.90, d, J=9.0Hz	7.34, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	7.03, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.6Hz	8.73, d, J=7.0Hz	8.68, d, 1H, J=2.4Hz; 8.39, ddd, 1H, J _{H-F} =7.8Hz, J ₁ =8.5Hz, J ₂ =2.4Hz; 7.05, dd, 1H, J _{H-F} =3.0Hz, J ₁ =8.5Hz
(184i)	8.08, d, J=9.0Hz	7.24, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.6Hz	6.95, dd, J ₁ =7.0Hz, J ₂ =6.6Hz	8.64, d, J=7.0Hz	7.49, dd, 1H, J ₁ =1.7Hz, J ₁ =0.75Hz; 6.92, dd, 1H, J ₁ =3.4Hz, J ₁ =0.75Hz; 6.50, dd, 1H, J ₁ =3.4Hz, J ₁ =1.7Hz

En los espectros de RMN ^1H de las 3-metil-7-ariltriazolopiridinas sintetizadas se observa el sistema ABC correspondiente a la triazolopiridina 7-sustituída. Los valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento son correctos y las señales correspondientes a los hidrógenos de los grupos sustituyentes coherentes. También resulta identificativo el singulete correspondiente al metilo en posición C3 en todos los compuestos. Al igual que en el caso anterior el resto de pruebas de caracterización corroboraron las estructuras propuestas.



3-metil-7-ariltriazolopiridinas. RMN ^1H (CDCl_3).

	H4	H5	H6	$\text{CH}_3(\text{C}3)$	Otros
(185a)	7.53, d, $J=9.0\text{Hz}$	7.18, dd, $J_1=9.0\text{Hz},$ $J_2=6.9\text{Hz}$	6.91, d, $J=6.9\text{Hz}$	2.58, s	7.90, m, 2H; 7.48-7.42, m, 2H
(185b)	7.50, d, $J=8.8\text{Hz}$	7.17, dd, $J_1=8.8\text{Hz},$ $J_2=6.9\text{Hz}$	6.89, dd, $J=6.9\text{Hz}$	2.59, s	7.92, d, 2H, $J=9.0\text{Hz};$ 7.00, d, 2H, $J=9.0\text{Hz};$ 3.83, s, 3H, (OCH_3)
(185c)	7.51, d, $J=8.7\text{Hz}$	7.17, dd, $J_1=8.7\text{Hz},$ $J_2=6.9\text{Hz}$	6.90, dd, $J=6.9\text{Hz}$	2.59, s	7.83, d, 2H, $J=8.3\text{Hz};$ 7.27, d, 2H, $J=8.3\text{Hz};$ 2.37, s, 3H, (CH_3)
(185d)	7.52, d, $J=8.9\text{Hz}$	7.17, dd, $J_1=8.9\text{Hz},$ $J_2=6.9\text{Hz}$	6.90, dd, $J=6.9\text{Hz}$	2.59, s	7.74, s, 1H; 7.69, d, 1H, $J=7.8\text{Hz};$ 7.36, dd, 1H, $J_1=7.8\text{Hz},$ $J_2=7.5\text{Hz};$ 7.25, d, 1H, $J=7.5\text{Hz};$ 2.38, s, 3H, (CH_3)
(185e)	7.57, d, $J=9.0\text{Hz}$	7.18, dd, $J_1=9.0\text{Hz},$ $J_2=6.9\text{Hz}$	6.75, dd, $J=6.9\text{Hz}$	2.59, s	7.39-7.23, m, 4H 2.36, s, 3H, (CH_3)
(185f)	7.55, d, $J=9.0\text{Hz}$	7.19, dd, $J_1=9.0\text{Hz},$ $J_2=6.9\text{Hz}$	6.92, dd, $J=6.9\text{Hz}$	2.59, s	7.84, d, 2H, $J=8.7\text{Hz};$ 7.60, d, 2H, $J=8.7\text{Hz}$
(185g)	7.60, d, $J=9.0\text{Hz}$	7.23, dd, $J_1=9.0\text{Hz},$ $J_2=6.9\text{Hz}$	7.00, dd, $J=6.9\text{Hz}$	2.61, s	9.02, dd, 1H, $J_1=2.1\text{Hz},$ $J_2=0.8\text{Hz};$ 8.67, dd, 1H, $J_1=4.8\text{Hz},$ $J_2=1.8\text{Hz};$ 8.47, ddd, 1H, $J_1=8.1\text{Hz},$ $J_2=2.1\text{Hz},$ $J_3=1.8\text{Hz};$ 7.43, ddd, 1H, $J_1=8.1\text{Hz},$ $J_2=4.8\text{Hz},$ $J_3=0.8\text{Hz}$

NOTA RESUMEN:

Se ha realizado la primera de síntesis de biheterociclos de triazolopiridinas por medio de reacciones de acoplamiento tipo Suzuki con derivados halogenados de triazolopiridinas previamente sintetizados. Los productos obtenidos presentan propiedades fluorescentes y serán estudiados en el apartado III.B.4. Estudios de fluorescencia en ariltriazolopiridinas.

3. SÍNTESIS DE ARILTRIAZOLOPIRIDINAS A PARTIR DE DERIVADOS BORÓNICOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

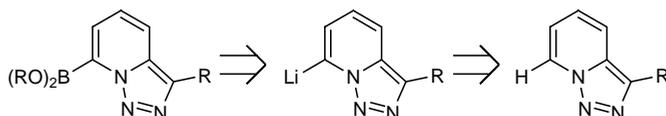
Presentamos un método general de síntesis de nuevos ácidos y ésteres [1,2,3]triazol[1,5-a]piridil borónicos y su aplicación en reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki con haluros de arilo para la síntesis de 7-ariltriazolopiridinas.

Parte de esta investigación se realizó en la Universidad de Caen (Francia), bajo la dirección del Pr. Sylvain Rault, en colaboración con el Dr. Alexandre Bouillon.

En el apartado anterior hemos descrito la síntesis de 7-ariltriazolopiridinas a partir de derivados halogenados de triazolopiridina y derivados borónicos comerciales. Estos productos tienen por lo general un precio muy elevado que hay que sumar al coste de los catalizadores. Además, la gama de ácidos y ésteres borónicos disponibles aunque se ha ampliado notablemente en los últimos años todavía es muy inferior a la de sus haluros equivalentes. La preparación de derivados borónicos de triazolopiridinas, productos desconocidos hasta el momento, nos podía proporcionar una secuencia general de síntesis de 7-ariltriazolopiridinas económicamente más rentable.

En los antecedentes de reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki hemos descrito las alternativas de preparación de ácidos y ésteres borónicos. El método habitual requiere la síntesis previa de derivados organolíticos. En el caso de las triazolopiridinas conocemos la reacción de litiación peri-dirigida en la posición C7, que conduce por reacción con electrófilos a la formación de derivados 7-sustituídos. Como veremos esta misma secuencia se ha podido aplicar en la síntesis de derivados 7-triazolopiridilborónicos.

PREPARACIÓN DE DERIVADOS 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS PLANTEAMIENTO RETROSINTÉTICO



La obtención de derivados borónicos en el resto de posiciones del sistema triazolopiridínico planteaba más dificultades. A pesar de ello se han realizado varios intentos de litiación en otras posiciones que explicaremos posteriormente (bloqueo de C7, intercambio halógeno-litio en haluros de triazolopiridinas, litiación orto-dirigida).

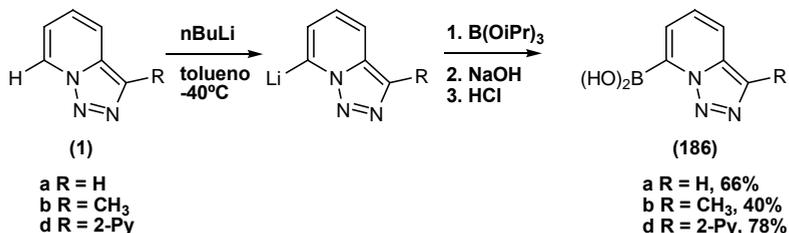
3.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS

Se realizó la síntesis de los ácidos borónicos de las triazolopiridinas (**186**) utilizando la metodología clásica de reacción de un intermedio organolítico, generado por desprotonación, con un trialkilborato.⁹³

Los correspondientes litióderivados de triazolopiridinas se prepararon con *n*BuLi en tolueno a -40°C, y posteriormente se los hizo reaccionar con triisopropil borato. La mezcla de reacción se trató con una solución acuosa de NaOH al 5% y finalmente se neutralizó la fase acuosa con la adición cuidadosa de HCl para prevenir la desboronación.

Los nuevos ácidos 7-triazolopiridilborónicos (**186**) resultaron sólidos, estables en condiciones normales de almacenamiento, relativamente fáciles de manipular y purificar y se obtuvieron con rendimientos comprendidos entre el 40-78%.

SÍNTESIS DE ÁCIDOS 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS



El uso LDA en éter como alternativa de litiación en la síntesis del compuesto (186b) produjo rendimientos más moderados.

Se realizó también la síntesis de los ésteres borónicos (**187**). Para su preparación se siguió inicialmente el procedimiento *one pot* descrito por Coudret¹⁰⁸ en la síntesis del éster de pinacol 4-piridilborónico y que había sido utilizado con éxito por Rault y colaboradores¹¹² en la síntesis de ésteres borónicos de piridinas (ver pag. 84). Estudiamos la adaptación de dicho método al caso de las triazolopiridinas.

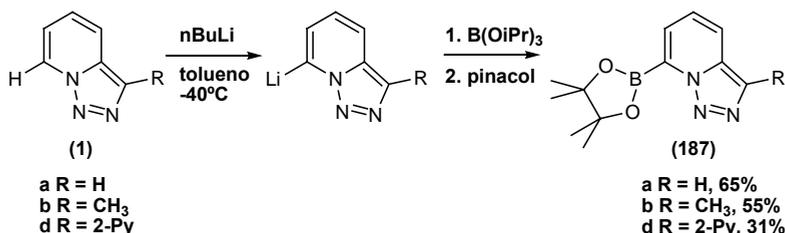
⁹³ A. Suzuki, N. Miyaura, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457.

¹⁰⁸ C. Coudret, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3543.

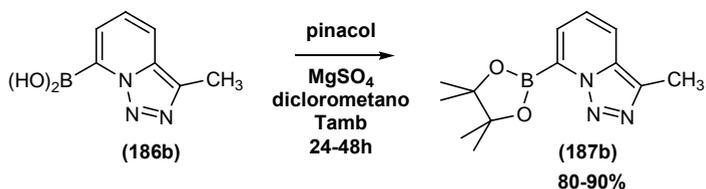
¹¹² A. Bouillon, J. C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2885.

Los ésteres (**187**) se obtuvieron en condiciones similares a las descritas para los ácidos, adicionando pinacol en lugar de la solución acuosa de NaOH, e introduciendo pequeñas variaciones sobre el tratamiento posterior de reacción detalladas en la parte experimental de la memoria. Los ésteres resultaron sólidos estables, y sus rendimientos estuvieron comprendidos entre 30-65%.

SÍNTESIS DE ÉSTERES 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS



La preparación del éster (**187b**) también fue ensayada por un segundo método de esterificación consistente en la agitación a temperatura ambiente de una mezcla del ácido (**186b**), pinacol y MgSO₄ anhidro en diclorometano durante 24-48h, obteniéndose con rendimientos del 80-90%.



Este proceso de esterificación se puede aplicar de forma general para la síntesis de otros derivados sustituyendo el pinacol por el reactivo adecuado. Por ejemplo, la misma reacción la volvimos a utilizar para la preparación del compuesto borocano (**188b**) realizando, en este caso, la agitación con N-metildietanolamina.



El borocano (**188b**) resultó un compuesto sólido amarillo, que pudimos aislar en estado puro, aunque presentó problemas en su almacenamiento, adquiriendo en varios días consistencia semisólida y coloración verdosa.

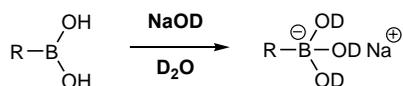
PROPIEDADES ESPECTROSCÓPICAS

Ácidos Borónicos de triazolopiridinas

Los ácidos 7-triazolopiridilborónicos (**186**) son compuestos sólidos de coloración amarilla y punto de fusión elevado (por encima de 300°C). Su solubilidad es muy baja en disolventes orgánicos comunes. Describimos los aspectos más interesantes de su caracterización.

Espectroscopía de RMN ¹H

Los compuestos (**186a**) y (**186b**) de la serie resultaron insolubles en los disolventes deuterados habituales como cloroformo, metanol, D₂O, dimetilsulfóxido y acetona. Sólo fue posible solubilizarlos en medios básicos, por lo que el análisis de RMN se llevó a cabo en una disolución de NaOD en agua deuterada, siguiendo un procedimiento parecido al utilizado por Norrild y Eggert¹³⁷ en 1995.



El ácido borónico de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**186d**) por su parte, resultó parcialmente soluble en acetona permitiendo su análisis de RMN en acetona deuterada.

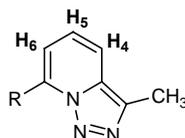
El primer producto sintetizado fue el ácido 7-(3-metil)-triazolopiridilborónico (**186b**). Su espectro inicial de RMN ¹H, realizado en D₂O / NaOD, presentaba un sistema de acoplamiento ABC típico de las triazolopiridinas 7-sustituídas, con valores de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento coherentes con su estructura. En ese mismo espectro se observaba también la presencia, en muy baja proporción, de un conjunto de señales que inicialmente consideramos como una impureza.

Al realizar una nueva experiencia de RMN ¹H a las 24h sobre la misma muestra conservada a temperatura ambiente, se observó que lo que creíamos en principio una impureza había evolucionado incrementando el valor de su integración en perjuicio de

¹³⁷ J. C. Norrild, H. Eggert, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 1479

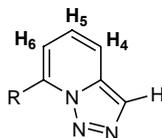
las señales correspondientes al producto mayoritario en el espectro inicial, quedando ahora dos sistemas de acoplamiento ABC de triazolopiridina.

De esta forma decidimos mantener la muestra en las mismas condiciones por un periodo de 15 días. Pasado este tiempo las señales del espectro de RMN ^1H correspondieron únicamente al producto que habíamos detectado en segundo lugar.



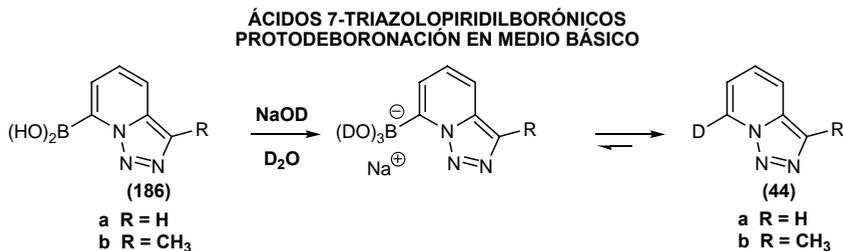
RMN ^1H	δ CH ₃	δ H ₄	δ H ₅	δ H ₆	J ₅₋₄	J ₅₋₆	R
t(0)	2.54	7.59	7.28	7.15	8.7Hz	6.6Hz	B(OD) ₃ ⁻
t(15días)	2.39	7.52	7.17	6.99	8.9Hz	6.8Hz	D

Esta situación se repitió al realizar las experiencias de RMN ^1H del ácido 7-triazolopiridilborónico (**186a**) en las mismas condiciones D₂O / NaOD, observando la desaparición de las señales del producto inicial y la aparición de un segundo producto en un periodo de 15 días.



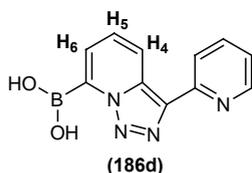
RMN ^1H	δ H ₃	δ H ₄	δ H ₅	δ H ₆	J ₅₋₄	J ₅₋₆	R
t(0)	7.90	7.53	7.17	6.98	8.7Hz	6.7Hz	B(OD) ₃ ⁻
t(15días)	7.93	7.68	7.22	6.99	8.9Hz	6.8Hz	D

El estudio de los datos de RMN nos permite afirmar que la reacción que se produce en el tubo de RMN es la protodesboronación del grupo borónico que conduce a la formación de los productos deuterados en C7 (**44a,b**).



Se realizó el análisis de RMN ^1H de los productos originales [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) y 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) en D_2O , y las señales correspondientes a los protones H_4 , H_5 y H_6 coincidieron respectivamente con las señales de los productos formados a los 15 días, confirmándose la protodesboronación de los ácidos (**186a,b**) dando lugar a la formación de los derivados (**44a,b**) deuterados en la posición C7.

El ácido borónico de la 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**186d**) pudo disolverse en acetona deuterada en una proporción suficiente para realizar el análisis de RMN directo sin necesidad de establecer un medio básico, no observándose protodesboronación.



RMN ^1H	δH_4	δH_5	δH_6	J_{5-4}	J_{5-6}
(186d)	8.75	7.52	7.66	8.85Hz	6.78Hz
RMN (acetona- d_6)					
No se indican los protones del núcleo piridinico					

Espectrometría de Masas

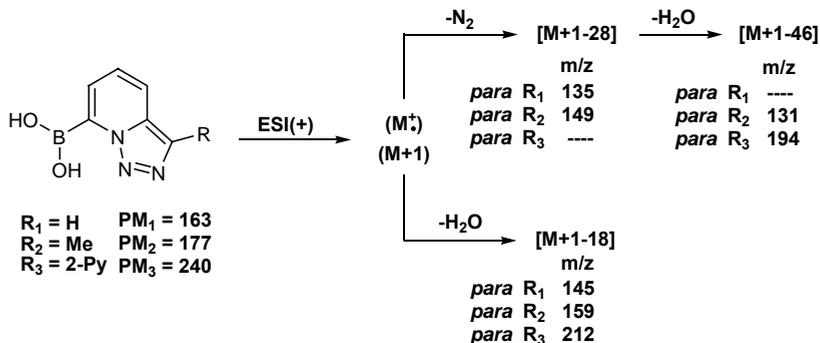
Los ácidos 7-triazolopiridilborónicos dieron problemas al aplicar las técnicas de rutina en espectrometría de masas: impacto electrónico (**IE**), ionización química, o **FAB** (*fast atom bombardment*). Para su caracterización se tuvo que recurrir a la técnica de electrospray (**ESI positivo**) disolviendo la muestra en acetonitrilo/agua 50/50 con un 1% de ácido acético.

Los iones obtenidos en el espectro por **ESI positivo** que correspondían al pico M^+ de los ácidos borónicos junto al $\text{M}+1$ que se obtiene por protonación en esta técnica¹³⁸, se seleccionaron y se llevaron de nuevo a un segundo masas (*espectro de masas en tandem*) observando las fragmentaciones de los iones moleculares. El estudio del masas del ión $\text{M}+1$ reveló dos tipo de fragmentaciones características:

1. Pérdida de N_2 desde el ión $\text{M}+1$ seguida de la pérdida de agua.
2. Pérdida de agua directamente desde el ión $\text{M}+1$.

¹³⁸ M. Hesse, H. Meier, B. Zeeb, "Métodos espectroscópicos en Química Orgánica" Ed. Síntesis, 1997

ÁCIDOS 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS
ESTUDIO FRAGMENTACIONES



Al no encontrar datos bibliográficos relativos a espectros de masas de ácidos borónicos hemos considerado prudente no especular con fragmentos estructurales que justifiquen la pérdida de agua. La pérdida de nitrógeno, en cambio, si que es una constante en las fragmentaciones de los espectros de masas de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.¹³⁹

Espectroscopía de Infrarrojos

El hecho más significativo en el espectro de infrarrojo es la presencia del grupo B(OH)₂. En literatura¹³² se describen las siguientes bandas de absorción para estos derivados:

Asignación	Intervalo normal	Observaciones
B-O st	1380-1310	Muy intensa
BO-H st	3300-3200	Muy ancha
B-C st	1240-620	Intensa, dos bandas

El estudio de los espectros de infrarrojos en los tres compuestos de la serie reveló señales que se integran en los intervalos previstos con similares características (intensidad y anchura) y que podrían atribuirse a la absorción por la presencia de los enlaces correspondientes a la existencia de un grupo B(OH)₂.

Infrarrojo	Bandas de absorción significativas		
(186a)	3201.85 ancha	1352.24 Muy Int.	822.30 745.93
(186b)	3423.05 ancha	1316.49 Muy Int.	868.63 772.66
(186d)	3367.89 ancha	1316.49 Muy Int.	830.00 753.47
Asignación*	BO-H st	B-O st	B-C st

* Asignación teórica en base a tablas.

¹³⁹ M. Elmasnaouy, *Tesis Doctoral, Universidad de Valencia, 1999*, 219

¹³² E. Preston, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tablas para la elucidación...*, Ed. Alhambra, 1980, 229

Ésteres Borónicos de triazolopiridinas

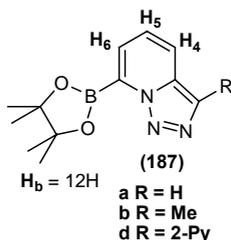
Los ésteres borónicos de la serie triazolopiridina resultaron sólidos estables, de color amarillo, y solubles en disolventes de uso común en el laboratorio (acetato de etilo, diclorometano, cloroformo ,etc). Sus puntos de fusión son muy inferiores a los de los ácidos, por debajo de 200°C.

La caracterización de los derivados ésteres de pinacol 7-triazolopiridilborónicos (**187**) o 7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas, fue más sencilla ya que se pudo aplicar las técnicas y condiciones habituales de elucidación estructural. A continuación describimos los análisis de espectroscopia de RMN de ^1H , espectrometría de masas e infrarrojo. En este caso ninguno de los compuestos tuvo que ser manipulado en circunstancias especiales de forma que trataremos la caracterización de la serie de manera conjunta.

Espectroscopía de RMN ^1H

Se realizaron análisis de RMN de ^1H y ^{13}C en CDCl_3 obteniendo en todos los casos espectros sin impurezas, bien resueltos y con señales que se ajustan en integración, desplazamientos químicos y multiplicidades a lo predecible para las estructuras propuestas.

En el espectro de RMN de ^1H se observa como señal más significativa un singulete a $\delta(1.38-1.40)$ que integra 12H y que corresponde a los metilos de la funcionalización éster. La región aromática presenta las tres señales correspondientes al sistema ABC de triazolopiridina con los valores de desplazamiento y constantes de acoplamiento característicos. En el caso del derivado (**187d**) se aprecian también las cuatro señales de hidrógenos aromáticos correspondientes al sistema piridina 2-sustituido (*ver parte experimental*).

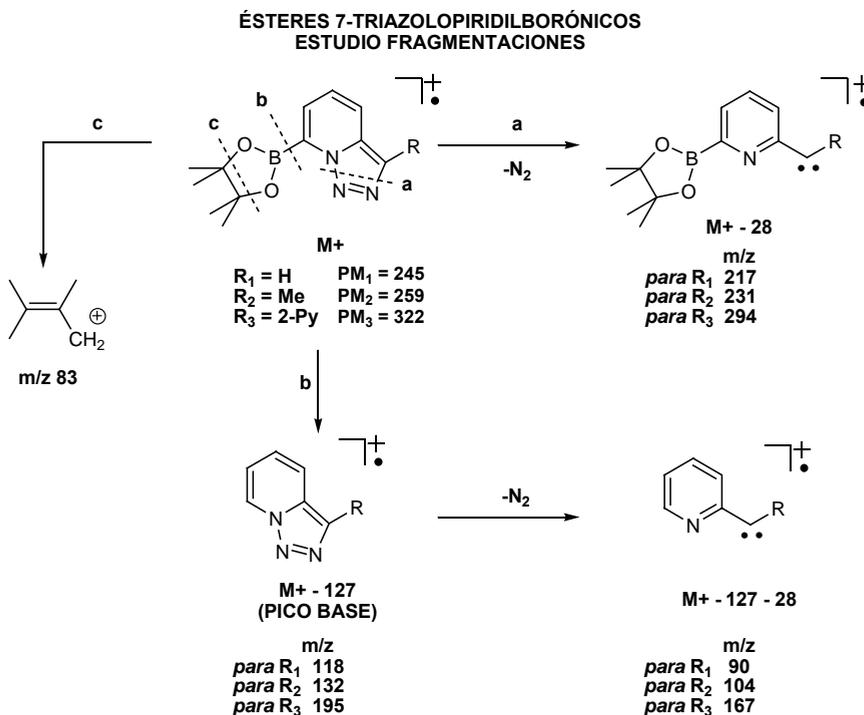


RMN ^1H	(187a)	(187b)	(187d)
H_4	δ 7.73-1H	δ 7.60-1H	δ 8.76-1H
H_5	δ 7.13-1H	δ 7.05-1H	δ 7.26-1H
H_6	δ 7.43-1H	δ 7.40-1H	δ 7.46-1H
H_b	δ 1.38-12H	δ 1.37-12H	δ 1.39-12H
J_{5-4}	8.9 Hz	8.9 Hz	8.9 Hz
J_{5-6}	6.6 Hz	6.6 Hz	6.6 Hz

Espectrometría de Masas

Se llevaron a cabo los espectros de masas (alta resolución) de los ésteres borónicos por el procedimiento de impacto electrónico (IE). Los tres compuestos mostraron los correspondientes iones moleculares concordantes con sus fórmulas moleculares. El análisis de los espectros de masas de la serie refleja tres tipos de fragmentaciones características:

1. Pérdida de N₂ (**ruta a**) propia de las triazolopiridinas¹³⁹ generando un carbeno ión radical.
2. Ruptura del enlace C-B (**ruta b**) dando lugar a los iones correspondientes a las triazolopiridinas base. Estos iones sufren de nuevo la pérdida de N₂.
3. Presencia de un ión a 83 m/z asignable a la fragmentación del pinacol (**ruta c**).



¹³⁹ M. El Masnaouy, *Tesis Doctoral*, 1999, 219, *Universidad de Valencia*

Espectroscopía de Infrarrojos

El espectro de infrarrojo de los ésteres muestra señales correspondientes a bandas de absorción análogas a las descritas para los ácidos. En este caso, es significativa una nueva banda asignable al enlace tipo éster C-O st, que en literatura está descrito en un intervalo de valores de 1330-1050.

Infrarrojo	Bandas de absorción significativas				
(187a)	3477.04	1366.52	1150.33	979.66	758.47
(187b)	3410.12	1329.49	1134.13	978.70	748.24
(187d)	3468.38	1377.77	1178.88	845.78	738.65
Asignación*	BO-H st	B-O st	C-O st	B-C st	

* Asignación teórica en base a tablas.

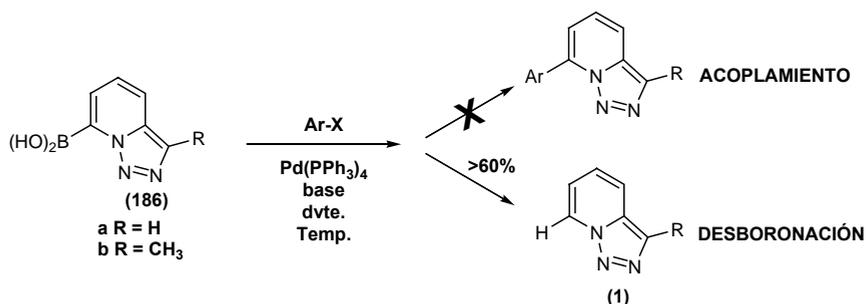
3.2. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE TIPO SUZUKI CON DERIVADOS 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS

En la bibliografía de las reacciones de Suzuki hemos comentado el problema de la protodesboronación de ácidos borónicos en sistemas heterocíclicos. El mismo problema lo detectamos en los ácidos borónicos de nuestras triazolopiridinas de manera casual durante su caracterización al realizar ensayos de RMN en medios básicos.

Las reacciones de acoplamiento de Suzuki requieren condiciones básicas lo que supone un problema debido a la estabilidad de nuestros ácidos borónicos. Estudiamos distintas condiciones de reacción y probamos con los derivados borónicos que son más estables. Se sintetizaron los ésteres **(187a,b,d)** y en último término el borocano **(188b)**, comprobando desafortunadamente, que el problema de la desboronación es extensible a todos los derivados borónicos de triazolopiridina en las condiciones ensayadas.

Los ácidos borónicos sintetizados se emplearon directamente en reacciones de acoplamiento cruzado de Suzuki con haluros de heteroarilo.

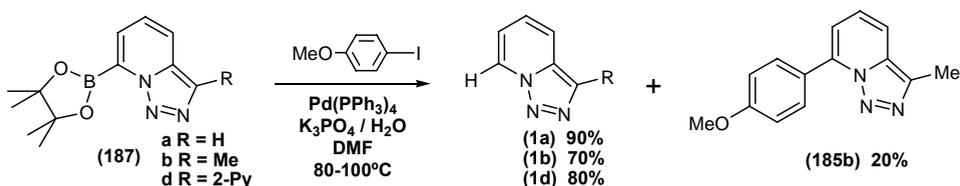
Se realizaron varios ensayos iniciales con los ácidos **(186a,b)**, modificando las condiciones de reacción, probando bases y disolventes, y en todos ellos se produjo como resultado mayoritario la protodesboronación sin obtener indicio alguno del producto de acoplamiento.



Acoplamiento de Suzuki con los ácidos (186a,b)

Ent.	R	Ar-X	Dvte	Base	t	% Deb.	% Acop.
1	CH ₃	2-bromopiridina	DME/H ₂ O	K ₂ CO ₃	5d	75	---
2	CH ₃	2-bromopiridina	DME/H ₂ O	K ₃ PO ₄	5d	70	---
3	CH ₃	2-bromopiridina	DMF/H ₂ O	Na ₃ PO ₄	6d	67	---
4	CH ₃	2-bromotiofeno	DME/H ₂ O	K ₂ CO ₃	8h	60	---
5	CH ₃	4-iodoanisol	DME/H ₂ O	K ₂ CO ₃	40h	82	---
6	H	4-bromoanisol	DME/H ₂ O	K ₃ PO ₄	5h	64	---
7	H	4-iodoanisol	DME/H ₂ O	NaHCO ₃	20h	59	---
8	H	4-iodoanisol	DME/H ₂ O	K ₂ CO ₃	40h	85	---

En vista de los resultados decidimos preparar los ésteres borónicos a los que se recurre generalmente por poseer una mayor estabilidad. Los productos presentaron la ventaja inicial de ser mucho más solubles que los ácidos. Los ésteres de pinacol **(187)** se utilizaron en condiciones estándar de acoplamiento de Suzuki (DMF / K₃PO₄ aq / Pd(PPh₃)₄ / 65 °C),¹¹² con 4-iodoanisol.



Los compuestos **(187a,d)** se desboronaron de manera prácticamente cuantitativa. El éster **(187b)**, sin embargo, dio un menor porcentaje de desboronación y además proporcionó la síntesis del compuesto **(185b)** con un rendimiento inicial del 10% posteriormente incrementado hasta el 20% cambiando la marca del catalizador, Lancaster en lugar de Aldrich.

¹¹² A. Bouillon, J. C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2885.

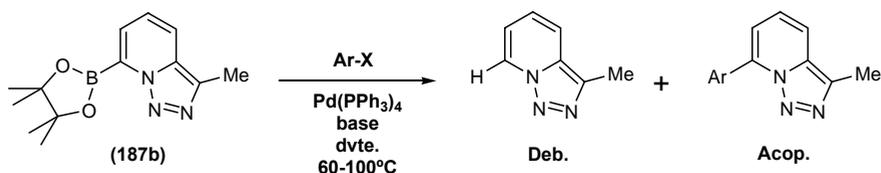
Decidimos seguir nuestra investigación con el ester borónico (**187b**) por su mejor reactividad posiblemente debido a la mayor solubilidad y estabilidad de este compuesto.

Para profundizar en la metodología de Suzuki se realizó una estancia de trabajo en el *Cétre d'Études et de Recherche sur le Médicament de Normandie (Caen, Francia)* en el grupo de investigación del Pr. Sylvain Rault, de reconocido prestigio en el campo de acoplamientos de Suzuki en sistemas piridínicos.

Efectuamos numerosos intentos para mejorar los resultados modificando las condiciones de reacción. Se investigaron distintas bases (K_2CO_3 , NaF, K_3PO_4 , $NaHCO_3$, $KaOH$, $Ba(OH)_2 \cdot 8H_2O$), disolventes (DME/ H_2O , DMF/ H_2O , tolueno, acetona, dioxano), catalizadores y correactivos (2-bromopiridina, 2-bromotiofeno, 3-bromotiofeno, 4-iodoanisol, 4-iodopiridina, 2-cloro-5-iodopiridina, 2-fluor-5-iodopiridina).

El resultado mayoritario fué en todos los casos la desboronación, sin embargo, el éster (**187b**) acopló con algunos de los heteroarilhaluros probados.

En la tabla siguiente se recogen los resultados más significativos de los ensayos realizados que condujeron a la obtención de los productos de acoplamiento.



Acoplamientos de Suzuki con el éster (187b)

Ent.	Ar-X	Base	Dvte.	%Cat	t	Deb.*	Acop.*
1	4-iodoanisol	K_3PO_4	DMF / H_2O	6**	8h	86%	10%
2	4-iodoanisol	K_3PO_4	DMF / H_2O	6	16h	70%	20%
3	2-cloro-5-iodopiridina	$Ba(OH)_2$	dioxano	8	24h	60%	10%
4	2-cloro-5-iodopiridina	$Ba(OH)_2$	dioxano	4	24h	62%	10%
5	2-cloro-5-iodopiridina	NaF	dioxano	6	20h	64%	10%
6	2-cloro-5-iodopiridina	$NaHCO_3$	DME / H_2O	5	20h	70%	<10%
7	2-cloro-5-iodopiridina	NaF	DME / H_2O	5	20h	70%	<10%
8	4-iodopiridina	$Ba(OH)_2$	dioxano	5	20h	55%	18%
9	4-iodopiridina	$K(OH)$	dioxano	6	72h	60%	12%
10	2-fluor-5-iodopiridina	$Ba(OH)_2$	dioxano	5	72h	70%	15%

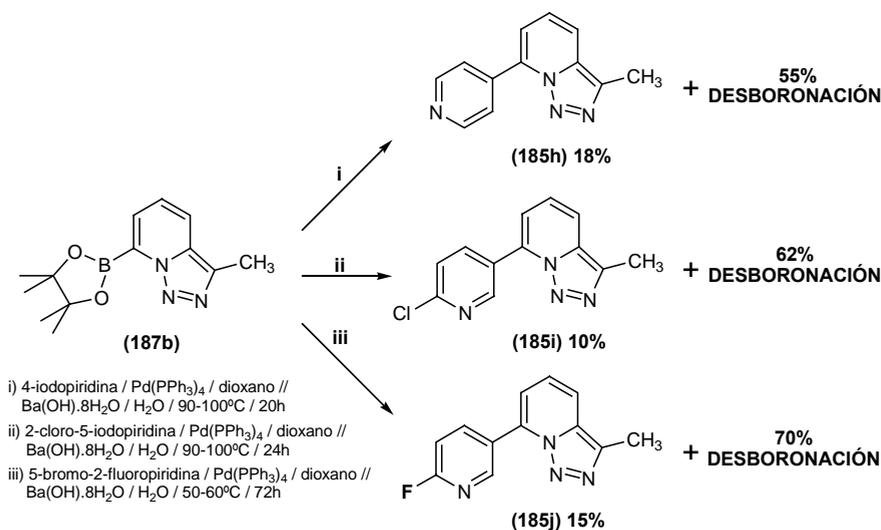
* Producto aislado ** Catalizador Aldrich

El requerimiento de la base en la reacción de Suzuki está relacionado con la etapa de transmetalación. La base más habitual es el Na_2CO_3 pero presenta problemas en substratos con demanda estérica. En estos casos se utilizan, entre otras, bases de bario, talio y plata.

La aceleración de la reacción que producen estas bases se relaciona con un desplazamiento más eficaz del haluro en el complejo de adición oxidativa debido a la formación de haluros insolubles.

Otras bases utilizadas son CsCO_3 , K_2CO_3 , K_3PO_4 , NaF , KF , NaOH y KOH . En nuestras experiencias el $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ ofreció los porcentajes de desboronación más bajos, aunque siempre por encima del 60%.

Podemos ver en el esquema siguiente los acoplamientos conseguidos en las condiciones más favorables. Los compuestos obtenidos (**185h-j**), a pesar del bajo rendimiento, son muy interesantes ya que se trata de biheterociclos formados por unidades de piridina y triazolopiridina.



Los tres compuestos resultaron sólidos estables, sin problemas para su purificación y almacenamiento y fácilmente cristalizables en disolventes comunes. Con ellos completamos la serie de triazolopiridinas 7-arilsustituídas que sirvió para realizar estudios de fluorescencia.

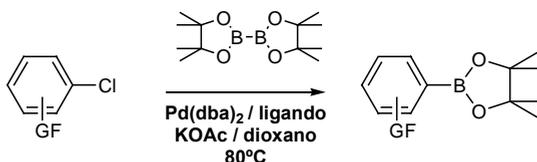
3.2.1. Estabilidad de derivados 7-triazolopiridilborónicos

La desboronación se convirtió en el principal obstáculo en nuestra investigación. Es difícil encontrar citas en la literatura relativas a este suceso a pesar de ser bastante frecuente. La mayor parte de los trabajos revisados trata la desboronación como una reacción secundaria,^{140,141} que no supone un grave impedimento para el desarrollo del proceso, obteniendo los productos de acoplamiento con rendimientos aceptables.

En el caso de las piridinas es un hecho bastante documentado. Como hemos comentado, se sabe que los derivados 3 y 4-piridilborónicos son más estables y resisten mejor las condiciones de almacenamiento y reacción de Suzuki que los derivados 2-piridilborónicos.

En la bibliografía previa vimos como se había ensayado sin éxito la síntesis del ácido 2-piridilborónico (**100**)¹⁰⁰ aduciendo problemas de estabilidad del producto. Fischer y Havinga, en 1965,¹⁰⁶ en sus estudios de los mecanismos de protodesboronación en piridinas y bencenoboronatos llegaban a conclusiones similares sobre un derivado 2-piridilboronato reafirmando, como habíamos indicado, que la protodesboronación en ácidos heteroarilborónicos se produce especialmente cuando el boro se encuentra situado en un carbono adyacente a un heteroátomo.

Ishiyama y Miyaura inciden en este factor.¹⁴² En un trabajo de 2001 describieron la reacción de acoplamiento cruzado del reactivo bis(picolinato)diborano con cloroarenos. Este reactivo se utiliza habitualmente para obtener ésteres de pinacol arilborónicos o para la realización de acoplamientos *in situ*.



De toda una serie de 18 cloruros aromáticos y heteroaromáticos solo la 2-cloropiridina (**189**) produjo un resultado negativo, 0% de boronato, obteniendo cuantitativamente la

¹⁴⁰ Y. Fukuyama, Y. Kiriya, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 34, 7637

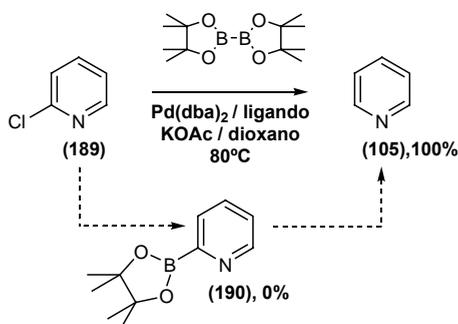
¹⁴¹ D. Muller, J. P. Fleury, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2229

¹⁰⁰ E. Tyrrell, P. Brookes, *Synthesis*, **2002**, 4, 469.

¹⁰⁶ F. C. Fischer, E. Havinga, *Recueil*, **1965**, 84, 439.

¹⁴² T. Ishiyama, K. Ishida, N. Miyaura, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9813.

formación de piridina. El intermedio boronato (**190**), inestable en las condiciones de su preparación, sufre protodesboronación dando lugar a la piridina hidrógenosustituída.

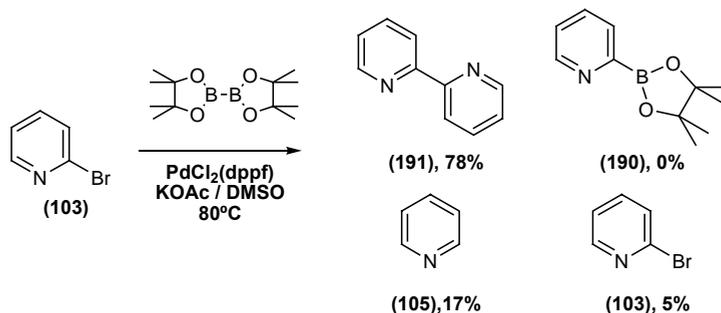


Stevens y colaboradores, en 2003, revisaron las condiciones utilizadas por Miyaura para la obtención de ésteres 2-piridilborónicos por acoplamiento cruzado de bis(pinacolato)diborano y 2-bromopiridina¹⁴³.

Los ésteres borónicos sintetizados reaccionaron *in situ* con una parte de la 2-bromopiridina de partida dando lugar a 2,2'-bipiridinas como productos de homoacoplamiento con elevados rendimientos.

Dependiendo de las condiciones de reacción observaron una proporción variable de productos de desboronación. El intento de realizar cruces entre 2-bromopiridinas distintamente funcionalizadas les condujo a la obtención de mezclas complejas de productos de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado.

Como se muestra en el esquema, los autores no consiguieron aislar el éster borónico (**190**), pero no cabe duda de su formación *in situ* dando lugar a la bipiridina (**191**) por homoacoplamiento y a la piridina (**105**) por desboronación.



¹⁴³ A. A. Fuller, R. Heidi, R. Hester, E. V. Salo, E. P. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2935.

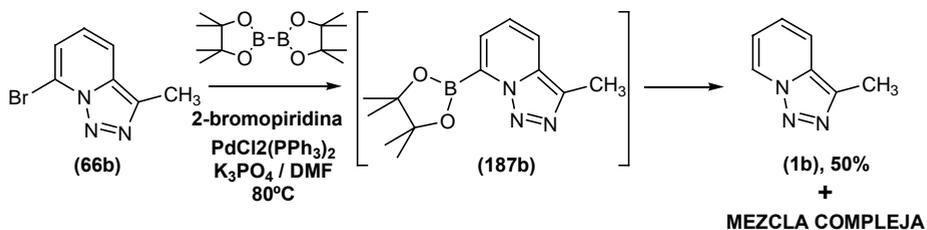
RESULTADOS EXPERIMENTALES

Nuestros resultados con las triazolopiridinas son coherentes con los antecedentes en piridinas. Los ácidos y ésteres 7-triazolopiridilborónicos son productos sólidos, estables a temperatura ambiente, y en solución resisten calentamientos por encima de 100°C, sin embargo, son inestables en las condiciones de reacción de Suzuki.

La desboronación aparece desde los primeros momentos compitiendo de manera favorable con el acoplamiento. El seguimiento de los ensayos permitió confirmar que el factor determinante es la adición del medio básico, por otra parte indispensable en este tipo de reacciones.

Ensayamos la metodología *in situ* de Miyaura y Stevens en nuestras triazolopiridinas, el acoplamiento del correspondiente derivado borónico de 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) y 2-bromopiridina (**103**) con el reactivo bis(pinacolato)diborano. Utilizamos condiciones parecidas a las descritas por Stevens controlando la reacción por cromatografía de capa fina. A las 4h se detuvo el calentamiento al no observar la señal del producto de partida. El análisis por RMN ¹H del crudo reveló la existencia de una mezcla compleja que se purificó por cromatotrón.

En la purificación se aisló como fracción mayoritaria el producto de desboronación 3-metiltriazolopiridina (**1b**). El resto de fracciones resultaron mezclas complejas en las que no se observó la presencia de productos de acoplamiento cruzado ni homoacoplamiento. La obtención de 3-metiltriazolopiridina (**1b**) confirmó la formación previa del éster y su posterior desboronación.



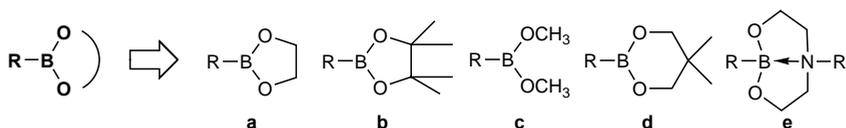
Todos los intentos por evitar la desboronación o atenuarla en favor del acoplamiento eran negativos. La metodología *in situ* tampoco funcionaba, y ya habíamos probado con ácidos y ésteres borónicos en distintas condiciones.

Los resultados con ésteres eran mejores pero no suficientes, de manera que debíamos seguir buscando alternativas para hacer frente a la desboronación.

Otro de los caminos posibles para encontrar derivados borónicos más estables consiste en la formación de ésteres con propiedades particulares.

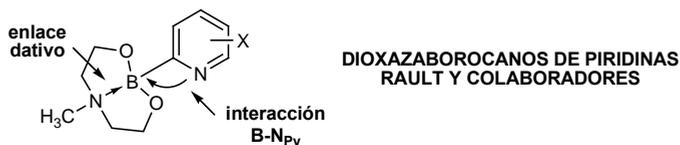
En la química de acoplamiento de Suzuki los ésteres de pinacol (**b**) suelen ser los más utilizados por su estabilidad pero en nuestro caso no habían dado el resultado deseado. Sin embargo, estos derivados no son los únicos accesibles. Matteson y Arne describieron en 1998 la preparación de una amplia gama de ésteres por transesterificación de ácidos borónicos.¹⁴⁴

ÉSTERES BORÓNICOS



Rault y colaboradores, basándose en los trabajos de Matteson, sintetizaron los borocanos (**e**) de sus ácidos 2-piridilborónicos con el fin de mejorar la reactividad en comparación con los ácidos y ésteres de pinacol.¹¹⁴ También realizaron estudios estructurales de estos compuestos por cristalografía de rayos X.¹⁴⁵

Los dioxazaborocanos son compuestos interesantes ya que poseen un enlace interno B-N de tipo dativo, lo cual confiere al átomo de boro un estado tetracoordinado, disminuyendo las posibles interacciones entre el boro y el nitrógeno piridínico. Este hecho repercute positivamente en la estabilidad de la estructura.

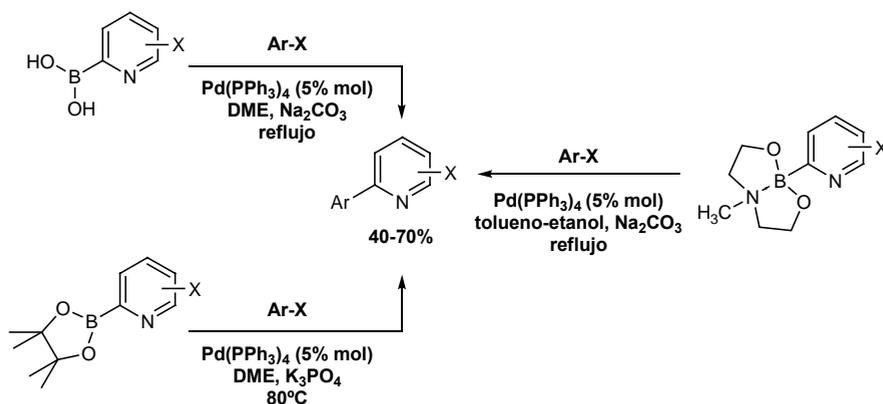


¹⁴⁴ D. S. Matteson, H. H. Arne, *Organometallics*, **1982**, 1, 280.

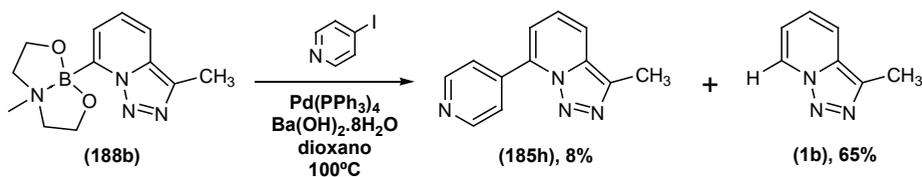
¹¹⁴ A. Bouillon, J. C. Lancelot, J. S. d. O. Santos, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 10043.

¹⁴⁵ J. S. d. O. Santos, A. Bouillon, J. C. Lancelot, S. Rault, *Acta Cryst.* **2004**, C60, o582.

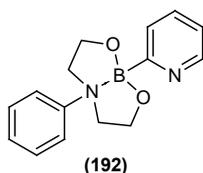
La síntesis, como hemos visto, consiste en la transesterificación del ácido borónico con la N-alquildietanolamina correspondiente y se produce de manera prácticamente cuantitativa. Algunos dioxazaborocanos piridínicos fueron utilizados con éxito por Rault en reacciones de acoplamiento de Suzuki, como se muestra en la figura.



Con el fin de mejorar los resultados obtenidos con ácidos y ésteres de triazolopiridinas llevamos a cabo la síntesis del dioxazaborocano (**188b**) por el método descrito en el apartado de preparación de compuestos borónicos. Intentamos el acoplamiento con 4-iodopiridina utilizando las mejores condiciones encontradas en la reacción con el éster (**187b**), obteniendo en este caso, un rendimiento del 8% de producto acoplado, frente a un 65% de triazolopiridina (**1b**) procedente de la desboronación.



Recientemente con posterioridad a estos estudios ha sido publicada la preparación de un 2-piridilborocano estable (**192**) que permite realizar la reacción de Suzuki sin protodesboronación.¹⁰⁵



¹⁰⁵ P. B. Hodgson, F. H. Salingue, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 685.

La clave de la estabilidad en este caso creemos que esta relacionada con la disponibilidad electrónica del nitrógeno en su enlace dativo con el boro. La formación del correspondiente borocano de triazolopiridina y su aplicación en reacciones de acoplamiento está pendiente de estudio.

NOTA RESUMEN:

Se han realizado ensayos de reacciones de acoplamiento de Suzuki con derivados 7-triazolopiridilborónicos de tipo ácido y éster. En todos los ensayos el resultado más significativo ha sido la reacción de desboronación. A pesar de ello hemos sintetizado algunas nuevas ariltriazolopiridinas interesantes. Los derivados tipo éster de la 3-metiltriazolopiridina dieron mejores resultados de acoplamiento permitiendo sintetizar nuevas ariltriazolopiridinas interesantes.

El empleo de distintas bases y condiciones de reacción modifican en cierta medida los rendimientos, pero no han resultado un factor suficiente para combatir la reacción de desboronación. El uso de otras alternativas como el correspondiente díoxoazaborocano o bispinacolato diborano tampoco fue adecuado para contrarrestar la desboronación.

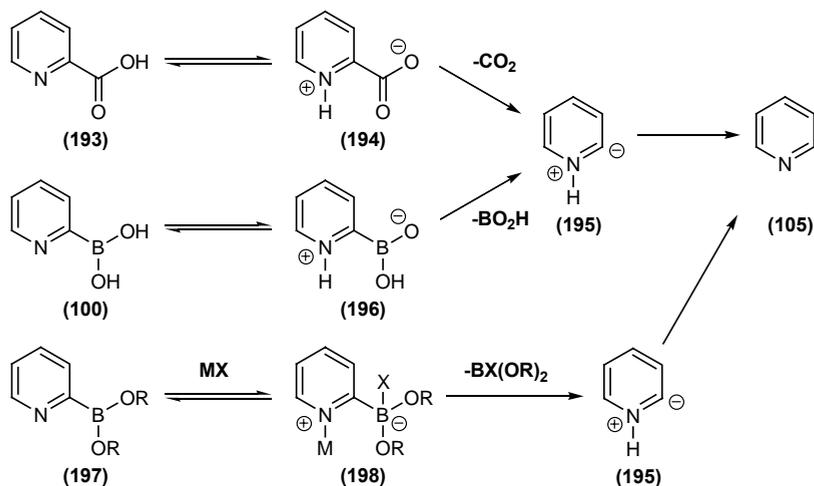
3.2.2. Propuesta sobre la desboronación de derivados 7-triazolopiridilborónicos

Stevens propone para la desboronación del ácido 2-piridilborónico (**100**) un mecanismo análogo de la descarboxilación del ácido 2-piridilcarboxílico (**193**). Ambos procesos parecen transcurrir a través del mismo intermedio iluro de piridinio (**195**) procedente de la cuaternización del nitrógeno piridínico.¹⁴³

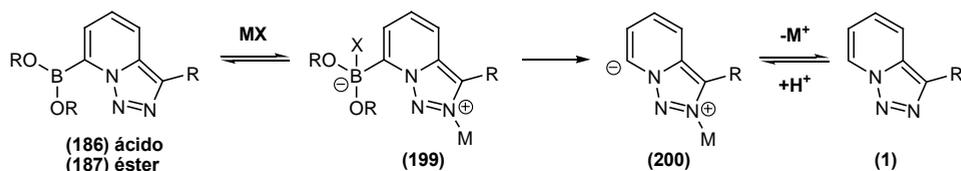
Los ésteres piridilborónicos (**197**), que en principio podían ser más resistentes a la protodesboronación que los ácidos, parecen ser igualmente propensos a la descomposición. Es posible que los ésteres coordinen con ácidos y bases de Lewis presentes en la solución.

La especie resultante, el zwitterion (**198**) puede descomponerse proporcionando la piridina base a través del intermedio iluro de piridinio (**195**).

¹⁴³ A. A. Fuller, H. R. Hester, E. V. Salo, E. P. Stevens, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2935.



Proponemos una explicación de la desboronación de derivados 7-triazolopiridilborónicos de manera análoga a lo planteado por Stevens. Las triazolopiridinas son fácilmente cuaternizables en la posición N2.^{28,32} Es posible que los derivados borónicos de las triazolopiridinas **(186)** y **(187)** coordinen de igual forma con ácidos y bases de Lewis presentes en solución generando de manera análoga el zwitterion **(199)**. Éste, a través del iluro de triazolopiridinio **(200)** puede conducir a la obtención de las triazolopiridinas **(1)** desboronadas.



3.3. INTENTOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS BORÓNICOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS EN POSICIONES DISTINTAS A C7

El estudio de los derivados borónicos de triazolopiridinas supuso un gran esfuerzo. Hemos expuesto solo una parte de los intentos realizados para evitar la desboronación de los compuestos 7-triazolopiridilborónicos y todos ellos fracasaron quedando ampliamente demostrado que en estas estructuras el enlace B-C=N_{Py} es

²⁸ B. Abarca, A. Asensio, R. Ballesteros, J. Bosch, G. Jones, F. Mojarrad, M. R. Metni, C. Richardson, *J. Chem. Res. (S)* 9 (M), **1990**, 347.

³² B. Abarca, R. Ballesteros, G. Jones, G. Rodrigo, J. Veciana, J. V. Gancedo, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 9785.

extremadamente sensible a las condiciones básicas de las reacciones de acoplamiento de Suzuki.

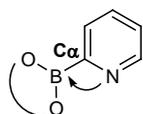
Por todo ello decidimos aparcar esta línea de investigación que si bien nos había permitido la obtención de algunos productos interesantes, claramente, no resultaba rentable como metodología general de síntesis de 7-ariltriazolopiridinas.

Sin embargo, antes de abandonar el estudio definitivamente, realizamos algunas experiencias con el fin de obtener nuevos derivados borónicos de triazolopiridinas más estables. Los resultados no fueron los deseados pero sirvieron para reafirmar algunos conceptos de la química de las triazolopiridinas, para plantear nuevas cuestiones, y para dejar abierta alguna puerta a futuras investigaciones.

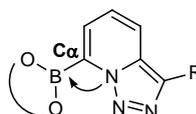
*PROPUESTA DE DERIVADOS BORÓNICOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS
POTENCIALMENTE MÁS ESTABLES FRENTE A LA DESBORONACIÓN*

A pesar de no tratarse de heterociclos comparables en su estructura y poseer propiedades químicas muy diferenciadas, el comportamiento de las triazolopiridinas en lo que respecta a sus derivados borónicos en la posición C7 es similar a lo descrito para los derivados borónicos de piridinas en C2.

En ambos sistemas es relevante el problema de la desboronación coincidiendo en sus estructuras la presencia del átomo de boro en el carbono en α al nitrógeno piridínico, siendo esta probablemente la causa principal de inestabilidad.



**DERIVADOS
2-PIRIDILBORÓNICOS**

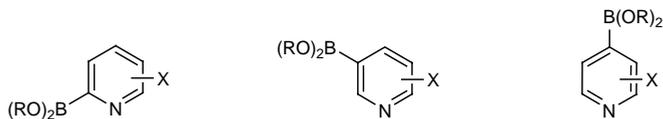


**DERIVADOS
7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS**

Como ya se ha comentado, los estudios realizados por distintos autores en piridinas habían puesto de manifiesto que esta inestabilidad es prácticamente específica de compuestos con el grupo borónico en la posición C2, habiéndose realizado acoplamientos con los derivados borónicos en C3 y C4 con rendimientos aceptables.¹⁰⁰

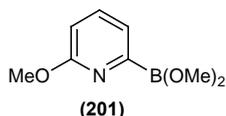
¹⁰⁰ E. Tyrrell, P. Brookes, *Synthesis*, **2002**, 4, 469.

Más recientemente, Rault, informaba que la inclusión de grupos halógenos en el sistema piridínico repercutía positivamente en la estabilidad de este tipo de compuestos incluso en el caso de derivados 2-piridilborónicos, permitiendo el acoplamiento en condiciones estándar de Suzuki.¹¹²

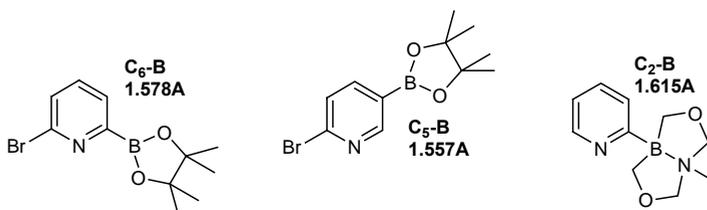


En este caso es destacable el doble rol que desempeñan los halógenos en este tipo de sistemas. Por una parte su presencia estabiliza el derivado borónico y, por otra, pueden ser utilizados en otro tipo de transformaciones químicas, siendo productos extremadamente interesantes como materiales de partida en la producción de nuevas series de arilpiridinas.

También O'Neill ha demostrado la estabilidad del ester borónico (**201**) y su aplicación a la reacción de Suzuki sin protodesboronación apreciable.¹⁴⁶ En este caso, el grupo OCH₃ en C₂ ejerce un efecto inductivo similar al que producen los halógenos en los compuestos de Rault. (σ_m OCH₃ = 0.12, σ_m Br = 0.32).



Por otra parte los estudios de Rault por Rayos X de algunos derivados piridínicos muestran que se desboronan más fácilmente aquellos sistemas que poseen el enlace C-B mayor (1.615Å). Estos resultados son coherentes con los cálculos de densidades electrónicas.^{145,147,148}



¹¹² A. Bouillon, J. C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2885.

¹⁴⁶ B. T. O'Neill, P. Yohannes, M. W. Bondesmann, E. P. Arnold, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 4201.

¹⁴⁵ J. S. d. O. Santos, A. Bouillon, J. C. Lancelot, S. Rault, *Acta Cryst.* **2004**, *C60*, o582.

¹⁴⁷ J. S. d. O. Santos, A. Bouillon, J. C. Lancelot, S. Rault, *Acta Cryst.*, **2003**, *C59*, o111.

¹⁴⁸ J. S. d. O. Santos, A. Bouillon, J. C. Lancelot, S. Rault., *Acta Cryst.*, **2003**, *C59*, o596.

Siguiendo la idea de analogía con los sistemas piridínicos y el conocimiento que se tiene sobre sus derivados borónicos, surgían de manera ineludible dos interrogantes al respecto de las triazolopiridinas:

¿Serían estables los derivados borónicos en otras posiciones del sistema triazolopiridínico?

¿Se podría estabilizar los derivados 7-triazolopiridilborónicos con la introducción de sustituyentes halógenos en el anillo piridínico?

La respuesta a estas cuestiones requiere la preparación y estudio de nuevos derivados de triazolopiridinas. Llevamos a cabo algunos pasos en esta línea de trabajo que pasamos a describir a continuación, si bien es un aspecto de la investigación que aun no se ha cerrado.

RESULTADOS EXPERIMENTALES

Para llevar a cabo nuestro propósito de sintetizar derivados borónicos en otras posiciones del sistema triazolopiridínico debíamos establecer una forma diferente de preparación de derivados organometálicos de triazolopiridinas como intermedios, ya que, como hemos visto, la litiación directa en triazolopiridinas es regioselectiva en C7.

Los escasos intentos descritos en la literatura de dirigir la metalación hacia otras posiciones los hemos comentado en los antecedentes de la química de triazolopiridinas (*ver pag. 34*) y habían resultado infructuosos.

No existían, por tanto, precedentes, de forma que tuvimos que plantear distintas alternativas:

1. Bloqueo (*protección*) de C7 y metalación directa de otra posición.
2. Introducción de un grupo orto-director en C7.
3. Intercambio halógeno-metal en derivados halogenados con el halógeno como sustituyente en otras posiciones.

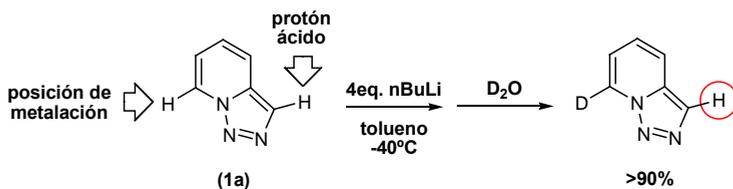
3.3.1. Por protección de la posición C7

Sabemos que las triazolopiridinas se litian regioselectivamente en la posición C7, pero estos ensayos, al menos en los que a esta memoria se refiere, siempre se habían realizado en condiciones equimoleculares.

Por otra parte Wentrup había demostrado que el hidrógeno en la posición C3 de la triazolopiridina (**1a**) es más ácido que el hidrógeno en C7 ya que se intercambia con deuterio de forma directa por calentamiento en medio básico.⁴³ Era lógico pensar en la posibilidad de desprotonar esta posición, bien aplicando un exceso de reactivo metalante, o bien bloqueando la posición más reactiva.

Hicimos una prueba de litiación con exceso de reactivo organometálico. A una solución de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina en tolueno, a -40°C, se le adicionó *n*-BuLi en exceso (4eq). Se dejó en agitación durante 4h. Pasado este tiempo se adicionó D₂O y se dejó a temperatura ambiente toda la noche.

Después del tratamiento del crudo y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo oleoso que se analizó por RMN ¹H revelando la presencia mayoritaria de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina deuterada únicamente en la posición C7 (>90%).



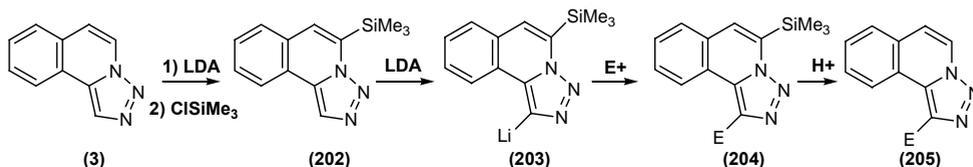
Siguiendo con esta estrategia intentamos, en la medida de lo posible, forzar las condiciones de metalación procediendo al bloqueo de la posición C7 con un grupo *a priori* inerte (*trimetilsililo*).

En la literatura existe un antecedente con un benzoanálogo de la triazolopiridina, la triazoloisoquinolina (**3**), para la cual esta estrategia había dado resultado.⁴⁶ La triazoloisoquinolina, al igual que la triazolopiridina, presenta frente a la litiación regioselectividad, en este caso, sobre la posición C5, equivalente a C7 en la

⁴³ C.Wentrup, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 1755.

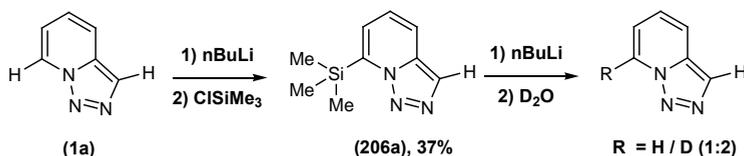
⁴⁶ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarrad, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1987**, 1865.

triazolopiridina. Mediante el bloqueo con el grupo sililo de dicha posición C5, compuesto **(202)**, Abarca y Ballesteros describen la metalación con LDA de la posición C1, equivalente a C3 en triazolopiridina, generando al intermedio **(203)** que reacciona con distintos electrófilos dando lugar a los productos de sustitución **(204)**. Posteriormente se lleva a cabo la desprotección del grupo sililo con medio ácido obteniendo **(205)**.



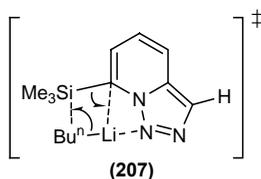
Preparamos el derivado sililado de la triazolopiridina por el procedimiento descrito en la literatura. Disolución de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina en tolueno anhidro a -40°C , *n*-BuLi, agitación durante 4h y posterior adición del correactivo ClSiMe₃ manteniendo temperatura ambiente durante una noche, dando lugar al producto 7-(trimetilsilil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **(206a)** con un rendimiento del 37%.

Una vez aislado el producto **(206a)** se procedió a ensayar la litiación sobre el mismo observando un resultado en principio inesperado. No solo no se produjo la desprotonación de ninguna de las otras posiciones de la triazolopiridina, a pesar de encontrarse C7 protegida, sino que la litiación transcurrió por esta misma posición obteniéndose tras la adición de D₂O y el posterior tratamiento de la reacción una mezcla de dos compuestos, [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina **(1a)** y su análogo deuterado en C7 en una proporción (1:2).



El espectro del crudo analizado por RMN ¹H reflejó la pérdida prácticamente cuantitativa del grupo trimetilsililo que en principio pensábamos iba a permanecer inalterado. Una posible explicación de este resultados se apoya en el grado de polarización del enlace C-Si. Dado el carácter electropositivo del átomo de silicio es factible proponer una interacción inicial para dar lugar a un hipotético estado de transición **(207)** que

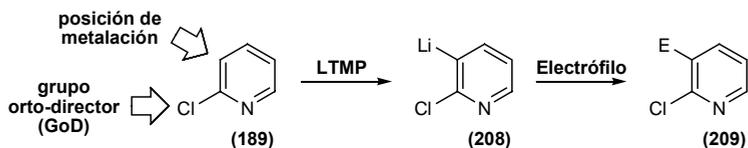
evolucionaría, con pérdida de *n*-Butiltrimetilsilano, a 7-litiotriazolopiridina, y finalmente, tras hidrólisis, a triazolopiridina.



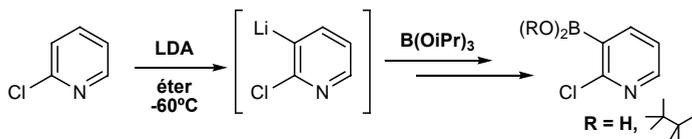
3.3.2. Por metalación *orto*-dirigida

En la introducción general de la química de triazolopiridinas hemos mostrado algunos intentos para orientar la litiación de las triazolopiridina a posiciones distintas a C7. Mediante la introducción de grupos fuertemente *orto*-directores, el grupo metoxilo en C5 o el grupo carboxamida en C3, se probó sin éxito la desprotonación de las posiciones C6 y C4 respectivamente. No se había utilizado, sin embargo, sustituyentes halógenos como grupos *orto*-directores en estas experiencias.

Gribble y Saulmier describieron la metalación de 2-cloropiridinas (**189**) de forma regioselectiva dando lugar a especies *orto*-clorolitiadas.^{149,150} Posteriormente Quéguiner y colaboradores continuaron experimentando reacciones *orto*-dirigidas sobre estos mismos substratos con una gran variedad de reactivos de metalación: diisopropilamido de litio (LDA), tetrametilpiperidina de litio (LTMP), fenil-litio y otros.^{151,152} Con LTMP obtuvieron los mejores resultados.



Entre otros, este es uno de los procedimientos utilizado por Rault para la síntesis de ácidos y ésteres 2-cloro-3-piridilborónicos.¹¹³



¹⁴⁹ G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *Tetrahedron Lett.*, **1980**, 4137.

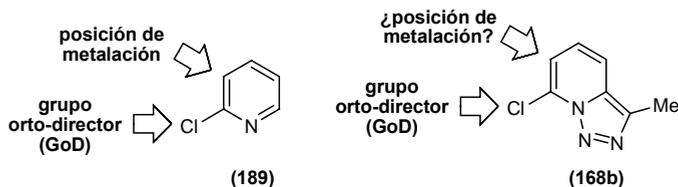
¹⁵⁰ G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *Heterocycles*, **1993**, 35, 151.

¹⁵¹ T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Org. Chem.*, **1981**, 215, 139.

¹⁵² T. Güngör, F. Marsais, G. Quéguiner, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, **1990**, 1, 2409.

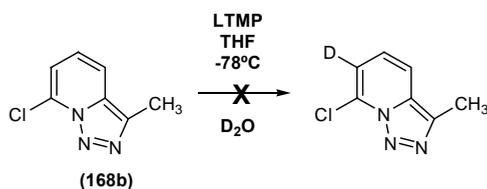
¹¹³ A. Bouillon, J. C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 58, 3323.

Decidimos probar esta metodología con la 7-cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**168b**). La presencia del grupo cloro (GoD) en la posición C7 nos podía proporcionar una doble función: por un lado proteger la posición C7 frente a la litiación, ya que el grupo cloro no participa en reacciones de intercambio halógeno-metal, y por otro lado dirigir la metalación hacia la posición C6 de la triazolopiridina, de manera análoga a lo que sucede en las 2-cloropiridinas.



Llevamos a cabo el intento metalación del compuesto (**168b**) en las mejores condiciones encontradas en la bibliografía. Se preparó una solución de LTMP (1.2eq) en THF anhidro a -78°C . Se adicionó 7-cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina y se dejó en agitación.

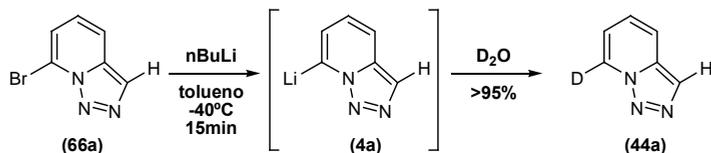
No se observó la aparición de coloración rojo intenso característica de la metalación de triazolopiridinas en C7. Pasadas 3h se realizó un control de RMN ^1H a una alícuota hidrolizada con D_2O y extraída con diclorometano observando que no se había producido reacción alguna (0% de producto de deuteración).



Esta experiencia junto a las anteriores, nos sirvieron para constatar la dificultad de realizar la litiación por desprotonación directa de otra posición del anillo de triazolopiridina distinta a C7.

La presencia de cloro bloquea la posición C7 inactivando el sistema frente a la litiación. En este sentido resultaba interesante comprobar como podía comportarse el bromo en la misma situación.

El bromo es un grupo *orto*-director pero en reacciones de metalación puede participar en intercambios halógeno-metal. Preparamos el compuesto 7-bromotriazolopiridina (**169a**) y ensayamos su litiación en condiciones estándar semejantes a las descritas por Wang¹²⁶ y Cai¹¹⁰ (*n*-BuLi / tolueno / -40°C). Se realizaron varios controles de RMN ¹H sobre alícuotas hidrolizadas con D₂O observando un porcentaje de deuteración en la posición C7 superior al 95% a los 15min de reacción.



3.3.3. Por intercambio halógeno-metal en 5- y 6-bromotriazolopiridinas

Acabamos de comentar como la 7-bromotriazolopiridina participa en reacciones de intercambio halógeno-metal. Este resultado junto con los precedentes de reacciones de intercambio en piridinas, sistema de “referencia”, nos llevó a plantearnos este tipo de reacción para la preparación de derivados borónicos, a través de un litio derivado, en otras posiciones distintas a C7 a partir de 5 y 6-bromoderivados de triazolopiridina.

Los intercambios bromo-litio están ampliamente estudiados en piridinas y se describen como reacciones extremadamente rápidas. En el caso de las triazolopiridinas no existen precedentes, sin embargo *a priori* la elevada reactividad frente a la metalación de la posición C7 libre, podía plantear problemas de competencia.

Si se produce el intercambio bromo-litio se posibilita la introducción del grupo B(OR)₂ en posiciones diferentes a C7 a partir de los correspondientes litioderivados.

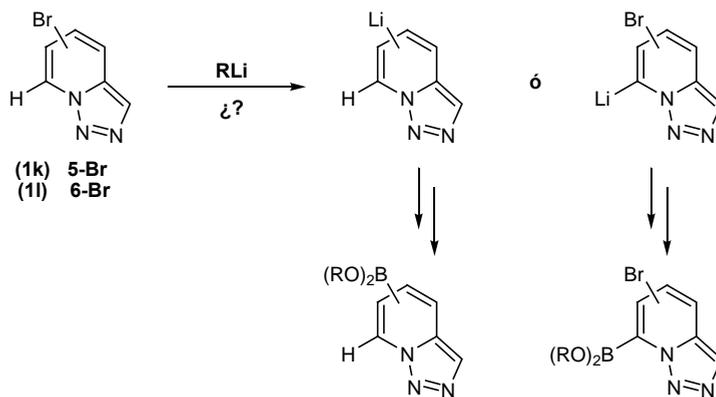
En el caso de litiación de la posición C7, sin que se dé el intercambio bromo-litio, se podrían obtener compuestos 7-triazolopiridilborónicos bromosustituidos. De

¹²⁶ X. Wang, P. Rabbat, P. O'Shea, R. Tiller, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4335.

¹¹⁰ D. Cai, R. D. Larsen, P. J. Reider, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4285.

acuerdo con los precedentes descritos por Rault en piridinas,¹¹² estos productos podían ser *a priori* más estables.

Una tercera posibilidad, menos deseada, era que se dieran simultáneamente ambos procesos, dando lugar a mezclas de productos.



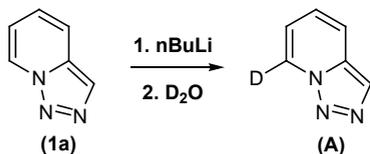
Se realizaron los ensayos de intercambio bromo-litio de los compuestos **(1k)**, **(1)** en las mismas condiciones que habían funcionado en el caso del 7-bromoderivado **(66a)**.

A una solución de cada uno de los derivados bromados en tolueno anhidro a -40°C , se le adicionó *n*-BuLi. En todos los casos la mezcla adquirió coloración rojo intenso característica de la litiación de triazolopiridinas en C7. Se dejó en agitación durante 4h y se realizaron controles de RMN ^1H a alícuotas hidrolizadas con D_2O a diferentes tiempos para evaluar el proceso de litiación.

Como control también se realizó, simultáneamente, la litiación de triazolopiridina **(1a)** (**Control 1**) y 7-bromotriazolopiridina **(66a)** (**Control 2**) en idénticas condiciones y a los mismos tiempos.

A continuación mostramos los resultados obtenidos deducidos de los análisis espectroscópicos por RMN ^1H . La asignación porcentual se ha calculado en función de la integración de las señales más significativas de cada especie.

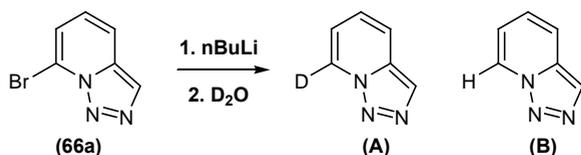
¹¹² A. Bouillon, J. C. Lancelot, V. Collot, P. R. Bovy, S. Rault, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2885.

[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (Control 1)

$t_{\text{reacción}}$	(1a)	(A)
0	100%	---
15min	5%	95%
1h	5%	95%
3h	10%	90%
24h	100%	---

El porcentaje de producto deuterado (**A**), y por tanto de metalación, es prácticamente cuantitativo desde los 15min, la reacción es prácticamente instantánea. (*Ésta observación ha permitido acortar en gran medida el tiempo en las reacciones de litación en triazolopiridinas siendo un avance experimental importante*)

A las 3h se observó un leve aumento de producto protonado (**1a**) que se incrementó notablemente en controles posteriores.

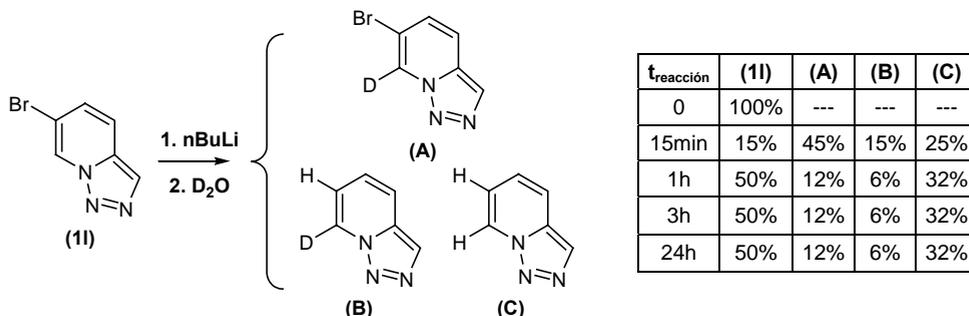
7-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (Control 2):

$t_{\text{reacción}}$	(66a)	(A)	(B)
0	100%	---	---
15min	---	100%	---
1h	---	82%	18%
3h	---	13%	87%
24h	---	---	100%

Como habíamos comentado el intercambio bromo-litio se produce de forma inmediata, detectando a los 15min el 100% de producto deuterado (**A**). Observamos, sin embargo, que la estabilidad del intermedio litiado disminuye a partir de 1h.

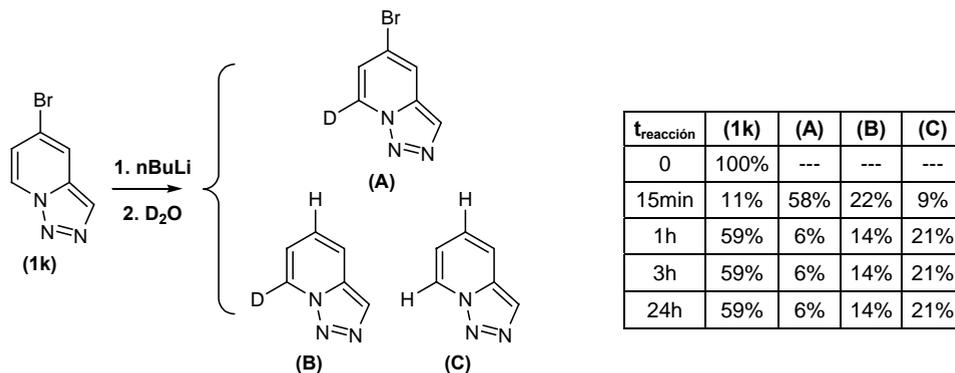
Este hecho se observa con mayor claridad a las 3h donde se detecta un 87% de la forma hidrogenada (**B**) en detrimento de la forma deuterada (**A**). A las 24h se observa un 100% de (**B**).

6-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina:



Es una reacción compleja. A los 15min se observa mayoritariamente el producto de deuteración en C7 (**A**). También se observa producto de partida y un porcentaje significativo de las especies (**B**) y (**C**) cuya formación pasa necesariamente por el intercambio de bromo por litio y posterior protonación. Esta mezcla evoluciona y después de 1h se recupera gran cantidad del bromoderivado inicial (**1l**), estableciéndose unos porcentajes de distribución para el resto de especies que se mantienen prácticamente sin modificaciones en el resto de controles.

5-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina:



La evolución es muy similar al caso anterior. Se observa la litiación de la posición C7, que tras deuteración da la especie (**A**) mayoritaria a los 15min, observándose también en menor medida las especies (**B**) y (**C**) provenientes de la sustitución del bromo. Posteriormente pasado 1h se produce una recuperación del porcentaje de (**1k**) en perjuicio de (**A**).

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados expuestos fueron en cierta manera sorprendentes. En los controles 1 y 2, la litiación se produce inicialmente de forma cuantitativa (15min), pero en los análisis posteriores se observó la disminución progresiva del porcentaje de producto deuterado a lo largo del tiempo, aumentando el producto de protonación. Este hecho, totalmente inesperado, indicaba la presencia de trazas de humedad en el medio. Sin embargo la preparación de las experiencias se había hecho en idénticas condiciones a las habituales en estas reacciones de litiación, extremando las precauciones para tener perfectamente anhidros los reactivos, disolventes y materiales, y trabajando en todo momento en atmósfera inerte.

En el caso de las reacciones de litiación de la 6-bromotriazolopiridina (**1l**) y la 5-bromotriazolopiridina (**1k**):

La formación de los compuestos (A) indica claramente que se produce litiación en la posición C7.

Los compuestos (C) proceden de un intercambio bromo-litio y posterior reacción de protonación.

Por litiación en la posición C7 de (C) y tratamiento con D₂O se obtienen los compuestos (B).

*Es destacable la recuperación de los productos de partida (**1l**) y (**1k**) respectivamente, en detrimento de (A) en función del tiempo.*

Estos resultados indican, por una parte, que hay competencia entre el intercambio bromo-litio y la litiación en posición C7 y por otra, y de nuevo de forma sorprendente, que a pesar del cuidado llevado en la manipulación existían trazas de agua en el medio.

Se repitieron las experiencias extremando las precauciones en todos los ensayos para evitar la humedad y de nuevo se obtuvieron los mismos resultados. Por ello se revisó y comprobó toda la instalación, llegándose a la desafortunada conclusión de que el nitrógeno que se utilizaba para crear la atmósfera inerte, procedente de un sistema centralizado de obtención de nitrógeno a partir del aire, contenía trazas de agua.

A pesar de este inconveniente, teniendo en cuenta que habría que repetir estas experiencias en las condiciones adecuadas, con los datos observados hasta el momento se puede concluir que, como se ha expuesto, hay competencia entre el intercambio bromo-litio y la litiación en posición C7, siendo el correspondiente 6-litio- o 5-litio derivado de triazolopiridina más reactivo y el producto de litiación en C7 más estable. Dadas las condiciones en las que se trabajó es difícil deducir cual de las dos reacciones competitivas es mayoritaria, pero los resultados obtenidos nos hicieron desestimar esta posible vía de síntesis.

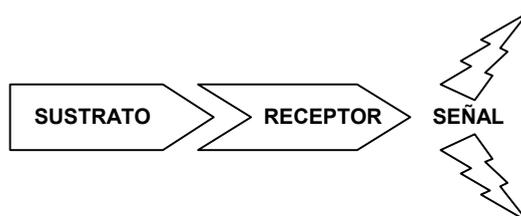
4. ESTUDIOS DE FLUORESCENCIA EN 3-ARIL Y 7-ARIL-3-METILTRIAZOLOPIRIDINAS

La Química Supramolecular estudia las estructuras y funciones de las supramoléculas que resultan de la unión de sustratos a los receptores moleculares.

Para que un receptor cumpla su misión y reconozca un sustrato ambas especies deben complementarse en tamaño, forma y características electrónicas, pero también es muy importante que la interacción sustrato-receptor induzca una respuesta observable que muestre el reconocimiento molecular que se ha producido.

Se denomina sensor¹⁵³ a aquella molécula receptor que es capaz de interaccionar con un sustrato (analito) y producir una señal (de cualquier tipo) que muestre que el reconocimiento se ha producido.

La eficiencia de un sensor está relacionada en grado comparable tanto con la selectividad del proceso de reconocimiento como con la facilidad y simplicidad de detección y medida de la señal mostrada. Tal es el caso de todos los sistemas enzimáticos de la naturaleza.



¹⁵³ R. W. Catrall, *Chemical Sensor*, Oxford University Press: Oxford, 1997

Una propiedad observable y medible en tiempo real utilizando una instrumentación no demasiado cara es la fluorescencia. Esta tecnología es capaz de detectar niveles muy bajos de concentración de analito ($<10^{-7}$ M).

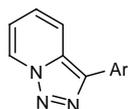
Hemos visto en los antecedentes bibliográficos que las propiedades fluorescentes de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas han sido escasamente estudiadas como ha puesto de manifiesto Jones en la última revisión de estos compuestos,⁵ pero indudablemente es un estudio de interés.

En el caso de las ariltriazolopiridinas, debido a su estructura biheterocíclica, es mayor la probabilidad de presentar propiedades fluorescentes y por lo tanto hay más posibilidades de que puedan actuar como sensores.

Por todo ello se consideró interesante la realización de un estudio de fluorescencia de los productos obtenidos en las reacciones de acoplamiento de Suzuki con triazolopiridinas.

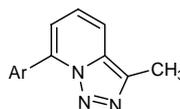
Se ha estudiado la serie de 3-ariltriazolopiridinas (**A**) y la serie de 3-metil-7-ariltriazolopiridinas (**B**).

SERIE A
3-ARILTRIAZOLOPIRIDINAS



- 1c Ar = C₆H₅
 184a Ar = *p*-MeOC₆H₄
 184b Ar = *p*-MeC₆H₄
 184c Ar = *m*-MeC₆H₄
 184d Ar = *o*-MeC₆H₄
 184e Ar = *p*-BrC₆H₄
 1d Ar = 2-piridil
 184f Ar = 3-piridil
 184g Ar = 6-fluor-3-piridil
 184h Ar = 6-cloro-3-piridil

SERIE B
3-METIL-7-ARILTRIAZOLOPIRIDINAS

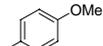
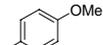


- 185a Ar = C₆H₅
 185b Ar = *p*-MeOC₆H₄
 185c Ar = *p*-MeC₆H₄
 185d Ar = *m*-MeC₆H₄
 185e Ar = *o*-MeC₆H₄
 185f Ar = *p*-BrC₆H₄
 185g Ar = 3-piridil
 185h Ar = 4-piridil
 185i Ar = 6-fluor-3-piridil
 185j Ar = 6-cloro-3-piridil

Como puede observarse en la tabla siguiente todos los compuestos estudiados en ambas series son fluorescentes en solución de diclorometano. Se indica la longitud de onda de la excitación y la de emisión, siendo el valor de estas últimas en un rango comprendido entre 430-448nm.

⁵ G. Jones, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **2002**, 83, 1.

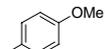
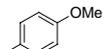
Estudio de fluorescencia de series de ariltriazolopiridinas.

SERIE A	Ar	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ excitación	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ emisión	Intensidad Relativa (184h = 100)
1c		360	431	9.61
184a		370	448	43.55
184b		364	440	18.53
184c		361	432	12.24
184d		348	431	7.34
184e		363	431	11.89
184f		357	424	5.64
1d		361	412	6.09
184g		364	432	93.88
184h		365	431	100
SERIE B	Ar	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ excitación	$\lambda_{\text{max}}(\text{nm})$ emisión	Intensidad Relativa (184h = 100)
185a		365	436	9.35
185b		363	428	8.31
185c		372	428	13.59
185d		368	437	4.01
185e		351	430	4.40
185f		377	442	3.75
185g		374	438	1.21
185h		378	448	22.15
185i		351	439	22.64
185j		359	439	36.09

Como puede verse en la última columna de la tabla anterior, tomando como patrón el compuesto (**184h**), que presentó el valor de intensidad más elevado frente a una solución referente de antraceno, se estudió la intensidad relativa de la fluorescencia de las dos series. Podemos observar de manera general que los valores de intensidad más elevados correspondieron a compuestos de la serie A, 3-ariltriazolopiridinas, y dentro de cada serie a sustituyentes heterocíclicos de tipo halopiridínicos.

Por otra parte se han determinado los rendimientos cuánticos (número de fotones emitidos / número de fotones absorbidos por la sustancia) de algunos de los compuestos de las series A y B en solución de diclorometano, tomando el antraceno como fluoróforo de referencia.

Rendimiento Cuántico. Series de Ariltriazolopiridinas

SERIE A	Ar	Φ (RC)	SERIE B	Ar	Φ (RC)
1c		0.12	185a		0.13
184a		0.44	185b		0.12
184b		0.29	185c		0.25
184c		0.54	185d		0.12
184d		0.40	185e		0.08
184e		0.38	185f		0.62
184f		---	185g		0.69
1d		---	185h		0,89
184g		---	185i		---
184h		0.10	185j		0.52

En la tabla siguiente se muestran los valores de rendimiento cuántico de algunas compuestos fluoróforos reconocidos. Puede apreciarse comparativamente que nuestros resultados corresponden a compuestos que pueden clasificarse como altamente fluorescentes ya que poseen valores de rendimiento cuántico aproximados e incluso superiores a fluoróforos de referencia como el antraceno o la quinina. Destacan los

valores de los compuestos (**185f,g,h**) de la serie B y las 3-ariltriazolopiridinas (**184a,c,d**) de la serie A.

Rendimiento Cuántico. Fluoróforos de referencia.

Fluoróforo	Φ (RC)	Disolución
bifenilo	0.18	ciclohexano
fluoresceína	0.79	etanol
naftaleno	0.23	ciclohexano
quinina	0.44	agua
triptófano	0.12	ciclohexano
antraceno	0.36	ciclohexano

(<http://omlc.org.edu/spectra/photochemCAD>)

Volviendo a la tabla inicial (emisión / excitación), a nivel estructural, en la serie A (3-ariltriazolopiridinas) la presencia de radicales fenilo provoca un ligero desplazamiento batocrómico en comparación con la presencia de radicales piridilo, mientras que en la serie B (7-ariltriazolopiridinas) el mayor desplazamiento batocrómico se produce con los sustituyentes de tipo piridínico.

En ambas series la presencia de un átomo de halógeno, cloro o fluor, en la posición C3 del anillo piridínico no tiene ninguna influencia en la banda de emisión de la fluorescencia, pero si repercute de manera significativa en la intensidad relativa.

NOTA RESUMEN:

Hemos realizado pruebas de fluorescencia a dos series de ariltriazolopiridinas sintetizadas por reacciones de acoplamiento. Los resultados preliminares muestran la potencialidad de nuestros sustratos triazolopiridinas como núcleos fluoróforos que además, atendiendo a su estructura, pueden actuar como ligandos coordinantes siendo al mismo tiempo posible integrarlos con cadenas de poliéteres o poliaminas que permitirían el diseño de sensores de cationes y de aniones.^{154,155,156}

¹⁵⁴ B. Valeur, I. Leray, *Coord. Chem. Reviews*, **2000**, 205, 40.

¹⁵⁵ L. Fabbrizzi, M. Licchelli, G. Rabaioli, A. Taglietti, *Coord. Chem. Reviews*, **2000**, 205, 85.

¹⁵⁶ M. H. Keefe, K. D. Benkstein, J. T. Hupp, *Coord. Chem. Reviews*, **2000**, 205, 201.

III.B. DEPROTONATION DE SYSTEMES AROMATIQUES
PAR COMPLEXES "ATE" ORGANOMETALLIQUES

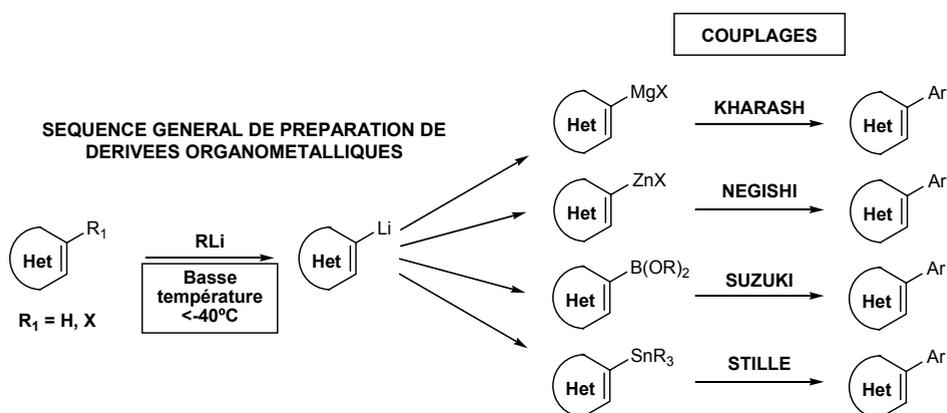
1. INTRODUCTION BIBLIOGRAPHIQUE A LA CHIMIE DES COMPLEXES DE MAGNÉSIUM "ATE"

La fonctionalisation des hétérocycles est l'un des sujets le plus développées dans la synthèse organique. L'utilisation du lithium en métallochimie est reconnue comme un des principaux outils synthétiques. Avec des dérivés lithiens il a été décrit un grand nombre de fonctionnalisations des hétérocycles par réaction avec des électrophiles.¹⁵⁶ Malgré ses grandes applications, il y a deux inconvénients à l'utilisation des composés organolithiens:

Nécessité de travailler à très basse température en raison de leur très grande réactivité

Impossibilité de les utiliser pour faire directement des réactions de couplage catalysé par les métaux de transition

Ces dernières années, la chimie des couplages se révèle indispensable en synthèse organique. On trouve dans la littérature beaucoup des cas d'application des réactifs organoboranes, organostannanes, organozinciques, organomagnésiens, etc, dans des réactions de couplage catalysé par des métaux de transition. Cependant, la majorité de ces intermédiaires organométalliques sont généralement formés à partir d'un dérivé lithien qui a besoin d'être préparé à basse température. Il paraît donc important de trouver de nouveaux organométalliques permettant de travailler à température ambiante.



¹⁵⁶ M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*; Wiley Ed.: New York, 2002.

Dernièrement il commence à se développer l'utilisation de la technologie de métallation par des complexes "ate" à température ambiante. Cette méthodologie permet donc d'améliorer les conditions traditionnelles de métallation.

De plus nous verrons que les complexes "ate" du magnésium se sont révélés de nouveaux réactifs plus faciles à préparer pour réaliser des couplages.

1.1. CHIMIE DE COMPLEXES DE MAGNÉSIUM "ATE"

Les réactifs organométalliques qui possèdent une acidité de type Lewis (orbitales vacantes) peuvent former des complexes avec des ligands anioniques comme des carbanions, des alcoxyanions, etc. Ces complexes metaloanioniques sont nommés complexes "ate".^{157,158}

L'utilité des complexes organométalliques "ate" est connue en synthèse organique. Des nombreuses études ont été consacrées aux complexes de type cuprate (R_2CuLi), zincate (R_3ZnLi), aluminate (R_4AlLi), manganate (R_3MnLi) et magnésiate (R_3MgLi).¹⁵⁹

Nous allons exposer la nature des complexes "ate" de magnésium, ainsi que leur formation. En fin, après une étude bibliographique sur ces complexes magnésiés, nous présenterons nos travaux.

1.1.1. Formation des complexes "ate" de magnésium

Le magnésium est situé dans la colonne IIA de la classification périodique. Sa structure électronique étant $1s^22s^22p^63s^23p^0$. La configuration électronique de la couche externe du magnésium est $3s^23p^0$. Avec cette configuration il est capable de former deux liaisons covalentes avec différents substituants comme c'est le cas pour les composés MgX_2 , MgR_2 ou pour les réactifs de Grignard ($RMgX$). Ce type de liaisons laisse encore deux orbitales vides dans sa couche externe. Ses orbitales vacantes confèrent au magnésium une acidité de type Lewis.

Il existe la possibilité de remplir les deux orbitales vacantes de la couche externe du magnésium par formation d'une liaison dative avec incorporation d'autres substituants.

¹⁵⁷ G. Wittig, *Quart. Rev. (London)*, **1966**, 191.

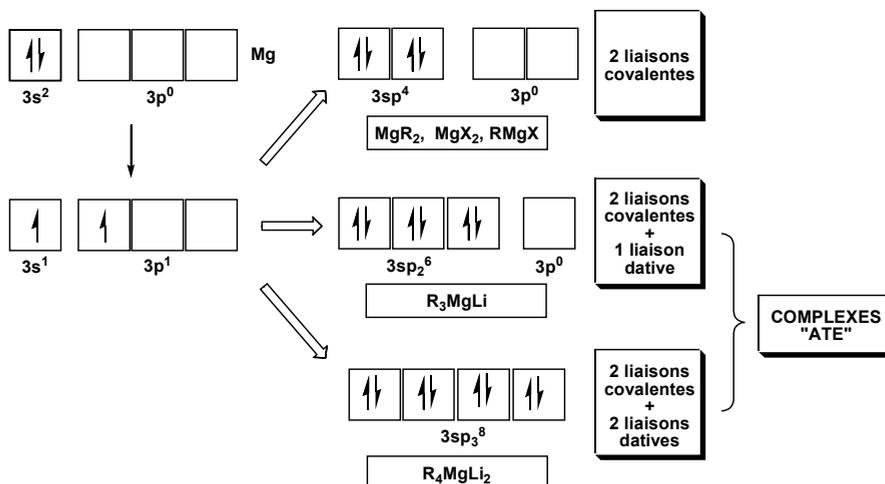
¹⁵⁸ W. Tochtermann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 351.

¹⁵⁹ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

La complexation du magnésium par différents ligands anioniques possédant des doublets libres peut donc avoir lieu. Cette coordination supplémentaire confère au magnésium une grande stabilité puisque sa couche électronique externe est alors remplie et identique à celle de l'argon.

On peut se servir de la Théorie des Hybridations pour comprendre la formation des différents dérivés organomagnésiens.

**THEORIE DES HYBRIDATIONS
FORMATION DES DERIVES ORGANOMAGNESIENS**



L'aptitude d'un organomagnésien à former des complexes avec des ligands anioniques a été mise en évidence pour la première fois par Wittig et al.¹⁵⁷⁸ Ils ont isolé à l'état cristallin un complexe du type "ate" résultant de la réaction suivante:



Par la suite, il a été démontré qu'une molécule de R_2Mg est capable d'associer deux molécules de RLi pour former des complexes répondants à la stœchiométrie R_4MgLi_2 ($R=Ph, Me$).^{160,161,162} De plus, une série de complexes de formule générale R_3MgM (ou $M=Li, Na, K$) a été également décrite dans la littérature. Ces composés forment des agrégats dans différents solvants. Nous allons étudier, en particulier, la formation du complexe tributylmagnésiate de lithium (Bu_3MgLi).

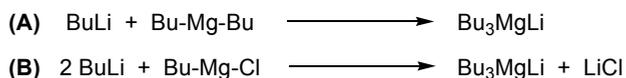
¹⁵⁷ G. Wittig, *Quart. Rev. (London)*, **1966**, 191.

¹⁶⁰ L. M. Seitz, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 1602.

¹⁶¹ D. B. Malpass, J. F. Eastam, *J. Org. Chem.*, **1973**, 38, 3718

¹⁶² T. Greiser, J. Kopf, H. Weiss, *Chem. Ber.*, **1981**, 114, 209.

Le tributylmagnésiate de lithium peut se préparer soit par action, en quantité équimolaire, du butyllithium sur le dibutylmagnésium (A),¹⁶³ soit par action du butyllithium sur le chlorure de butylmagnésium (B).¹⁶⁴

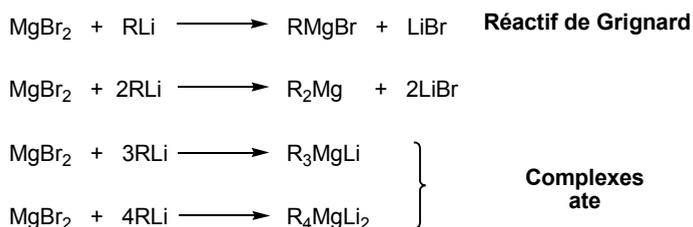


La deuxième voie est préférable, car la manipulation du chlorure de butylmagnésium est plus facile que celle du dibutylmagnésium. Il a été démontré de plus que l'entité Bu_3MgLi montre la même réactivité quelque soit son mode de préparation.¹⁶⁴

Nous préparons le tributylmagnésiate de lithium par action du butyllithium (2.5M en solution dans l'hexane) sur le MgBr_2 . Ce complexe est stable dans le THF à -10°C en absence d'eau et sous atmosphère inerte.

D'autres complexes de ce type peuvent être aussi préparés en modifiant la nature des ligands alkyles autour de l'atome de magnésium. Oshima et *al.*¹⁵⁹ décrivent la préparation du complexe $\text{iPrBu}_2\text{MgLi}$ dans des conditions similaires.

Nous pouvons voir dans le schéma ci-dessus les différents composés que le magnésium est capable de former par réaction de MgBr_2 avec RLi dans des proportions stœchiométriques différentes.



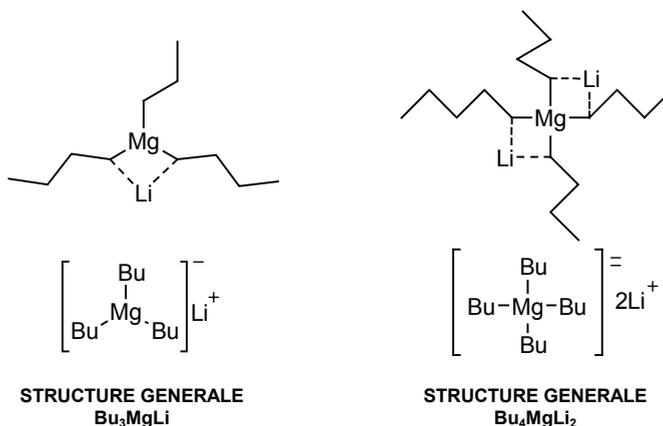
L'addition d'un troisième et quatrième équivalent de RLi forme du complexe "ate" de magnésium. Les trois ou quatre substituants alkyles forment une liaison directe avec le magnésium. L'atome de lithium se trouve complexé entre deux groupements butyles sur les carbones situés en α du magnésium. De récentes études RMN ont pu confirmer la

¹⁶³ E. C. Ashby, L. C. Chao, J. Laemmle, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3258.

¹⁶⁴ T. Iida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁵⁹ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

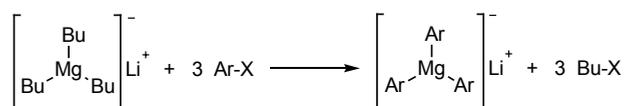
participation du solvant dans la structure du complexe.¹⁶⁵ On peut décrire la structure de ces complexes organomagnésiates de la façon suivante.



Les alkylmagnésiates de lithium ainsi formés sont ensuite engagés "in situ" dans des réactions d'échange avec des halogénures organiques (RBr ou RI).

La structure tributylée du complexe permet une participation des trois groupements butyles lors de la réaction d'échange.¹⁶⁴ De ce fait, nous pouvons réduire à 1/3 équivalent l'utilisation de Bu₃MgLi dans la réaction.

On démontre la formation du dérivé triarylmagnésiate à partir de Bu₃MgLi par échange halogène-métal.



1.1.2. Réactivité des complexes "ate" de magnésium

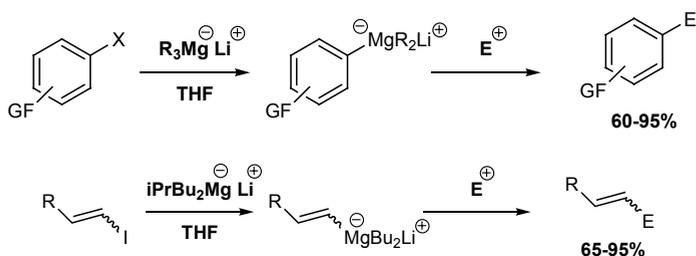
Comme nous avons dit précédemment, le premier trialkylmagnésiate de lithium est décrit par Wittig et al. en 1951.¹⁶⁶ Plusieurs études ont été faites par la suite sur la structure de ces complexes. Cependant, les applications en synthèse organique des complexes organomagnésiates restent peu explorées jusqu'à maintenant.

¹⁶⁵ R. E. Mulvey, *Chem. Commun.*, **2001**, 1049.

¹⁶⁴ T. Iida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁶⁶ G. Wittig, J. Friedrich, G. Lange, *Ann. Univ. Tübingen (Germany)*, **1951**, 571, 167.

Oshima *et al.* ont décrit en 2000 et 2001 la préparation d'arylmagnésiates benzéniques et d'alkenylmagnésiates de lithium par échange halogène-métal,^{159,167} et la réaction de ces composés avec des électrophiles.



La réaction menée à basse température, permet l'échange iode-magnésium et brome-magnésium par l'action du tributylmagnésiate de lithium (Bu_3MgLi).

On peut constater la très bonne réactivité des dérivés iodés face à l'échange halogène-magnésium. L'iode, atome le moins électronégatif de la série d'halogènes, s'échange facilement grâce à son caractère nucléofuge prononcé. Cependant, les composés iodés ne sont pas faciles d'accès. Ils sont peu intéressants sur le plan économique et industriel. Oshima *et al.* s'intéressent alors, à l'échange brome-magnésium en série arylique.

L'étude menée par Oshima permet d'analyser la régiosélectivité de la réaction d'échange en série benzénique. Au cours de ces essais, différents complexes "ate" ont été testés. En effet, selon les auteurs, le remplacement d'un ou deux groupements butyles par d'autres ligands alkyles permet de renforcer (*iPr*) ou diminuer (*Me*) la réactivité du complexe.

Le groupement méthyle, étant moins réactif, permet de diminuer les réactions secondaires d'addition dues à un excès de groupements butyles plus nucléophiles.

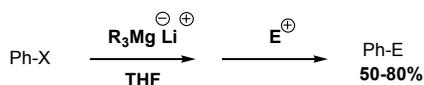
ORDRE REACTIVITE R_3MgLi



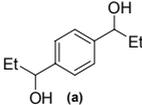
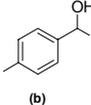
¹⁵⁹ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

¹⁶⁷ K. Oshima, K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2481

Le tableau suivant montre quelques exemples de la sélectivité de l'échange halogène-magnésium des composés aryliques.



Échange halogène-magnésium avec R_3MgLi . Série phénylique. (Oshima et al.)

Ent.	Substrat	Base	Électrophile	Temp.	Produit	Rdt.
1		1eq. iPrBu ₂ MgLi	EtCHO	-78°C		65%
2		1eq. Bu ₃ MgLi	EtCHO	-78°C		80%
3		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	-78°C	 (a)  (b)	9% (a) 64% (b)

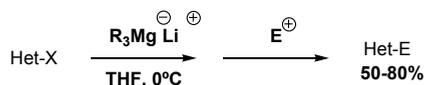
Dans le cas du para-bromoiodobenzène avec iPrBu₂MgLi, le plus réactif des complexes magnésiates essayés, nous constatons que seul l'atome d'iode participe à l'échange (**ent.1**). L'ordre de réactivité des halogènes (Br < I) se vérifie.

Il est intéressant aussi de voir comme l'espèce BuMe₂MgLi moins réactive que l'espèce tributylée, est employée pour induire une sélectivité dans la réaction d'échange sur le para-diiodobenzène (**ent. 2,3**).

Le ligand méthyle sur le magnésium semble moins réactif qu'un groupe butyle, la cinétique du second échange sur le iodoalcoolate est suffisamment lente pour être contrôlée. L'espèce monométallée est ainsi obtenue avec 64% de rendement.

Le travail d'Oshima permet de comparer les réactivités de ces agents de métallation. Cette méthode permet de travailler avec des substrats fonctionnalisés (GF) avec des groupements ester, amide, et cyano, sans réactions secondaires.

En 2001,¹⁵⁹ l'étude de la réactivité de complexes magnésiates de lithium avec des hétérocycles π -déficitaires (halogène pyridines) et π -excedentaires (bromothiophène) viennent compléter les travaux d'Oshima.



Échange halogène-magnésium avec R₃MgLi. Série hétérocyclique. (Oshima et al.)

Ent.	Substrat	Base	Électrophile	Temp.	Produit	Rdt.
1		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	0°C		58%
2		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	0°C		67%
3		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	0°C		73%
4		1eq. Bu ₃ MgLi	EtCHO	0°C		56%
5		1eq. Bu ₃ MgLi	PhCHO	0°C		78%

L'échange brome-magnésium de la 3-bromopyridine avec Bu₃MgLi à 0°C suivi du piégeage électrophile par le propanal conduit à l'alcool secondaire mais avec un rendement faible et avec des composés secondaires (**ent. 4**).

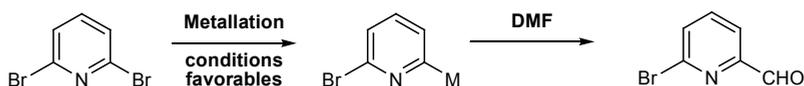
Pour éviter ces réactions parasites, Oshima propose l'utilisation du complexe BuMe₂MgLi, moins réactif du fait de la présence des ligands méthyles. Le BuMe₂MgLi semble être efficace dans la série d'essais effectués avec des halogénoypyridines (**ent. 1,2,3**).

La réaction d'échange du 2-bromothiophène avec Bu₃MgLi à 0°C se fait aussi avec un bon rendement (**ent. 5**).

En conclusion, nous pouvons confirmer la bonne réactivité des magnésiates de lithium vis-à-vis d'halogénures organiques variés (aryles, hétéroaryles). La nature du ligand alkyle influe de façon importante sur la réactivité du complexe.

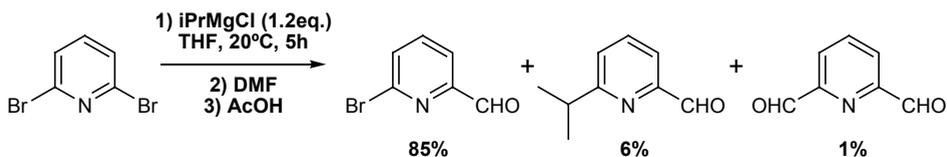
¹⁵⁹ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

lida et Mase, en 2001, utilisent les complexes magnésiates¹⁶⁴ pour la recherche des nouveaux antagonistes de récepteurs muscariniques M₃. La monométyllation sélective de la 2,6-dibromopyridine est la clé pour la synthèse de différents composés biologiquement actifs.



La monométyllation de 2,6-dibromopyridine est décrite par échange bromo-lithium. Cependant cette méthodologie nécessite d'être faite à des très basses températures. Cela représente un grand inconvénient pour réaliser les réactions à échelle industrielle.

Quéguiner *et al.*¹⁶⁸ proposent une première alternative en utilisant l'échange bromo-magnésium à partir du réactif *i*PrMgCl à température ambiante. **Ceci constitue la première méthode efficace pour synthétiser des réactifs de Grignard pyridiniques.** Cependant la réaction d'échange est trop lente (>5h à 20°C) et elle a besoin de l'addition d'un excès de réactif organométallique. De plus, on trouve des produits secondaires dus à l'addition ou à la double substitution de l'électrophile.



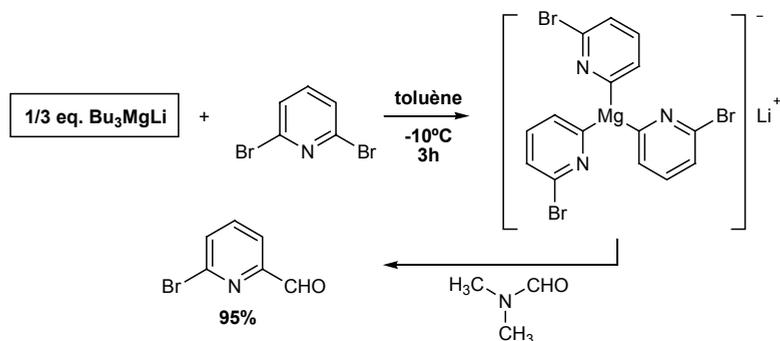
Comme alternative, compte tenu des études précédentes d'Oshima, ces auteurs décident d'utiliser les complexes de magnésium "ate". Le tributylmagnésiate de lithium, Bu₃MgLi, est utilisé pour effectuer le monoéchange sélectif bromo-magnésium sur la 2,6-dibromopyridine. La réaction est menée à -10°C dans le toluène.

Les trois groupements alkyles du complexe interviennent dans l'échange. Le composé intermédiaire est le tri(pyridyl)magnésiate de lithium. Cette molécule est stable dans les conditions réactionnelles et elle réagit avec la diméthylformamide pour conduire au 6-bromopyridine-2-carboxaldehyde avec 95% de rendement. Ce procédé, utilisant des

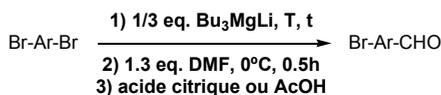
¹⁶⁴ T. lida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁶⁸ F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4339.

conditions non cryogéniques, à pu être transposé à une échelle semi-industrielle (25kg) avec succès.¹⁶⁴



Les travaux de Iida et Masse sont complétés en utilisant la même méthodologie avec différents substrats dibromoarènes et dibromohétéroarènes avec de très bons rendements.



Échange halogène-magnésium avec $R_3\text{MgLi}$. Formylation sélective. (Iida y Masse)

Ent.	Substrat	Solvant	Électrophile	Temp.	Produit	Rdt
1		toluène	5h	0°C		84%
2		toluène	1.5h	0°C		99%
3		toluène (1) THF(1)	1.5h	-10°C		78%
4		toluène	3h	-10°C		73%

* Rendements obtenus par HPLC

Le groupe du Pr. Quéguiner est spécialisé dans l'étude de la métallation de systèmes hétérocycliques π -déficitaires. Après le développement de la lithiation des azines^{169,170} ses travaux ont été centrés sur la synthèse de composés organomagnésiens par des réactions d'échange halogène-métal sur des hétérocycles π -déficitaires (pyridine).¹⁷¹

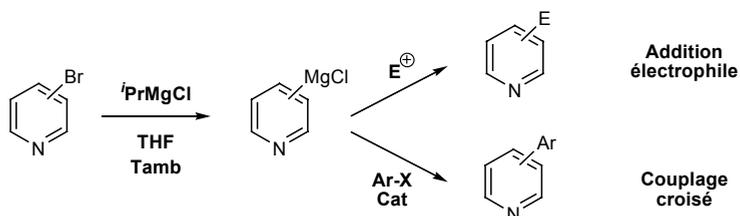
¹⁶⁴ T. Iida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁶⁹ F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2000**, 57, 4059.

¹⁷⁰ A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2001.

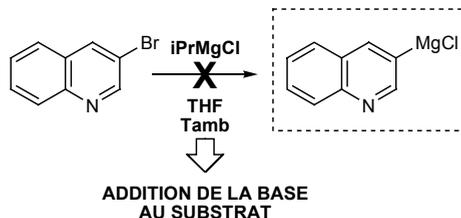
¹⁷¹ F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1349.

Après la formation des intermédiaires hétéroarylmagnésiés, ils ont étudié la réactivité de ces composés avec des électrophiles et dans des réactions de couplage croisé.



Par contre la méthode précédente s'est révélée inefficace dans la série de la quinoléine. Des composés comme chlorure d'isopropylmagnésium (iPrMgCl), chlorure de *tert*-butylmagnésium (tBuMgCl) ou di(isopropylmagnésium) (iPr₂Mg), ne peuvent pas donner le 3-quinolilimagnésium souhaité.

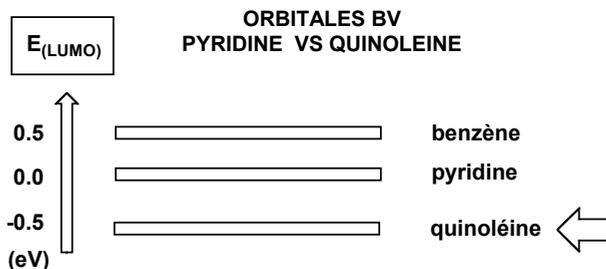
En fait, généralement, il a été récupéré majoritairement le réactif initial, et des produits dus à l'addition de la base sur la structure quinoléinique à la place de l'échange du brome par le réactif organomagnésien.



Cette réactivité peut s'expliquer par la Théorie des Orbitales Frontières. Cette théorie suggère que les interactions orbitales les plus importants se produisent entre une paire d'orbitales moléculaires déterminée: le plus haute occupé (HO) d'un réactif et le plus basse vacante (BV) de l'autre réactif.

Les composés aromatiques π -déficitaires possèdent des orbitales basses vacantes (BV) de bas niveau d'énergie. L'orbitale basse vacante de la quinoléine est de plus bas en niveau d'énergie que celle de la pyridine. Or, plus la BV de l'aromatique π -déficitaires est basse, plus la différence d'énergie entre cette orbitale et la HO de l'agent d'échange (BuLi, iPrMgCl) sera faible. Ce faible écart énergétique favorise la réaction d'addition nucléophile de la base sur le substrat.

On montre dans la figure la comparaison des orbitales BV du benzène, pyridine et de la quinoléine.

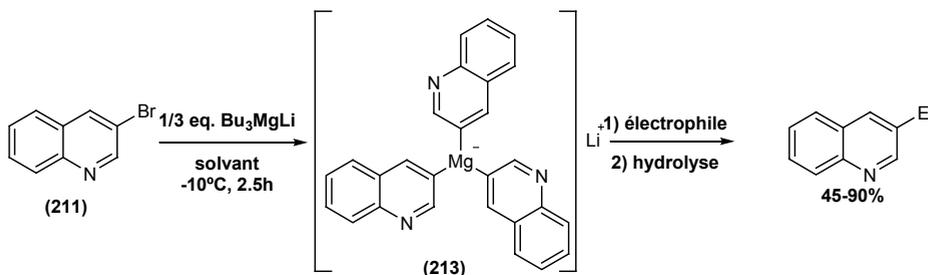


En utilisant les travaux d'Oshima et Iida, Quéguiner et al. ont pu synthétiser les premiers organomagnésiates de la quinoléine.

Quéguiner et al. ont publié les premiers résultats en 2003. Ils ont réalisé l'échange bromo-magnésium de bromoquinoléines à partir de complexes "ate" de tributylmagnésium.¹⁷²

Le piégeage de l'intermédiaire triquinoléilmagnésiate de lithium avec des électrophiles permettait la fonctionalisation de quinoléines avec des nombreux groupements.

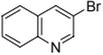
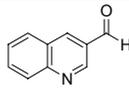
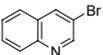
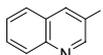
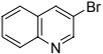
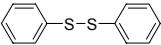
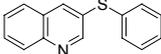
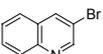
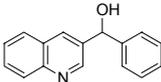
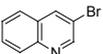
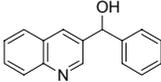
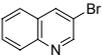
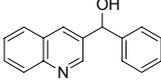
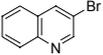
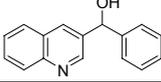
Dans ce travail est décrit l'échange brome-magnésium des 2-bromoquinoléine (**210**), 3-bromoquinoléine (**211**) et 4-bromoquinoléine (**212**) en utilisant Bu_3MgLi . Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 3-bromoquinoléine dans le THF à -10°C .



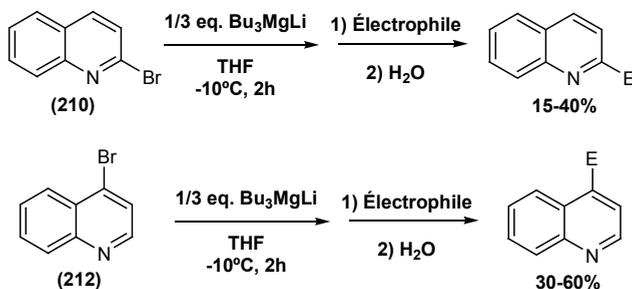
¹⁷² S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2033.

Le tableau suivant montre quelques réactions de la 3-bromoquinoléine avec Bu_3MgLi , et le piégeage de l'intermédiaire formé, le tri(3-quinolil)magnésiate de lithium (**213**), avec des électrophiles.

Échange halogène-magnésium avec $R_3\text{MgLi}$. Série quinoléinique. (Oshima et al.)

Ent.	Substrat	Solvant	Électrophile	Temp.	Produit	Rdt
1		toluène	DMF	-10°C		75%
2		toluène	I_2	-10°C		76%
3		toluène		-10°C		44%
4		toluène		-10°C		65%
5		THF		-10°C		89%
6		MTBE		-10°C		71%
7		DEE		-10°C		56%

Les essais avec la 2-bromoquinoléine et la 4-bromoquinoléine ont donné des rendements plus faibles.

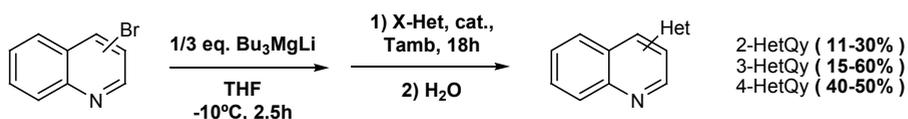


En conclusion, il a préparé des quinoléines 2,3 et 4 fonctionnalisées par échange bromo-magnésium en utilisant les complexes de magnésium "ate". Les espèces organométalliques magnésiates se sont révélés être plus stables que les analogues organolithiés.

L'échange brome-lithium nécessite de très basses températures pour éviter les réactions secondaires. Par contre, l'échange brome-magnésium par des magnésiates fonctionne avec succès à -10°C .

Après son premier travail sur les complexes "ate", Quéguiner *et al.*, en 2003,¹⁷³ ont réalisé les premières réactions de couplage croisé de arylmagnésiates de lithium. Avant ce travail, les réactions de couplage croisés mettant en jeu des triarylmagnésiates de lithium n'avaient jamais été décrites.

Différents tri(quinolyl)magnésiates de lithium de la 2-bromoquinoléine, de la 3-bromoquinoléine et de la 4-bromoquinoléine ont été engagés dans des réactions de couplage avec divers substrats halogénés. Ces composés ont été ensuite engagés dans des réactions des couplages avec différents bromures et chlorures hétéroaromatiques.



L'halogénure d'aryle est mis en solution dans le solvant avec le catalyseur (complexe de palladium(0)). La solution ainsi préparée est additionnée sur le complexe "ate". La plupart des expériences ont été faites sur la 3-bromoquinoléine qui offre des meilleurs résultats. Dans le tableau suivant figurent quelques exemples des couplages réalisés.

Échange halogène-magnésium avec $R_3\text{MgLi}$. Essais de couplage. (Queguiner *et al.*)

Ent.	Substrat	Solvant	Het-X	Temp.	Produit	Rdt
1		THF		-10°C		59%
2		THF		-10°C		35%
3		THF		-10°C		29%
4		THF		-10°C		24%

¹⁷³ S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3877.

De façon générale, il a été obtenu des meilleurs rendements avec les composés aromatiques π -déficitaires comme la 2-bromopyridine (**ent. 1**). Cela peut être dû à ce que l'étape initiale d'addition oxydante sur le palladium est plus favorable.

Les substrats moins réactifs dans cette addition oxydante comme le 2-bromothiophène (**ent. 4**) donnent des rendements plus bas.

Cette méthodologie permet la réalisation d'une séquence synthétique d'échange et de couplage "in situ" sans la nécessité d'isoler l'intermédiaire organométallique dans des conditions réactionnelles douces.

CONCLUSIONS

Il a été montré l'intérêt de la chimie de complexes "ate" organométalliques. Cette méthodologie est une alternative importante aux protocoles de métallation traditionnels, et surtout dans le domaine industriel.

Au vu de ces résultats nous nous sommes donc intéressés à la formation et à l'utilisation des complexes "ate" de magnésium avec d'autres substrats hétérocycliques π -déficitaires (pyridines, benzenes) et π -excédentaires (thiophènes, oxazole et benzoxazole).

2. DEPROTONATION PAR COMPLEXES MAGNÉSATES DE LITHIUM

La partie que nous présentons ici a été réalisée à l'Université de Rouen (France) sous la direction du Pr. Guy Quéguiner et du Pr. Florence Mongin, en collaboration avec les doctorants Haçan Awad et Omar Bayh.

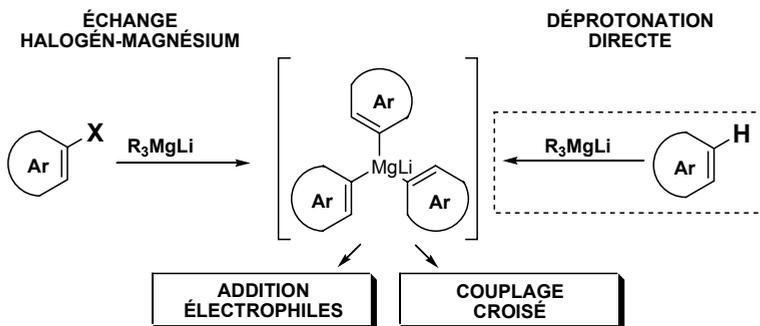
On va étudier des métallations par déprotonation directe en utilisant des complexes de magnésium "ate".

Jusqu'à présent il a été décrit dans la littérature différents exemples de métallation par des trialkylmagnésates de lithium par des réactions d'échange halogène-magnésium.

L'utilité des complexes magnésates comme réactifs de métallation a été bien confirmée.¹⁶⁷ Il a été aussi décrit des premiers essais de couplage croisé catalysés par le palladium.¹⁷³

L'intérêt des magnésates est évident parce qu'ils permettent de travailler à plus haute température. Plusieurs études de métallation par échange halogène-magnésium ont été décrites en utilisant des complexes magnésates, mais jamais par déprotonation directe.

L'objectif général de cette partie du travail est la déprotonation directe de différents substrats aromatiques avec des complexes organomagnésates. Les intermédiaires triarylmagnésates ainsi obtenus seront testés dans des réactions avec des électrophiles et dans des couplages directs avec des réactifs halogénoaromatiques.



¹⁶⁷ K. Oshima, K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2481.

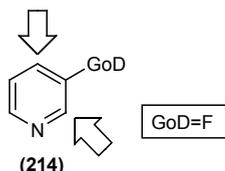
¹⁷³ S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3877.

2.1. DEPROTONATION DIRECTE PAR DES MAGNÉSATES (I).

SÉRIE DES COMPOSÉS AROMATIQUES FLUORES

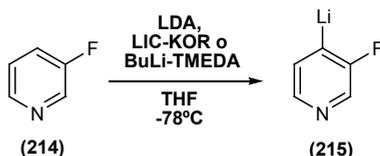
2.1.1. Magnésiates de 3-fluoropyridine. Réaction avec des électrophiles

Les premiers essais ont été faits sur la 3-fluoropyridine (**214**). Ce substrat est susceptible d'être métallé en deux positions ortho du groupement ortho-directeur.



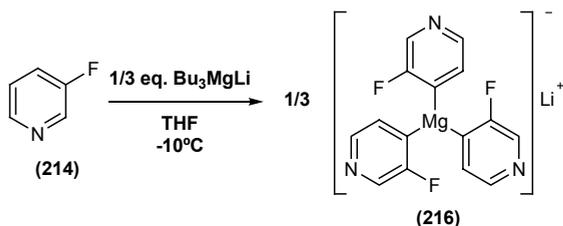
3-fluoropyridine
(position de métallation: C2 et C4)

La métallation de la 3-fluoropyridine (**214**) a été amplement étudiée.^{103,169} Les conditions plus favorables pour une métallation chimio et régioselective sur la position C4 sont les suivants: BuLi-TMEDA, LIC-KOR (mélange de BuLi et t-BuOK) ou LDA dans du THF à -75°C. L'intermédiaire 3-fluoro-4-lithiopyridine (**215**) obtenu à basse température commence à se décomposer entre -60°C et -20°C.



Intermédiaire lithié
(décomposé entre -60°C et -20°C)

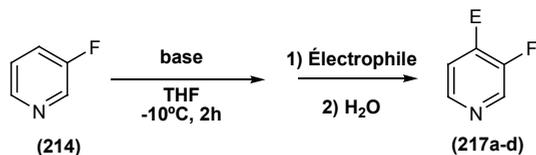
Nous avons réalisé la déprotonation de la 3-fluoropyridine (**214**) avec 1/3 eq. de tributylmagnésiate de lithium (Bu₃MgLi) dans du THF à -10°C sans dégradation. Le complexe ainsi formé est stable dans le milieu à -10°C. La déprotonation a lieu sur la position C4.



Intermédiaire magnésiate
(stable à -10°C)

¹⁰³ G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 52, 187.
¹⁶⁹ F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4059.

L'intermédiaire arylmagnésiate obtenu précédemment a été piégé par différents électrophiles: iode, 4-anisaldehyde, 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde et bromure d'allyle. (**ent. 1,2,3,6**). Les rendements obtenus sont comparables à ceux décrits dans la littérature en utilisant des réactifs organolithiens.



Deprotonation du 3-fluoropyridine avec $R_3\text{MgLi}$. Réaction avec des électrophiles

Ent.	Réactif	Base	Électrophile	$T_{\text{Depr.}}$	Produit	Rdt
1	 (214)	1/3eq. Bu_3MgLi	I_2	-10°C	 (217a)	64%
2	 (214)	1/3eq. Bu_3MgLi		-10°C	 (217b)	50%
3	 (214)	1/3eq. Bu_3MgLi		-10°C	 (217c)	55%
4	 (214)	1eq. BuLi + 1eq. TMEDA		-78°C	 (217c)	60%
5	 (214)	1/3eq. Bu_3MgLi + 1/3eq. TMEDA		-10°C	 (217c)	74%
6	 (214)	1/3eq. Bu_3MgLi		-10°C	 (217d)	40%

Nous avons comparé la déprotonation de la 3-fluoropyridine utilisant trois bases différentes: $n\text{Buli-TMEDA}$, Bu_3MgLi et $\text{Bu}_3\text{MgLi-TMEDA}$, respectivement, puis un même électrophile, le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde.

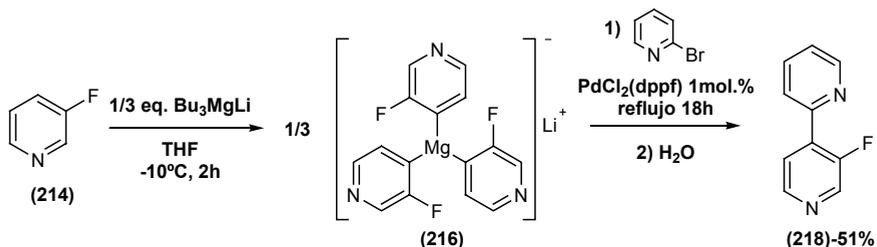
On peut voir que les résultats sont similaires en utilisant $n\text{Buli-TMEDA}$ ou Bu_3MgLi . Cependant l'addition de TMEDA au Bu_3MgLi donne des meilleurs résultats, en élevant le rendement de 20% (**ent. 3,4,5**).

2.1.2. Magnésiates de 3-fluoropyridine. Réactions de couplage croisé

Nous avons essayé la réaction de couplage directe sur l'intermédiaire tri-[4-(3-fluoropyridyl)]magnésiate de lithium.

Les premiers essais des couplages de magnésiates de lithium en série quinoléine ont été expliqués dans l'introduction bibliographique. Le tri(quinolyl)magnésiate de lithium, formé par échange halogène-magnésium, peut réagir avec des halogénures aromatiques pour donner des arylquinoléines.¹⁷³ Ici on a la possibilité de synthétiser l'intermédiaire magnésiate par déprotonation directe du substrat au lieu d'utiliser un échange halogène-métal.

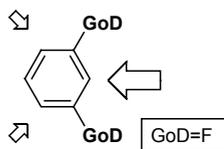
On a fait un essai de couplage avec la 2-bromopyridine et l'intermédiaire tri-[4-(3-fluoropyridyl)]magnésiate de lithium (**216**). Le catalyseur utilisé a été le palladium et le ligand le 1,1'-bis(diphényl-phosphino)ferrocène (dppf). On a obtenu la bipyridine (**218**) avec un rendement de 51%.



2.1.3. Magnésiates de 1,3-difluorobenzène. Réaction avec des électrophiles

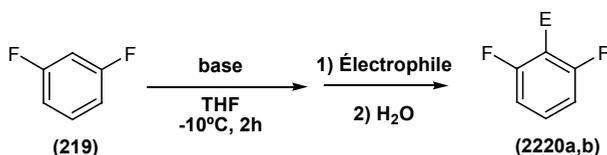
Nous avons aussi testé l'échange hydrogène-magnésium sur le 1,3-difluorobenzène (**219**). Les deux substituents ortho directs (GoD) orientent la métallation sur la position C2.

¹⁷³ S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3877.



1,3-difluorobenzène
(position de métallación: C2)

On a réalisé la déprotonation de la position C2 du 1,3-difluorobenzène (**219**) en utilisant Bu_3MgLi et formé l'intermédiaire tri(1,3-difluoro-2-phenyl)magnésiate de lithium. Nous avons ensuite piégé l'intermédiaire magnésiate par des électrophiles: iode (**ent.1**) et 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde (**ent. 2,3,4**). Nous avons aussi comparé les différents agents de métallation.



Deprotonation du 1,3-difluorobenzène avec $R_3\text{MgLi}$. Réaction avec des électrophiles

Ent.	Réactif	Base	Électrophile	$T_{\text{Depr.}}$	Produit	Rdt
1		1/3eq. $\text{Bu}_3(\text{TMP})\text{MgLi}_2$	I_2	-10°C		73%
2		1/3eq. Bu_3MgLi		-10°C		74%
3		1/3eq. Bu_3MgLi + 1/3eq. TMEDA		-10°C		86%
4		1eq. BuLi		-78°C		81%

Les résultats obtenus avec nos magnésiates de lithium sont bons et comparables à ceux décrits dans la littérature sur les dérivés lithiés,^{174,175} avec l'avantage de travailler à une

¹⁷⁴ A. M. Roe, M. A. Burton, G. L. Willey, M. W. Baines, A. C. Rasmussen, A. C. *J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 814.

¹⁷⁵ T. Rausis, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3351.

température plus haute. L'addition de TMEDA au mélange réactionnel améliore le résultat final.

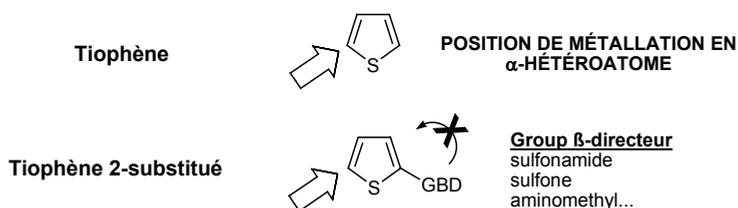
CONCLUSIONS

Nous avons décrit la déprotonation de la 3-fluoropyridine et du 1,2-difluorobenzène en utilisant Bu_3MgLi dans du THF à $-10^\circ C$. L'intermédiaire magnésiate de lithium peut être utilisé dans des réactions de piégeage électrophile ou dans des réactions de couplage croisé. Le principal avantage de cette méthodologie est la relative stabilité des espèces organométalliques formées. L'échange hydrogène-lithium nécessite de très basses températures ($-78^\circ C$) pour éviter des réactions secondaires d'addition nucléophile ou élimination de fluorure de lithium. Par contre, l'échange hydrogène-magnésium peut être réalisé entre $-10^\circ C$ et la température ambiante. L'addition de TMEDA permet d'améliorer le rendement de la réaction.

2.2. DEPROTONATION DIRECTE PAR DES MAGNÉSATES (II). SÉRIE DES THIOPHÈNES

2.2.1. Magnésiates de thiophène et dérivés. Réaction avec des électrophiles

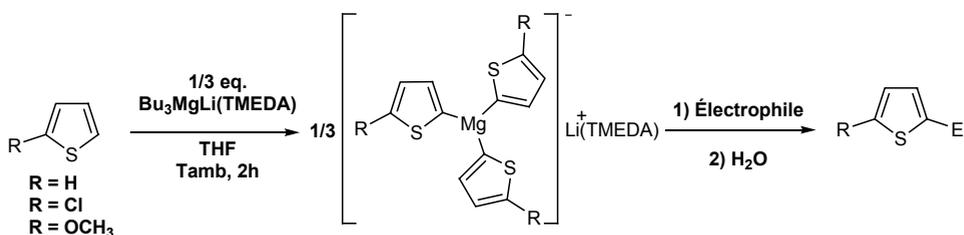
La métallation du thiophène par des dérivés lithiés se réalise d'une façon quasi exclusive sur la position C α de l'hétéroatome. Même l'effet d'un substituent fortement β -directeur sur la position C2 s'annule par l'alpha-lithiation sélective sur la position C5.



Les conditions de métallation de thiophènes, en général, sont plus douces par rapport à celles de la plupart des hétérocycles. Il est connu que la déprotonation en utilisant le $nBuLi$ est favorisé par l'addition du TMEDA.¹⁷⁶

¹⁷⁶ H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.*, **1979**, 26, 1.

Nous avons essayé la déprotonation de thiophènes en utilisant des magnésiates de lithium.



Les premiers essais ont été faits sur le thiophène (**221**) avec 1/3 eq. de tributylmagnésiate de lithium dans le THF à température ambiante.

L'intermédiaire tri(2-thiényl)magnésiate de lithium réagit ensuite avec des électrophiles, iode et 4-anisaldehyde, pour former l'iode (**222a**) et l'alcool (**222b**) correspondants avec de bons rendements (**ent.1,2**).

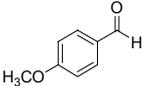
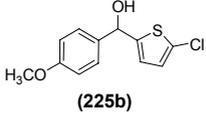
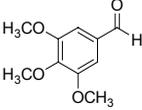
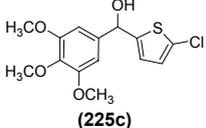
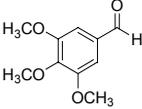
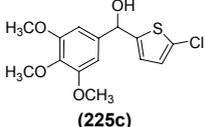
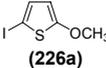
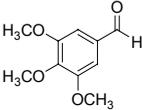
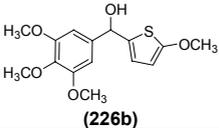
Déprotonation du thiophène avec R₃MgLi. Réactions avec des électrophiles

Ent.	Réactif	Base	Électrophile	T _{Depr.}	Produit	Rdt
1	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	Tamb	 (222a)	90%
2	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (222b)	60%
3	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		Tamb	 (222c)	96%

On a fait un essai de deprotonation avec l'addition de TMEDA et cela donne un rendement excellent de 96% après le piégeage électrophile avec le 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (**ent. 3**).

Nous avons aussi réalisé des expériences avec des dérivés substitués sur la position C2: le 2-chlorothiophène (**223**) et le 2-methoxythiophène (**224**).

Déprotonation du (2*R*)thiophène avec R_3MgLi . Réactions avec des électrophiles

Ent.	Réactif	Base	Électrophile	T _{Depr.}	Produit	Rdt
1	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	Tamb	 (225a)	68%
2	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (225b)	78%
3	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		Tamb	 (225c)	93%
4	 (223)	1eq. BuLi		-78°C	 (225c)	79%
5	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	Tamb	 (226a)	75%
6	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		Tamb	 (226b)	87%

Les résultats obtenus de déprotonation et piégeage électrophile sont bons avec Bu₃MgLi, mais nous les avons encore amélioré par l'addition de TMEDA (**ent.1,2,3,5,6**).

Enfin, à partir du 2-chlorothiophène (**223**), nous avons évalué notre méthodologie par rapport à la déprotonation en utilisant le nBuLi. Le rendement de métallation et du piégeage par le 3,4,5-triméthoxybenzaldéhyde a été de 93% en utilisant 1/3 eq. Bu₃MgLi(TMEDA) et de 79% en utilisant le nBuLi (**ent. 4,5**)

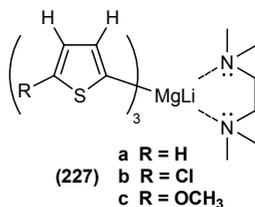
2.2.2. Magnésiates de thiophène et dérivés.

Études de RMN d'intermédiaires magnésiates

Les complexes magnésiates des thiophenes sont stables à température ambiante.

Il a été possible de réaliser les spectres RMN ¹H des intermédiaires tri(2-thienyl)magnésiates de lithium (**227a**), tri(2-chloro-5-thiényl)magnésiate de lithium (**227b**) et tri(2-méthoxy-5-thienyl)magnésiate de lithium (**227c**) en utilisant le THF deutéré

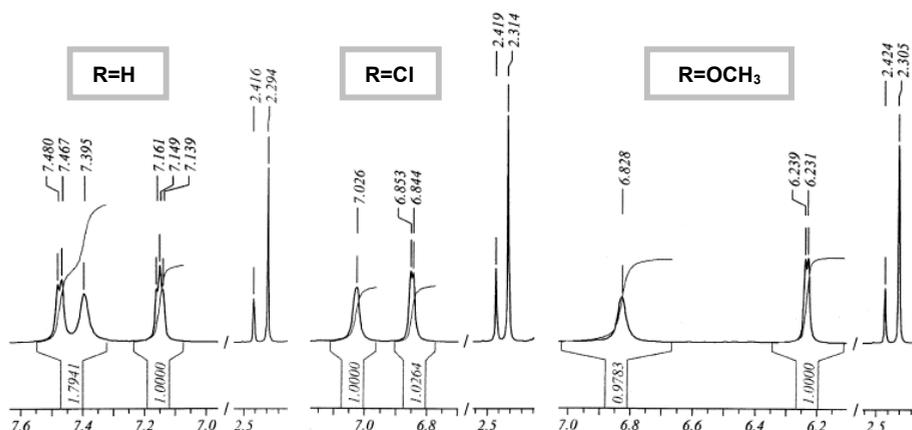
comme solvant. Les échantillons ont été préparés à partir du mélange réactionnel résultant de la déprotonation du thiophène correspondant avec 1/3 eq. $\text{Bu}_3\text{MgLi}(\text{TMEDA})$.



Intermédiaires
(2R-thiényl)₃MgLi(TMEDA)

Dans la figure nous montrons la région aromatique correspondant aux spectres de chaque intermédiaire, ainsi que les signaux correspondants aux protons de l'additif TMEDA.

SPECTRES DE RMN ¹H DES INTERMEDIAIRES MAGNESIATES DE LITHIUM
THIOPHENE, 2-CHLOROTHIOPHENE Y 2-METHOXYTHIOPHENE



Nous observons trois signaux correspondants chacun à un proton aromatique du thiophene, et deux signaux dans les cas des dérivés 2-substitués.

La déprotonation est quantitative dans les trois cas, et le spectre confirme la disparition des signaux correspondants aux protons en C α de l'atome de soufre.

Afin d'évaluer la stabilité de ces structures nous avons refait les analyses de RMN ^1H 1, 3, et 5 jours après. Nous n'avons pas observé des signaux de dégradation, ni de réactions secondaires. L'intermédiaire magnésiate a été stable à ces températures.

Pour vérifier le rôle de la TMEDA nous avons fait aussi, une expérience de RMN ^1H sur un échantillon provenant de la déprotonation du 2-chlorothiophène par 1/3 eq. Bu_3MgLi sans TMEDA. Le spectre a montré des signaux du réactif sans métallation.

L'échange hydrogène-magnésium du 2-chlorothiophène avec Bu_3MgLi s'est fait d'une façon quantitative avec la TMEDA et il a diminué sans l'utilisation de cet additif.

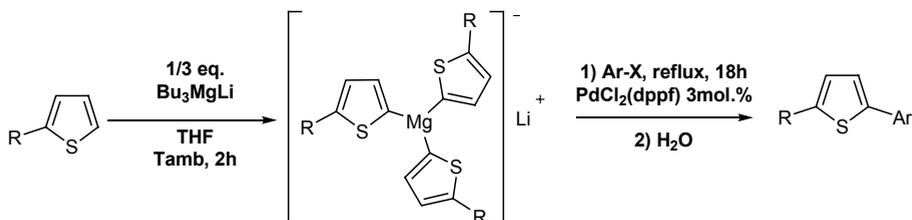
2.2.3. Magnésiates de thiophène et dérivés

Réaction de couplage croisé

Nous avons réalisé des essais de couplage croisé entre les intermédiaires tri(2-thiényl)magnésiates de lithium (**227a**), tri(2-chloro-5-thiényl)magnésiate de lithium (**227b**) et tri(2-méthoxy-5-thiényl)magnésiate de lithium (**227c**) et différents halogénures aromatiques.

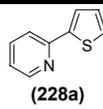
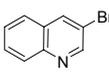
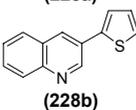
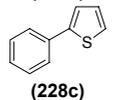
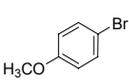
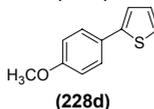
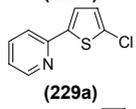
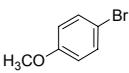
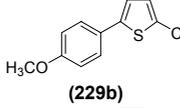
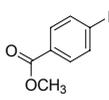
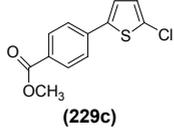
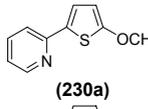
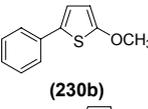
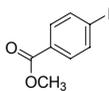
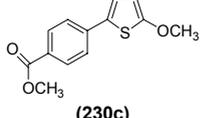
Les conditions de métallation utilisées sont identiques à celles déjà décrites pour les réactions de piégeage électrophile.

Le couplage a été fait à reflux utilisant le palladium comme catalyseur et le 1,1'-bis(diphénylphosphino) ferrocène (dppf) comme ligand.



Dans le tableau suivant figurent les résultats des essais de couplage. Les réactions entre les tri(2-thiényl)magnésiates de lithium (**227a**) avec des substrats π -déficitaires, 2-bromopyridine et 3-bromoquinoléine, pour former les produits de couplage (**228a,b**), a donné de bons rendements.

Déprotonation des thiophènes avec R₃MgLi. Réactions de couplage

Ent.	Réactif	Base	Ar-X	T _{Depr.}	Produit	Rdt
1	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228a)	77%
2	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228b)	56%
3	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228c)	84%
4	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228d)	92%
5	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (229a)	68%
6	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (229b)	81%
7	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (229c)	22%
8	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (230a)	56%
9	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (230b)	67%
10	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (230c)	40%

Nous avons obtenu un meilleur résultat avec la 2-bromopyridine car ce substrat favorise l'étape initiale d'addition oxydante sur le catalyseur (**ent. 1,2**).

Les essais avec des halogénures phényles (**ent. 3,4,6,9**) offrent des rendements plus élevés que ceux obtenus avec les pyridiniques (**ent. 1,5,8**).

Avec le 4-iodobenzoate nous avons des rendements plus faibles dus probablement aux réactions secondaires sur le groupement ester présent dans la molécule (**ent. 7,10**).

CONCLUSIONS

Nous avons montré la déprotonation de thiophènes par des magnésiates de lithium. La métallation est régiosélective sur la position C α de l'hétéroatome en utilisant 1/3 eq. de Bu₃MgLi dans le THF à température ambiante. Les intermédiaires thienylmagnésiates générés sont stables à température ambiante et atmosphère inerte. Cela rend possible l'étude de RMN de leurs structures et permet de contrôler d'une façon directe la métallation. Le thiénylmagnésiate de lithium peut être piégé avec des électrophiles ou peut être utilisé dans des réactions de couplage selon une méthodologie "in situ". L'utilisation du TMEDA améliore les rendements de réaction.

2.3. DEPROTONATION DIRECTE PAR DES MAGNÉSATES (III).

SÉRIE DES OXAZOLES ET BENZOXAZOLES

2.3.1. Métallation oxazole-benzoxazole

Il est connu que la métallation de l'oxazole (**231**) et du benzoxazole (**233**) par des agents alkyllithiés se produit sur la position C2. Il est décrit que la lithiation de cette position produit un équilibre entre les espèces 2-metallés et les formes ouvertes énoolate (**232**) ou phénolate (**234**) de lithium.^{177,178,179,180}

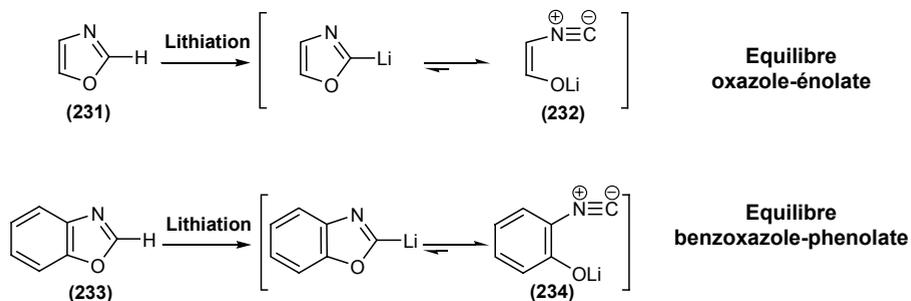
¹⁷⁷ R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 533.

¹⁷⁸ T. L. Gilchrist, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, *41*, 41.

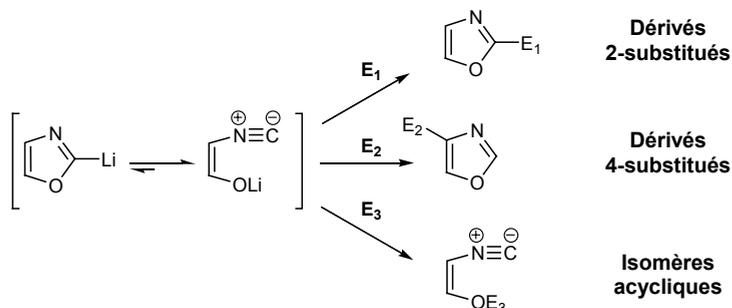
¹⁷⁹ G. W. Rewcastle, A. R. Katritzky, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1993**, *56*, 155.

¹⁸⁰ B. Iddon, *Heterocycles*, **1994**, *37*, 1321.

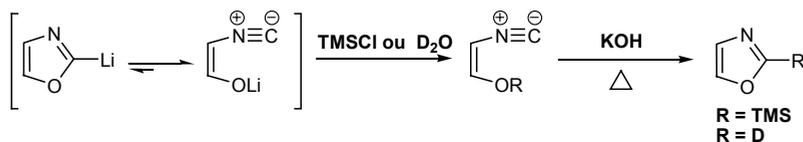
Dans la littérature on peut trouver plusieurs études de RMN qui nous montrent que cet équilibre est complètement déplacé sur les isomères ouverts.^{181,182}



Nous pouvons obtenir différentes espèces, en fonction de la nature de l'électrophile utilisé pour piéger l'intermédiaire lithioxazole : dérivés 2-substitués (en utilisant DMF, benzophénone et formiate d'éthyle), dérivés 4-substitués (en utilisant la plus part des aldéhydes) ou isomères acycliques (en utilisant des électrophiles oxophiles comme TMSCl ou D₂O).



Les isomères acycliques peuvent se cycliser après traitement de la réaction avec KOH ou par chauffage.¹⁸³

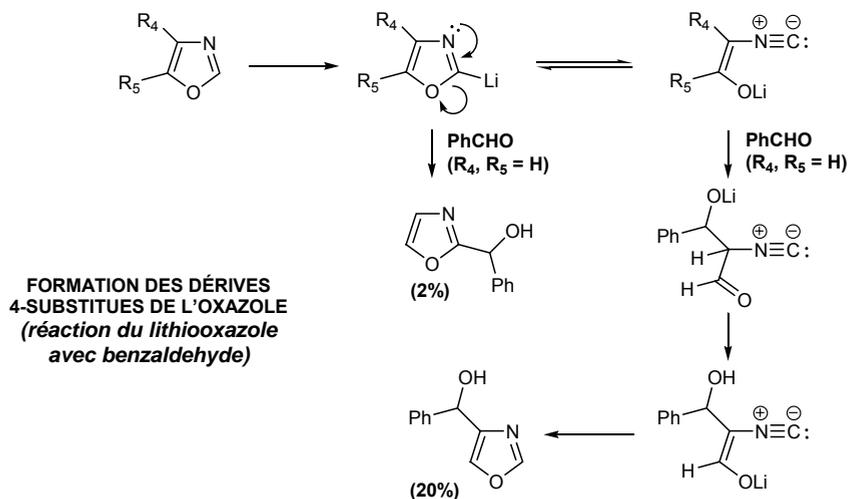


¹⁸¹ E. Crowe, F. Hossner, M. J. Hughes, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8889.

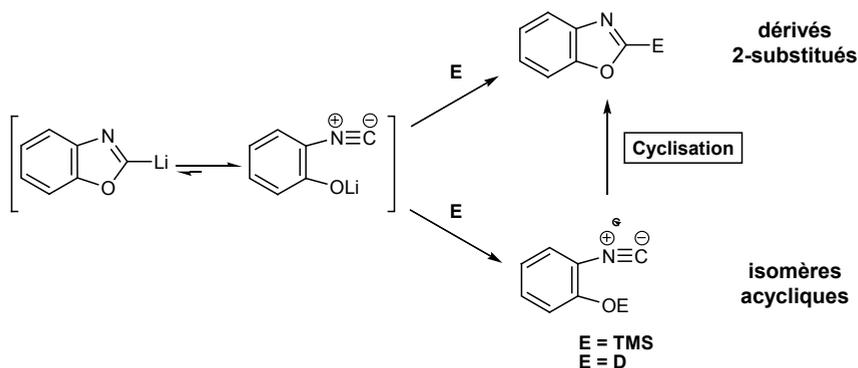
¹⁸² C. Hilf, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, G. Boche, *Chem. Ber./Recl.*, **1997**, 130, 1213.

¹⁸³ J. C. Hodges, W. C. Patt, C. J. Connolly, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 449.

Hodges et *al.* ont décrit le mécanisme pour expliquer la formation de dérivés 4-substitués dans la réaction du lithiooxazole avec le benzaldéhyde.



Le lithiobenzoxazole réagit de la même façon face à des électrophiles, néanmoins, il ne peut pas former les dérivés analogues aux dérivés 4-substitués de l'oxazole.



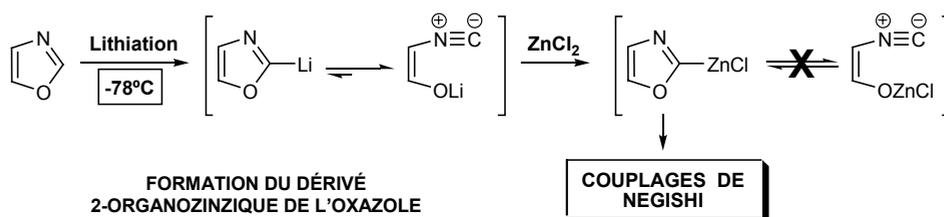
Les oxazoles sont très utilisés en synthèse organique. Nous les trouvons dans des nombreux composés biologiquement actifs.^{184,185} La plupart des dérivés 2-substitués sont préparés à partir des précurseurs acycliques, évitant ainsi ce problème d'isomérisation.

¹⁸⁴ B. A. Lipshutz, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 795.

¹⁸⁵ J. R. Lewis, *Nat. Prod. R.*, **1995**, 12, 135.

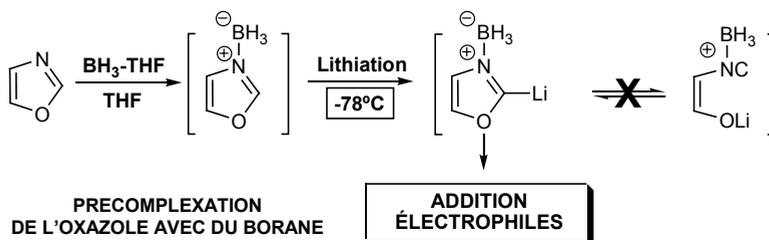
L'utilisation de dérivés de l'étain est une des solutions possibles au problème de l'ouverture. Des réactions de couplage avec des dérivés 2-stannyloxazoles ont été décrit,¹⁸⁶ cependant, la haute toxicité de ces composés limite l'application générale de cette méthodologie.

Une voie alternative à l'utilisation d'organostannanes a été décrite par Anderson et al.^{187,188} La transmétallation de l'intermédiaire oxazolique avec du chlorure de zinc pour former le dérivé organozincique favorise la fermeture du cycle. Ce fait a été confirmé par des études de spectroscopie RMN. Le bas caractère oxophile du zinc et la nature de la liaison C-Zn, fortement covalente, permet d'expliquer la prévalence de la structure cyclique. Les dérivés organozinciques de l'oxazole et du benzoxazole ont été utilisés par ces auteurs dans des réactions de couplage croisé de Negishi pour la formation de 2-aryloxazoles et 2-arylbenzoxazoles avec de bons rendements.



Vedejs et al. proposent une autre possibilité. Ils précomplexent l'oxazole avec le borane avant la lithiation.¹⁸⁹ Cela empêche l'ouverture du cycle et permet la formation du dérivé oxazolithe fermé.

A partir de cet intermédiaire cyclique, des réactions d'addition d'électrophiles ont été décrites pour former des dérivés 2-substitués avec d'excellents rendements.



¹⁸⁶ A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *Synthesis*, **1987**, 693.

¹⁸⁷ B. A. Anderson, N. K. Ham, *Synthesis*, **1996**, 583.

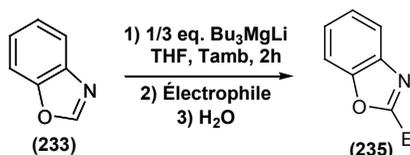
¹⁸⁸ T. J. Kress, D. L. Varie, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8634.

¹⁸⁹ E. Vedejs, S. D. Monahan, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5192.

Tous les exemples de métallation d'oxazole et benzoxazole que nous avons décrits sont réalisés à basse température (-78°C). Nous présentons ici des essais de déprotonation d'oxazole et de benzoxazole en utilisant magnésiates de lithium à plus hautes températures.

2.3.2. Benzoxazole. Étude de métallation par des magnésiates

Nous avons débuté nos travaux par des essais sur le substrat benzoxazole (**233**). Nous avons réalisé la déprotonation en utilisant le tributylmagnésiate de lithium (Bu_3MgLi) dans le THF à température ambiante. L'intermédiaire magnésiate réagit avec différents électrophiles : D_2O , iode et 4-anisaldéhyde, pour former les composés deutériés (**235a**), le iodo (**235b**) et l'alcool (**235c**) correspondants avec des bons rendements (ent. 1,2,3).

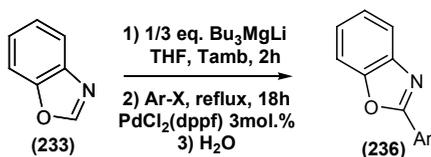


Déprotonation du benzoxazole avec R_3MgLi . Réaction avec des électrophiles

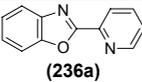
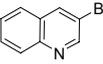
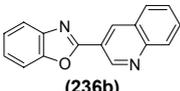
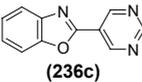
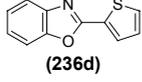
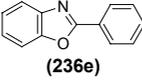
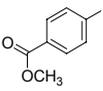
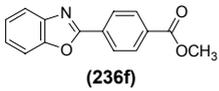
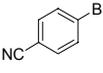
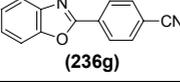
Ent.	Réactif	Base	Électrophile	$T_{\text{Depr.}}$	Produit	Rdt
1	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi	D_2O	T_{amb}	 (235a)	68%
2	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi	I_2	T_{amb}	 (235b)	60%
3	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (235c)	70%
4	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi + 1/3eq. TMEDA		T_{amb}	 (235d)	71%

Nous avons vu précédemment que dans le cas du thiophène l'addition de la TMEDA au mélange réactionnel favorisait la réaction avec le Bu_3MgLi . Nous avons fait un essai de métallation en utilisant $\text{Bu}_3\text{MgLi(TMEDA)}$. Le rendement trouvé est semblable à celui qu'on obtient sans l'additif (**ent.4**).

L'intermédiaire magnésiate du benzoxazole a été ensuite engagé dans des réactions de couplage croisé avec plusieurs halogénures aromatiques. Le catalyseur utilisé est le $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.



Déprotonation du benzoxazole avec R_3MgLi . Réactions de couplage

Ent.	Réactif	Base	Ar-X	$T_{\text{Depr.}}$	Produit	Rdt
1	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (236a)	76%
2	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (236b)	52%
3	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (236c)	41%
4	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (236d)	30%
5	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (236e)	50%
6	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (236f)	52%
7	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		T_{amb}	 (236g)	61%

Nous avons des bons rendements de couplage quand on utilise des substrats π -déficitaires comme la 2-bromopyridine, la 3-bromoquinoléine et la 5-bromopyrimidine, pour former les composés biaryliques (**236a-c**) (**ent. 1,2,3**).

Le 2-bromothiophène, substrat moins activé, a donné un rendement plus faible (**ent. 4**).

Enfin, la réaction avec des halogénures phéniliques donne aussi de bons résultats (**236e-g**), malgré la présence dans la molécule de groupes fonctionnels comme les groupements ester et nitrile (**ent. 5,6,7**).

2.3.3. Benzoxazole. Étude RMN de l'intermédiaire magnésiate

Il était intéressant pour nous de savoir si, de la même façon que les dérivés lithiés de l'oxazole et du benzoxazole, nos intermédiaires magnésiates sont aussi en équilibre entre une structure ouverte et une fermée.

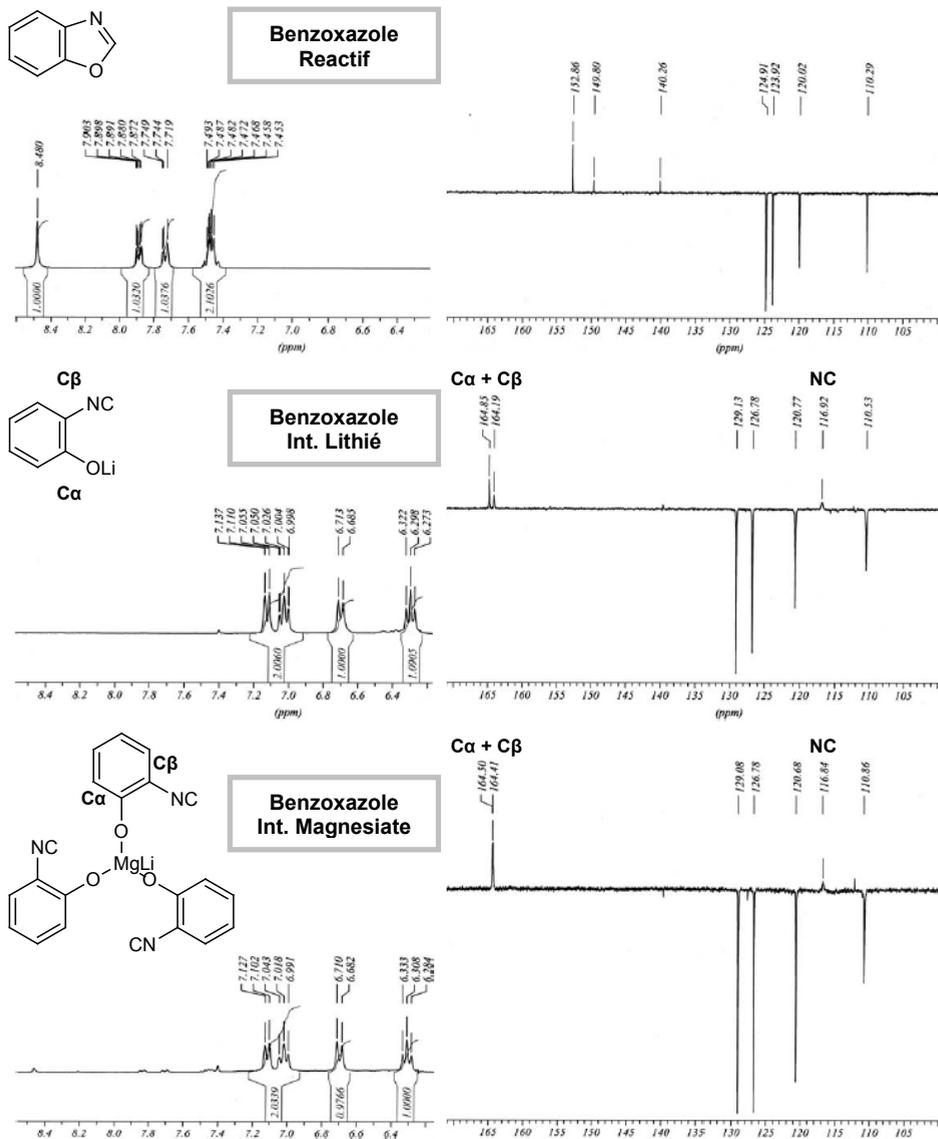
Nous avons fait des expériences de RMN ^1H et ^{13}C du mélange réactionnel résultant de la déprotonation du substrat benzoxazole. Dans la page suivante se trouvent les spectres de RMN correspondants à:

- *Benzoxazole (THF deutéré)*
- *Intermédiaire Lithié du Benzoxazole (THF deutéré)*
- *Intermédiaire Magnésiate du Benzoxazole (THF deutéré)*

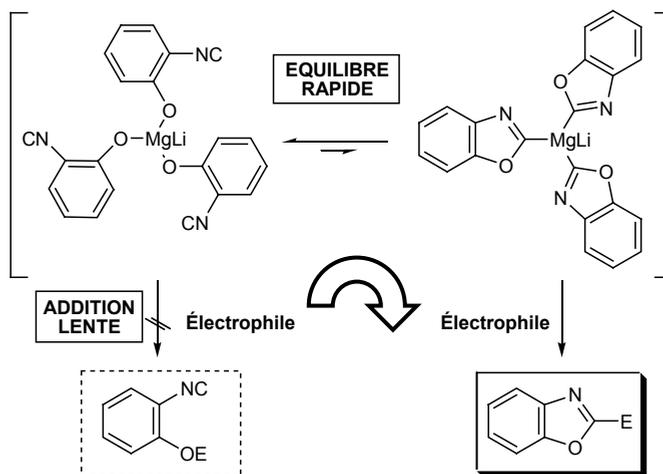
Si on compare les signaux des différents spectres, proton ou carbone, on peut conclure qu'en déprotonant le benzoxazole par 1/3 de Bu_3MgLi nous trouvons essentiellement la forme 2-(isocyano)phénolate, structure thermodynamiquement la plus stable.

Ils sont vraiment significatifs les signaux dans le spectre de RMN ^{13}C à 164.5ppm, 164.4ppm y 116.8ppm, on peut les assigner aux atomes phénolate $\alpha\text{-C}$, isocyano et phénolate $\beta\text{-C}$, respectivement.

SPECTRES RMN ^1H Y ^{13}C DE BENZOXAZOLE ET INTERMÉDIAIRES.
THF DEUTÉRÉ / TEMP. AMBIANTE

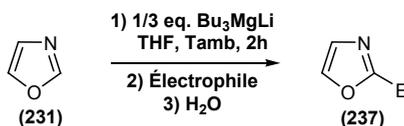


Comme on peut voir dans la figure, l'équilibre est déplacé sur la forme ouverte. Cependant après l'addition des électrophiles, nous avons trouvé les produits correspondants à la substitution en C2 du benzoxazole. Nous pouvons déduire que cet équilibre se produit plus rapidement que le piégeage électrophile de la structure ouverte.



2.3.4. Oxazole. Étude de metallation par des magnésiates

On montre ici les essais d'addition et couplage réalisés sur le noyau oxazole (**222**). Ce composé est plus difficile à manipuler dû à sa haute volatilité. Il est important de remarquer ce comportement surtout pour le traitement et la purification des produits. Différents essais de métallation ont été faits avec 1/3 de Bu₃MgLi à température ambiante. Le piégeage du complexe magnésiate formé par plusieurs électrophiles a donné de bons rendements.



Déprotonation du oxazole avec R₃MgLi. Réaction avec des électrophiles

Ent.	Réactif	Base	Électrophile	T _{Depr.}	Produit	Rdt
1	 (231)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	T _{amb}	 (237a)	70%
2	 (231)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		T _{amb}	 (237b)	61%

Ensuite, nous avons réalisé deux essais de couplage croisé dans des conditions habituelles à partir de l'intermédiaire tri(2-oxazoly)magnésiate avec la 2-bromopyridine et l'iodobenzène, nous obtenons le pyridyloxazole et le phenyloxazole souhaités avec des rendements de 53% et 61% respectivement.



Déprotonation du oxazole avec $R_3\text{MgLi}$. Réactions de couplage

Ent.	Substrat	Base	Ar-X	$T_{\text{Depr.}}$	Produit	Rdt
1	 (231)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (238a)	53%
2	 (231)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (238b)	61%

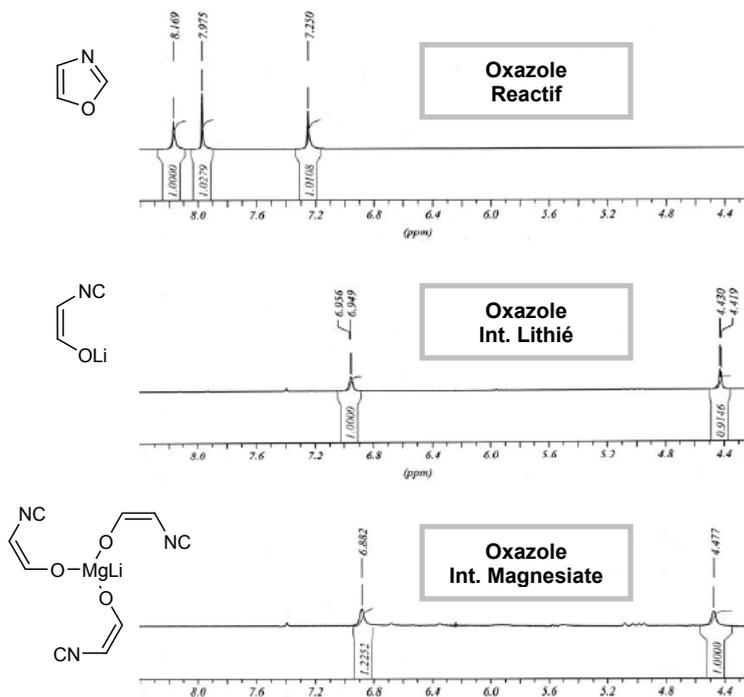
2.3.5. Oxazole. Étude de RMN de l'intermédiaire magnésiate

De la même façon qu'avec le benzoxazole, nous avons étudié le spectre de RMN ^1H des intermédiaires magnésiates de l'oxazole obtenus par déprotonation. Le tri(2-oxazoly)magnésiate de lithium se trouve majoritairement dans sa forme ouverte (isocyano)enolate.

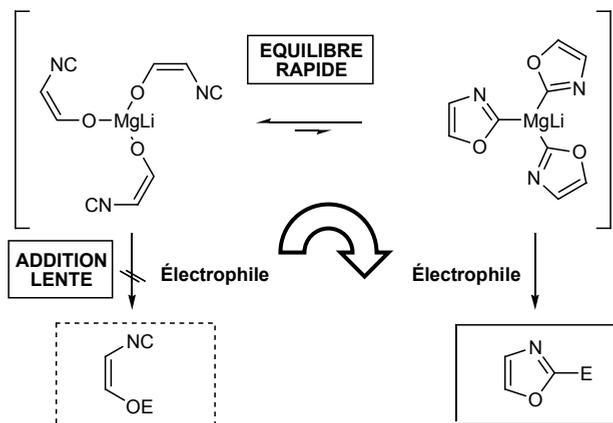
La figure suivante montre les spectres de RMN ^1H correspondants aux structures :

- Oxazole (THF deutéré)
- Intermédiaire Lithié de l'Oxazole (THF deutéré)
- Intermédiaire Magnésiate de l'Oxazole (THF deutéré)

Les signaux à 6.88ppm et 4.48ppm de l'intermédiaire magnésiate sont assignables aux atomes $\alpha\text{-H}$ et $\beta\text{-H}$ de l'enolate. La distribution et les déplacements chimiques des signaux du magnésiate sont très similaires à ceux du dérivé lithié (6.95ppm et 4.42ppm), qui est décrit dans la littérature en forme ouverte.

SPECTRES RMN ^1H ET ^{13}C D'OXAZOLE ET INTERMÉDIAIRES.
THF DEUTÉRÉ / TEMP. AMBIANTE

L'obtention uniquement des dérivés 2-substitués à partir de l'intermédiaire ouvert nous permet de supposer que l'équilibre est rapide, beaucoup plus que la réaction d'addition d'électrophiles sur l'isomère acyclique.



CONCLUSIONS

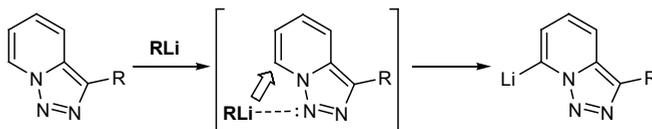
Nous avons réalisé la déprotonation des benzoxazoles et oxazoles en utilisant 1/3 eq. de Bu_3MgLi dans THF à température ambiante. Les intermédiaires magnésiates générés sont stables à température ambiante et atmosphère inerte. Cela rend possible des études de RMN et le contrôle de la métallation.

De la même façon que le 2-lithiooxazole et le 2-lithiobenzoxazole, les complexes magnésiates de lithium correspondents sont respectivement en équilibre avec les formes 2-(isocyano)énolate et 2-(isocyano)phénolate thermodynamiquement plus stables. Selon les analyses des spectres de RMN, les seules espèces qu'on peut percevoir correspondent aux structures ouvertes. Malgré la présence de l'équilibre oxazole-énolate ou benzoxazole-phénolate dans le milieu, nous obtenons les dérivés substitués en position C2. Cette méthodologie s'est avérée être facile et directe pour la synthèse d'oxazoles et de benzoxazoles 2-fonctionnalisés dans des conditions de réaction douces et avec bons rendements.

2.4. DEPROTONATION DIRECTE PAR DES MAGNÉSATES (IV). SERIE TRIAZOLOPYRIDINES

Les triazolopyridines sont des molécules peu étudiées. En ce qui concerne la réaction de métallation on ne trouve principalement que des exemples de lithiation dans la littérature. Comme on l'a expliqué au début de ce mémoire, les triazolopyridines sont lithiées régiosélectivement. L'existence d'un paire électronique sur l'azote en position "peri" oriente la métallation sur la position C7.

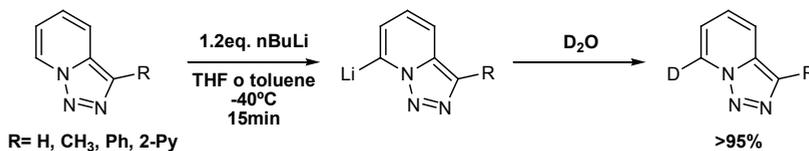
MÉTALLATION DE TRIAZOLOPYRIDINES SUR LA POSITION C7



Récemment on a prouvé que l'échange H-Li dans les triazolopyridines a lieu de façon très rapide. Nous avons réalisé des essais de déprotonation et différents contrôles de RMN 1H sur des échantillons neutralisés par D_2O . On a observé qu'en 15min la

proportion de produit deutéré est pratiquement quantitative dans les conditions. (pag. 148).

MÉTALLATION DE TRIAZOLOPYRIDINES
CONDITIONS OPTIMALES DE LITHIATION

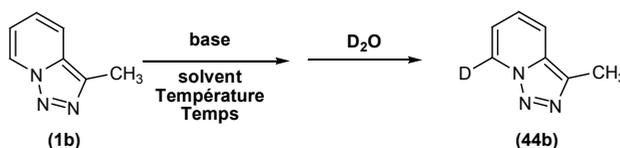


2.4.1. Magnésiates de triazolopyridines. Réaction avec des électrophiles

Il n'y avait pas d'antécédents de métallation de triazolopyridines par des composés organomagnésiens.

Nous avons donc utilisé les magnésiates de lithium pour évaluer la déprotonation de nos triazolopyridines par rapport à l'utilisation des dérivés lithiés.

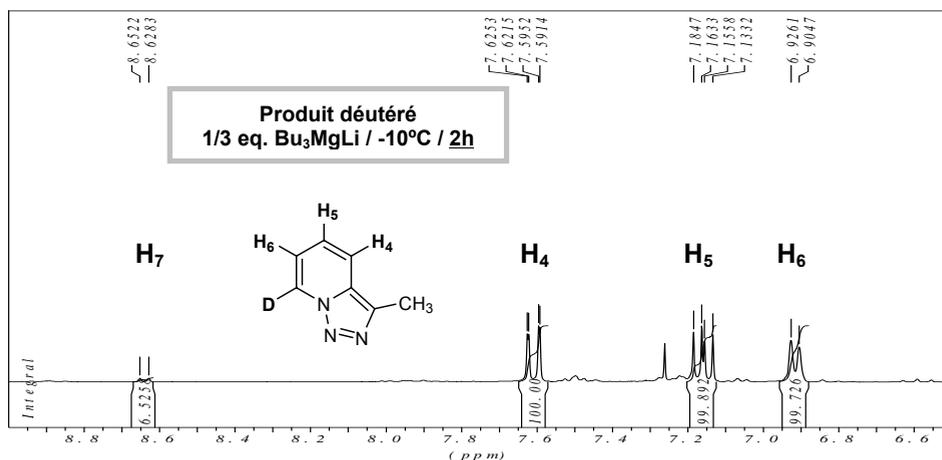
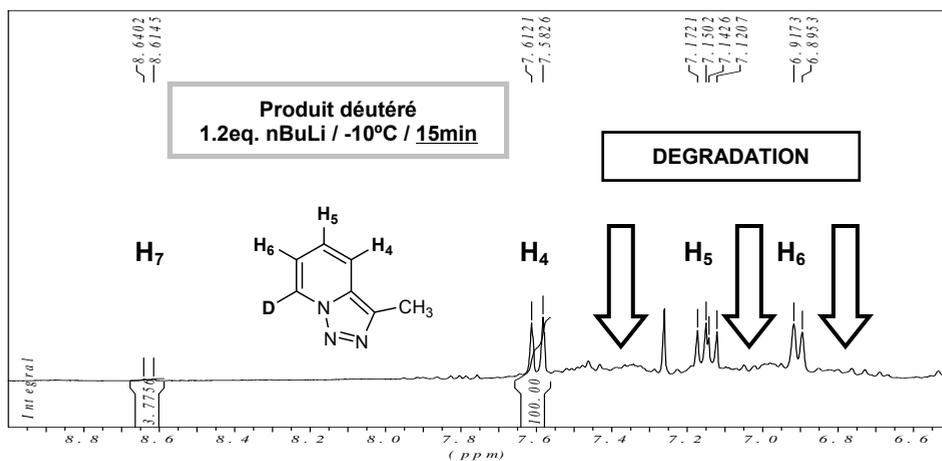
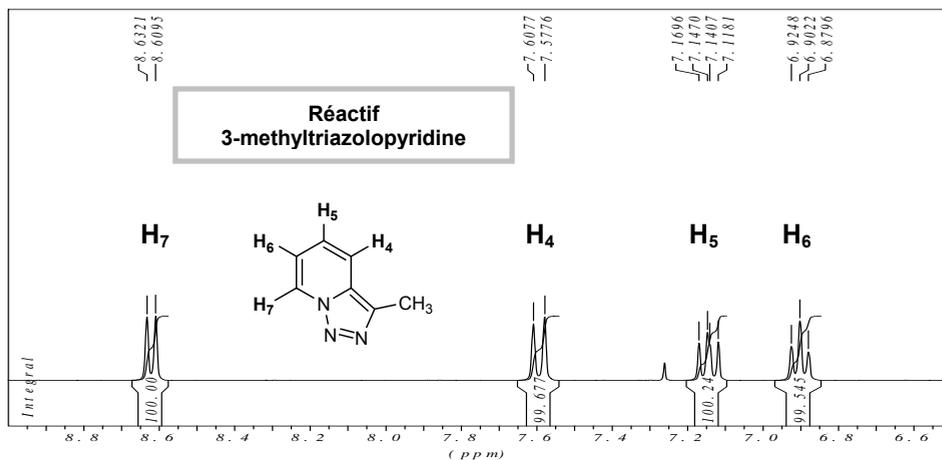
La 3-méthyl[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1b**) a été métallée en utilisant nBuLi dans un premier cas et Bu₃MgLi dans un deuxième cas. Les réactions ont été suivies par analyses RMN ¹H. Les échantillons ont été piégés par D₂O.



Déprotonation de 3-méthyl[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine. Réaction avec D₂O

Ent.	Solvant	Base	T _{Depr.}	Temps	Observations	Deuteration
1	toluène	1.2eq. nBuLi	-40°C	15min	---	> 95%
2	THF	1.2eq. nBuLi	-40°C	15min	---	> 95%
3	THF	1.2eq. nBuLi	-10°C	15min	dégradation	> 95%
4	THF	1/3eq. Bu ₃ MgLi	-10°C	15min	---	70%
5	THF	1/3eq. Bu ₃ MgLi	-10°C	2h	---	93%

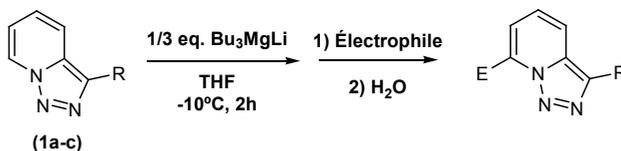
Dans les figures suivantes on peut voir les spectres de RMN ¹H du réactif, et les spectres des produits de deutération en utilisant nBuLi et Bu₃MgLi à -10°C (ent. 3,5).



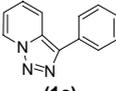
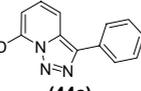
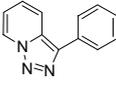
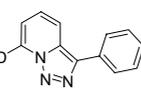
La déprotonation pour *n*BuLi est très rapide. Plus de 95% de produit deutéré est obtenu après 15min de réaction. Néanmoins si la réaction est faite à -10°C on observe une dégradation du réactif. Par contre, nous pouvons déprotoner la triazolopyridine à -10°C sans problèmes de dégradation en utilisant Bu₃MgLi, bien que la réaction se produise plus lentement.

Les premiers essais de metallation de triazolopyridines avec des complexes "ate" de magnésium ont été intéressants. La metallation est moins efficace qu'avec des réactifs lithiés, mais on peut appliquer cette méthodologie pour augmenter la température réactionnelle.

Au vu de ces résultats on a continué en réalisant de nouveaux essais avec différents composés en série triazolopyridine. Nous avons réalisé la déprotonation de la [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1a**) et la 3-phenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1c**) avec 1/3 eq. de tributylmagnésiate de lithium (Bu₃MgLi) dans le THF à -10°C. L'intermédiaire tri(triazolopyridyl)magnésiate de lithium a été utilisé dans des réactions de piégeage avec D₂O.



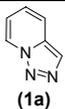
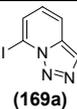
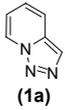
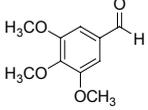
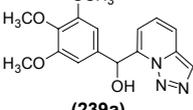
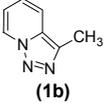
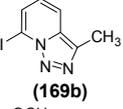
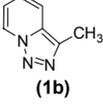
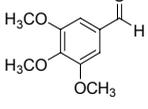
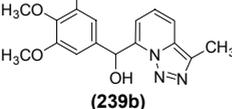
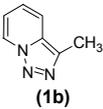
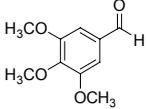
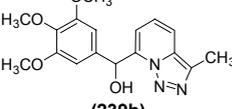
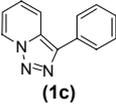
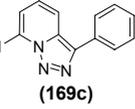
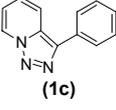
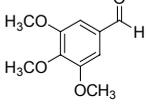
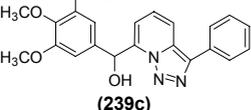
Déprotonation de triazolopyridines avec R₃MgLi. Réaction avec D₂O

Ent.	Réactif	Base	Électrophile	T _{Depr.}	Produit	Rdt
1	 (1a)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44a)	64%
2	 (1a)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44a)	80%
3	 (1c)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44c)	80%
4	 (1c)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44c)	95%

Dans le tableau précédent on peut voir que la déprotonation et deutération de la [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1a**) et de la 3-phenyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1c**) dans les mêmes conditions que la 3-méthyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1b**) a donné des résultats plus faibles (**ent.** 1,3). L'addition d'un petit excès de réactif magnésiate produit une augmentation considérable de rendement (**ent.** 2,4).

Après les essais de deutération, on a réalisé le piégeage de l'intermédiaire magnésiate avec les électrophiles: iode et 3,4,5-triméthoxybenzaldehyde.

Déprotonation de triazolopyridines avec R_3MgLi . Réaction avec des électrophiles

Ent.	Réactif	Base	Électrophile	T _{Depr.}	Produit	Rdt
1	 (1a)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	-10°C	 (169a)	34%
2	 (1a)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (239a)	32%
3	 (1b)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	-10°C	 (169b)	40%
4	 (1b)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (239b)	61%
5	 (1b)	1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		-10°C	 (239c)	60%
6	 (1c)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	-10°C	 (169c)	75%
7	 (1c)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (239d)	51%

Les résultats obtenus sont très intéressants. Ce sont les premiers exemples de métallation de triazolopyridines par des bases magnésiates à températures relativement élevées.

La substitution sur la position C3 de la triazolopyridine par des groupements électrodonneurs, produit des structures plus stables. Ce fait justifie l'obtention de meilleurs résultats avec les dérivés 3-méthyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1b**) et 3-phenyl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1c**) par rapport à la [1,2,3]triazolo[1,5-a]pyridine (**1a**).

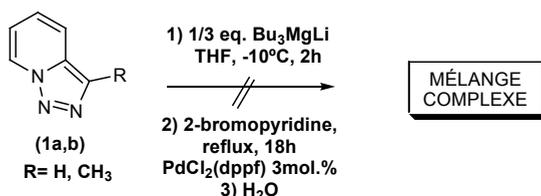
L'addition de la TMEDA n'augmente pas le rendement final de la réaction.

2.4.2. Magnésiates de triazolopyridine. Essais de couplage croisé

Le but principal de notre travail est la synthèse d'aryltriazolopyridines. Aux chapitres précédents nous avons montré plusieurs exemples de couplage de Suzuki avec des triazolopyridines. Cependant, les routes synthétiques utilisées nécessitent une étape de préparation et d'isolation soit du dérivé boronique, soit du dérivé halogéné.

On a montré qu'on peut utiliser des magnésiates pour la déprotonation des composés aromatiques π -déficitaires (3-fluoropyridine, 1,3-difluorobenzène) et π -excédentaires (thiophène, oxazole, benzoxazole). Les intermédiaires obtenus peuvent être utilisés dans des réactions de couplage croisé pour former des dérivés biaryliques avec de bons rendements. L'utilisation de magnésiates permet de réaliser une séquence directe de métallation-couplage sans isoler l'intermédiaire.

Nous avons réalisé les premières essais de couplages sur les triazolopyridines utilisant des complexes "ate" de magnésium.



Les intermédiaires tri(triazolopyridil)magnésiates de lithium ne sont pas stables dans les conditions de couplage utilisées. Nous n'avons pas obtenu les produits souhaités.

CONCLUSIONS

Nous avons réalisé la déprotonation des triazolopyridines en utilisant 1/3 eq. du Bu_3MgLi dans le THF à $-10^\circ C$. On a observé que la stabilité du dérivé magnésiate est meilleure que celle du dérivé lithié correspondant. Nous avons piégé l'intermédiaire magnésiate par des électrophiles avec des bons rendements. Nous avons réalisé les premiers essais de couplages de l'intermédiaire tri(triazolopyridil)magnésiate de lithium avec la 2-bromopyridine sans obtenir les résultats souhaités.

3. DESPROTONACIÓN POR COMPLEJOS DE ZINC TIPO "ATE"

Los primeros intentos de uso de magnesiatos en acoplamientos directos de triazolopiridinas no resultaron eficaces, probablemente debido a la baja estabilidad del intermedio magnesiato en las condiciones de calentamiento que requiere la reacción de acoplamiento. Esto llevó a plantearnos como alternativa la utilización de otros complejos organometálicos tipo "ate" que pudieran mejorar los resultados.

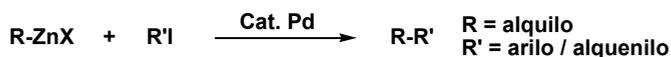
Está desarrollada una amplia variedad de complejos organometálicos tipo "ate". En la introducción bibliográfica sobre magnesiatos definíamos algunos de ellos: cupratos, manganatos, aluminatos o zincatos. El caso de los zincatos se ajustaba bien a nuestros requerimientos, fácil accesibilidad, bajo coste y condiciones reactivas asequibles, de manera que los elegimos para desarrollar nuestras experiencias.

3.1. INTRODUCCIÓN A LA QUÍMICA DE COMPLEJOS DE ZINC TIPO "ATE"

Los reactivos de organozinc han sido ampliamente utilizados en síntesis orgánica. La química de estos compuestos ha sido profundamente tratada por Knochel y colaboradores, destacando su extensa y pormenorizada revisión¹⁹⁰ de 1993 en la que recoge los principales aspectos de la síntesis y reactividad de este tipo de compuestos, así como sus perspectivas en síntesis orgánica.

La clase más importante de derivados organometálicos de zinc son los haluros de organozinc. La preparación de los mismos se puede llevar a cabo por reacción de adición oxidativa de zinc metal a haluros orgánicos, o por reacción de transmetalación de derivados organolíticos u organomagnesianos con cloruro de zinc (ZnCl₂).

Como vimos en la revisión bibliográfica, en el ámbito de la síntesis de compuestos biaromáticos fue Negishi en 1977¹⁹¹ el primero en utilizar reactivos de zinc para la realización de reacciones de acoplamiento cruzado. Negishi demostró que los haluros de organozinc reaccionan con ioduros aromáticos o alquénlicos en presencia de catalizadores de paladio.



¹⁹⁰ P. Knochel, D. Singer, *Chem. Rev.*, **1993**, 93, 2117.

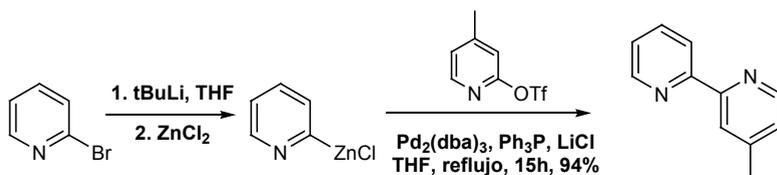
¹⁹¹ E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1821.

Rápidamente se difundió este tipo de reacción extendiéndose a variedad de compuestos organometálicos de zinc distintamente funcionalizados.

Los reactivos organozínicos presentan una altísima compatibilidad con gran cantidad de funcionalizaciones, superior a la de sus análogos organolíticos y organomagnesianos. Esta versatilidad ha tenido como consecuencia la amplia utilización del acoplamiento de Negishi en síntesis orgánica y más concretamente en el campo de la química heterocíclica.

Existen numerosos ejemplos en la literatura de reacciones de Negishi con sistemas piridínicos. Como en cualquier otro acoplamiento de los estudiados, estos sistemas pueden participar en la reacción bien como derivados halogenados o bien como reactivos organometálicos.

Una forma habitual de preparar reactivos de piridilzinc es a partir de las correspondientes halopiridinas. El intercambio halógeno-metal o la orto-metalación con reactivos líticos conduce a la formación del litoderivado que por reacción con compuestos de tipo ZnX_2 ($X = Cl, Br, CN$) da lugar a la formación del organometálico deseado, como se puede observar en el ejemplo siguiente realizado por Savage y colaboradores.¹⁹²



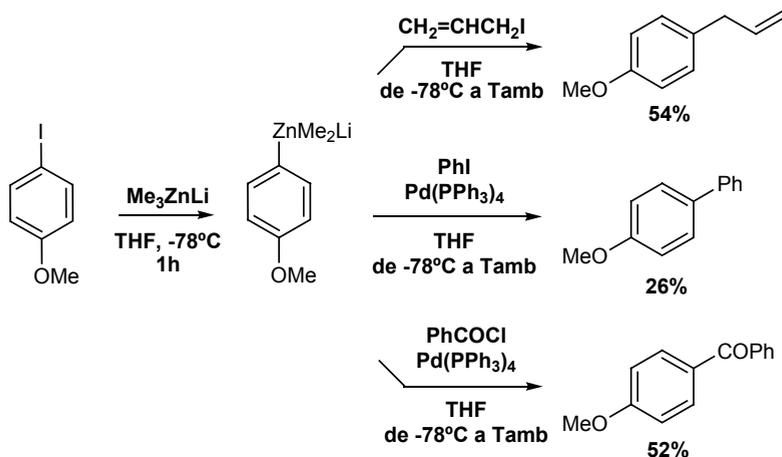
De la misma forma que el comportamiento de los complejos magnesiato con los correspondientes reactivos de Grignard, la química y reactividad de los zincatos presentan grandes similitudes con sus correspondientes reactivos organozínicos sencillos.

Los compuestos triorganozincatos están reconocidos como una nueva variedad de reactivos sintéticos versátiles en reacciones de 1,4 adición de grupos alquilo en cetonas α,β -insaturadas.¹⁹³

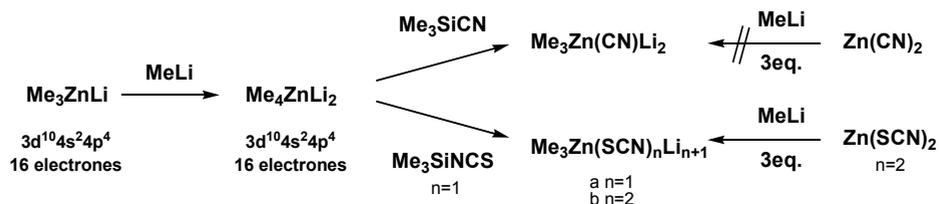
¹⁹² S. A. Savage, A. P. Smith, C. L. Fraser, *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 10048.

¹⁹³ M. Isobe, S. Kondo, N. Nagasawa, T. Goto, *Chem. Lett.*, **1977**, 679.

También se encuentra publicado en un trabajo de Kondo y colaboradores el uso de trialquilzincatos de litio (R_3ZnLi) como reactivos metalantes de haluros de tipo aromático o vinílico.¹⁹⁴ Basándose en ensayos previos de Harada sobre la preparación de reactivos triorganozincatos,¹⁹⁵ los autores se centran en la síntesis de arildimetilzincatos de litio utilizando reacciones de intercambio halógeno-zinc de haluros aromáticos con trimetilzincato de litio y la reacción de estos con algunos electrófilos, con rendimientos interesantes.



A la publicación anterior podemos sumar otros trabajos que profundizan en las posibilidades de este tipo de reactivos. Uno de ellos, del año 1996, trata los complejos zincatos de orden superior de coordinación.¹⁹⁶ En la literatura existían antecedentes precisos del uso de trialquilzincatos, sin embargo los complejos tetraalquilzincatos no habían sido nunca bien estudiados antes de este trabajo. Kondo hace un estudio entre distintos complejos de orden superior detectando variaciones en las propiedades espectroscópicas y la reactividad en función del orden de coordinación y las características de los sustituyentes.

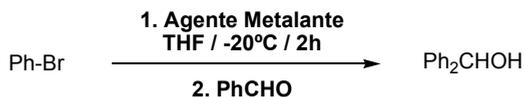


¹⁹⁴ Y. Kondo, N. Takazawa, C. Yamazaki, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 4717.

¹⁹⁵ T. Harada, T. Katsuhira, A. Osada, K. Iwazaki, K. Maejima, A. Oku, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 11377.

¹⁹⁶ M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 8733.

Como se observa en la tabla, en unas mismas condiciones, la reactividad de una serie de compuestos organometálicos de zinc de distinto orden de coordinación dio resultados muy variados, siendo, para esas condiciones, el zincato de orden superior Me_4ZnLi_2 el agente metalante más eficaz de la serie.



Estudio de metalación con derivados de zinc. (Kondo)

Ent.	Reactivo Metalante	Rdto.
1	MeLi	0%
2	Me_3ZnLi	0%
3	Me_4ZnLi_2	47%
4	$\text{Me}_3\text{Zn}(\text{CN})\text{Li}_2$	22%
5	$\text{Me}_3\text{Zn}(\text{SCN})\text{Li}_2$	23%

El estudio de compuestos de coordinación de orden superior es uno de los campos que en la actualidad sigue desarrollando el grupo de investigación del Prf. Queguiner en relación a los complejos de magnesio.

Para completar la información referente a la reactividad de complejos zincatos se pueden consultar otros trabajos de Kondo y Uchiyama autores que más se han dedicado al estudio de estos compuestos.^{197,198,199,200}

Con la revisión de estos antecedentes y nuestros conocimientos en el desarrollo de reacciones con complejos "ate" de magnesio llevamos a cabo experiencias iniciales de acoplamiento de triazolopiridinas con complejos "ate" de zinc que pasamos a comentar.

3.2. DESPROTONACIÓN DE TRIAZOLOPIRIDINAS VIA ZINCATOS DE LITIO.

CONTROLES DE METALACIÓN

La evaluación de la desprotonación directa por reacción con el reactivo triorganozincato se llevó a a cabo calculando por RMN ^1H el porcentaje de intermedio metalado en alícuotas hidrolizadas con D_2O .

¹⁹⁷ M. Uchiyama, M. Kameda, N. Yokoyama, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 4934.

¹⁹⁸ S. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3539.

¹⁹⁹ T. Imahori, M. Uchiyama, T. Sakamoto, Y. Kondo, *Chem. Commun.*, **2001**, 2450.

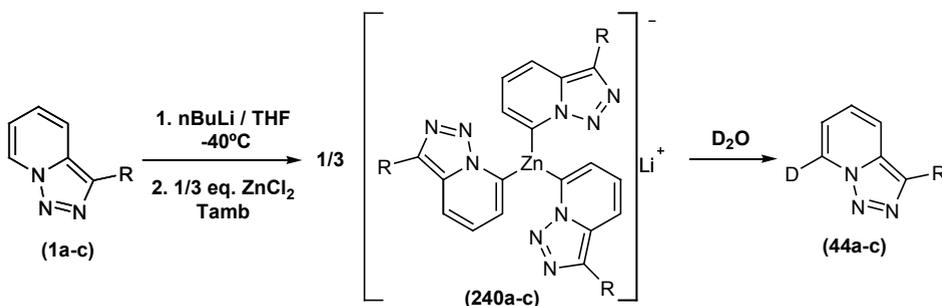
²⁰⁰ M. Uchiyama, S. Nakamura, T. Ohwada, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 10897.

Las condiciones de reacción seguidas fueron las descritas por Gauthier y colaboradores en un trabajo de metalación de heterociclos donde obtuvieron excelentes rendimientos.²⁰¹

A una solución de triazoloazina en THF a -40°C se le adicionó nBuLi. El intermedio lítico formado se trató con 1/3eq. de ZnCl_2 y se llevó a temperatura ambiente manteniendo en agitación 2h, y dando lugar a la formación del tri(triazolopiridil)zincato de litio (**240**).

Llevamos a cabo la preparación de los complejos "ate" de zinc de los compuestos [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**), 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) y 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**).

El correspondiente intermedio tri(triazolopiridil)zincato (**240a-c**) se mantuvo 2h en agitación a temperatura ambiente, y se hizo reaccionar con D_2O obteniendo en los tres casos un porcentaje de deuteración, y por tanto de metalación del 100%.



Complejos zincatos de triazolopiridinas. Reacción con D_2O

Ent.	R	Electrófilo	Rdto
1	H	D_2O	100%
2	CH_3	D_2O	100%
3	Ph	D_2O	100%

En principio, los intermedios tri(triazolopiridil)zincatos de litio (**240a-c**) parecían suficientemente estables a temperatura ambiente como para probar su posible aplicación en reacciones de acoplamiento.

²⁰¹ D. R. Gauthier, R. H. Szumigala, P. G. Dormer, J. D. Armstrong, P. J. Reider, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 375.

3.3. DESPROTONACIÓN DE TRIAZOLOPIRIDINAS VIA ZINCATOS DE LITIO.

ENSAYOS DE ACOPLAMIENTO CRUZADO

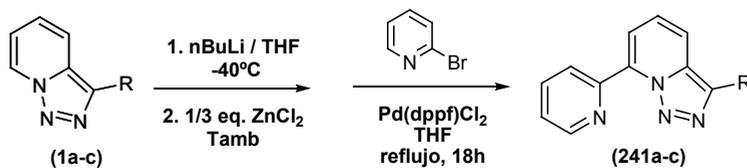
En vista de los excelentes resultados de deuteración mantuvimos exactamente las condiciones para la realización de los ensayos de acoplamiento. El procedimiento experimental fué, por tanto, en su etapa inicial el mismo para la preparación de los tres intermedios tri(triazolopiridil)zincatos. Una vez obtenidos se establecieron las condiciones necesarias para los acoplamientos: incorporación del reactivo electrófilo y el catalizador y posterior calentamiento.

A una solución de triazoloazina en THF a -40°C se le adicionó nBuLi y posteriormente ZnCl_2 rigurosamente seco. Posteriormente se llevó a temperatura ambiente y se dejó en agitación 2h. En un segundo matraz se preparó la mezcla del catalizador $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ y el haluro de arilo. Se realizó el trasvase de la mezcla de reacción inicial, por canulación gota a gota, y una vez finalizado se dejó en agitación y calentamiento a reflujo durante 18h.

Llevamos a cabo el acoplamiento de los complejos "ate" de zinc de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**240a**), 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**240b**) y 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**240c**) con 2-bromopiridina.

En los tres casos, tras el tratamiento del crudo se pudo aislar una fracción significativa del producto de acoplamiento constituyendo la primera secuencia de acoplamiento "one pot" utilizando como reactivo un complejo metálico de triazolopiridinas.

Los rendimientos obtenidos, como se observa en la tabla, fueron de moderados a buenos correspondiendo el mejor resultado al derivado con fenilo en la posición C3.

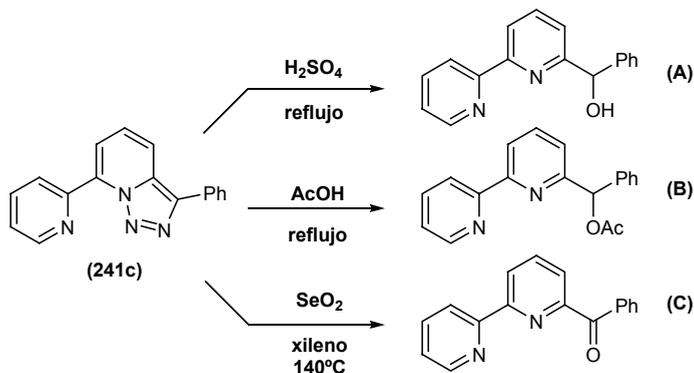


Complejos zincatos de triazolopiridinas. Reacción de acoplamiento cruzado.

Ent.	R	Ar-X	Rdto
1	H	2-bromopiridina	17%
2	CH ₃	2-bromopiridina	24%
3	Ph	2-bromopiridina	60%

Con este resultado hemos obtuvimos finalmente una secuencia de acoplamiento cruzado a partir de triazolopiridinas superando los problemas de falta de estabilidad de nuestros substratos en reacciones de acoplamiento tipo Suzuki, y en las secuencias de acoplamiento via magnesiatos. Estos ensayos iniciales abren un amplio abanico de posibilidades para la síntesis de biheterociclos de triazolopiridina por un procedimiento *one pot* y con costes económicos relativamente moderados.

Por otra parte, la combinación de esta metodología con las conocidas reacciones de apertura del anillo de triazol nos permite la obtención de nuevos ligandos polinitrogenados, concretamente, biperidinas 6-monofuncionalizadas. En este sentido, muy recientemente hemos probado con éxito la apertura de los nuevos aductos de triazolopiridina con distintos electrófilos no alquilantes por las metodologías habituales de apertura de triazolopiridinas. La reacción del compuesto **241c** indistintamente con H_2SO_4 , AcOH y SeO_2 , ha conducido a los correspondientes productos de apertura, alcohol (A), acetato (B) y cetona (C), de forma prácticamente cuantitativa.



NOTA RESUMEN

Hemos realizado la preparación de complejos tri(triazolopiridil)zincatos de litio y demostrado su alta estabilidad a temperatura ambiente. Se han realizado reacciones de adición de electrófilos, D_2O , a través de complejos "ate" de zinc, con rendimientos cuantitativos, siendo los primeros ejemplos de aplicación de esta metodología a la química de las triazolopiridinas.

Se han realizado con éxito los primeros ensayos de acoplamiento a través de intermedio tri(triazolopiridil)zincato con 2-bromopiridina, alternativa novedosa para la síntesis de biheterociclos de triazolopiridina, precursores de biperidinas.

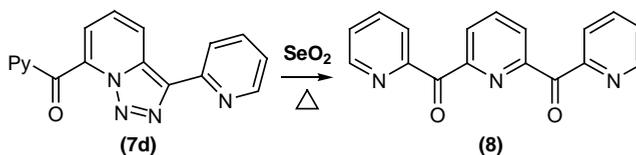
III.C. ESTUDIO DE ISOMERIZACIÓN ANILLO-CADENA
EN PIRIDILTRIAZOLOPIRIDINAS

1. ISOMERIZACIÓN DE 3-(2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS. ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO GENERAL

La búsqueda de estructuras químicas que mimeticen la doble-helice de ADN es un área interesante de investigación con intensa actividad actualmente.²⁰²

La formación de helicatos, término introducido por Lehn y colaboradores en 1987 para la descripción de complejos polimetálicos helicoidales,⁷⁶ se ha convertido en una importante herramienta sintética. Las oligopiridinas, y compuestos relacionados, son ligandos helicatos muy habituales.^{203,75}

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha profundizado en la química de las [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas. Una parte de esta investigación ha estado centrada en la síntesis de compuestos de tipo piridil-2-piridil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridilmetanonas (**7d**),¹² para utilizarlos como materiales de partida en la preparación polipiridilcarbonilpiridinas (**8**), ligandos polinitrogenados capaces de formar helicatos.



En 2005, Mak y colaboradores,^{204,205,206} confirmaron la capacidad de este tipo de compuestos (**8**) para obtener arquitecturas supramoleculares, incluyendo helicatos con metales como Cu(II), Cu(I), Ag(I) y Fe(III), y más recientemente nuestro grupo de investigación ha obtenido un extraordinario complejo de Co(II) como un cluster icosanuclear, con propiedades interesantes como la relajación superparamagnética.⁵¹

²⁰² D. B. Amabilino, J. F. Stodart, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2725.

⁷⁶ J. M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Procl. Nat. Acad. Sci. U.S.A.*, **1987**, 85, 2565.

²⁰³ E. C. Constable, *Tetrahedron*, **1992**, 46, 10013.

⁷⁵ C. Piguet, G. Bernardinelli, G. Hopfgartner, *Chem. Rev.*, **1997**, 97, 2005.

¹² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15287.

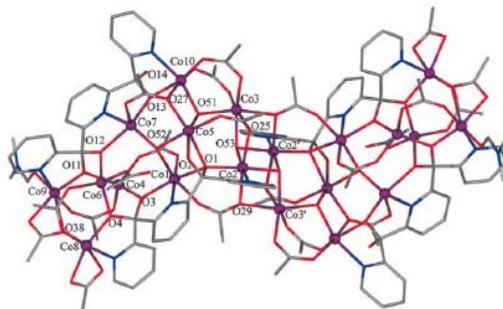
²⁰⁴ X.-D. Cheu, T. C. W. Mak, *J. Mol. Struct.*, **2005**, 748, 183.

²⁰⁵ X.-D. Cheu, T. C. W. Mak, *Inorg. Chim. Acta.*, **2005**, 358, 1107.

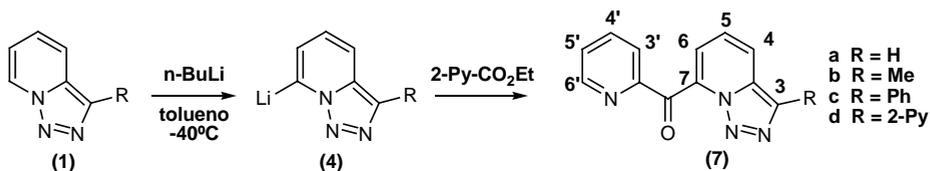
²⁰⁶ X.-D. Cheu, M. Du, F. He, X.-M. Cheu, T. C. W. Mak, *Polyhedron*, **2005**, 24, 1047.

⁵¹ A. K. Boudalis, C. P. Raptopoulou, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadalaoui, J. P. Tuchagues, A. Terzis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, 45, 432.

CLUSTER ICOSANUCLEAR DE CO(II)



La síntesis de los compuestos de tipo **(7)** se lleva a cabo a partir de la litiación habitual de **(1)** a -40°C dando regioselectivamente los intermedios **(4)**, y la subsiguiente reacción de estos con el electrófilo adecuado, picolinato de etilo.¹²⁷



En este contexto se encontró una característica estructural interesante. El estudio detallado de los espectros de RMN ^1H de 300MHz, registrados en CDCl_3 , de la serie de compuestos **(7)**, ponía de manifiesto que el compuesto **(7d)** presentaba diferencias significativas en los valores de desplazamientos y en las constantes de acoplamiento en comparación con sus análogos **(7a,b,c)**.

Como puede verse en la tabla siguiente, los valores de los desplazamientos y de las constantes de acoplamiento de los protones en el fragmento de acilpiridina ($\text{H}3'$, $\text{H}4'$, $\text{H}5'$, $\text{H}6'$) y de triazolopiridina ($\text{H}4$, $\text{H}5$, $\text{H}6$) de los compuestos **(7a,b,c)** presentaban la semejanza esperada.

Sin embargo, para el compuesto **(7d)** los protones correspondientes al radical acilpiridil ($\text{H}3'$, $\text{H}4'$, $\text{H}5'$, $\text{H}6'$) eran similares pero el resto de los datos planteaban diferencias significativas.

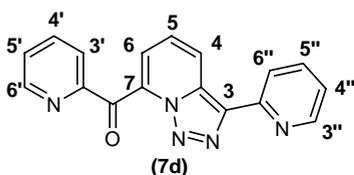
¹²⁷ B. Abarca, R. Ballesteros, M. Chadlaoui, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5785

RMN ¹H para los compuestos (7a-d)

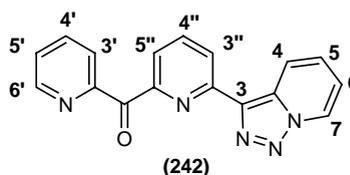
	H4	H5	H6	H7	H3'
(7a)	7.84, d, J ₁ =8.9Hz, J ₂ =1.5Hz	7.29, dd, J ₁ =8.9Hz, J ₂ =6.8Hz	7.37, dd, J ₁ =6.8Hz, J ₂ =1.5Hz	---	8.15, ddd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =1.1Hz, J ₃ =0.9Hz
(7b)	7.73, d, J ₁ =8.9Hz, J ₂ =1.5Hz	7.23, dd, J ₁ =8.9Hz, J ₂ =6.8Hz	7.34, dd, J ₁ =6.8Hz, J ₂ =1.5Hz	---	8.15, ddd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =1.1Hz, J ₃ =0.9Hz
(7c)	7.90-7.87, m, 3H*	7.37-7.35, m, 3H**	7.90-7.87 m, 3H*	---	8.17, ddd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =1.1Hz, J ₃ =0.9Hz
(7d)	8.01, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =1.1Hz, J ₃ =0.9Hz	7.10, ddd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =6.0Hz, J ₃ =0.9Hz	6.95, ddd, J ₁ =6.9Hz, J ₂ =6.0Hz, J ₃ =1.1Hz	8.65, ddd, J ₁ =6.9Hz, J ₂ =0.9Hz, J ₃ =0.9Hz	8.01, dd, J ₁ =7.5Hz, J ₂ =1.3Hz, J ₃ =0.9Hz
	H4'	H5'	H6'	Otros	
(7a)	7.88, ddd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =7.7Hz, J ₃ =1.7Hz	7.43, ddd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =4.7Hz, J ₃ =1.1Hz	8.44, ddd, J ₁ =4.7Hz, J ₂ =1.7H, J ₃ =0.9Hz	8.37, s, H3	
(7b)	7.88, ddd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =7.7Hz, J ₃ =1.7Hz	7.43, ddd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =4.7Hz, J ₃ =1.1Hz	8.44, ddd, J ₁ =4.7Hz, J ₂ =1.7H, J ₃ =0.9Hz	2.57, s, CH ₃	
(7c)	7.90-7.87, m, 3H*	7.44-7.41, m, 3H***	8.46, d, J=4.7Hz	8.11-8.08, m, 1H, (H ₀) 7.44-7.41, m, 3H, (2H ₀)*** 7.37-7.35, m, 3H, (2H _m)**	
(7d)	8.01, dd, J ₁ =9.0Hz, J ₂ =1.1Hz, J ₃ =1.6Hz	7.47, ddd, J ₁ =7.3Hz, J ₂ =4.8Hz, J ₃ =1.3Hz	8.46, ddd, J ₁ =4.8Hz, J ₂ =1.6H, J ₃ =0.9Hz	8.40, dd, J ₁ =7.6Hz, J ₂ =1.3Hz, H3" 7.98, dd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =1.3Hz, H5" 7.92, dd, J ₁ =7.7Hz, J ₂ =7.6Hz, H4"	

*, **, *** asignados por HH-COSY

En el compuesto (7d) las señales a 8.65(ddd, J₁=6.9Hz, J₂=0.9Hz, J₃=0.9Hz, 1H, H7), 6.95(ddd, J₁=6.9Hz, J₂=6.0Hz, J₃=1.1Hz, 1H, H6), 7.10(ddd, J₁=9.0Hz, J₂=6.0Hz, J₃=0.9Hz, 1H, H5), 8.01(ddd, J₁=9.0Hz, J₂=1.1Hz, J₃=0.9Hz, 1H, H4) correspondían a un sistema triazolopiridina 3-sustituído, y no 3,7-disustituído. A su vez, las señales a 8.40(dd, J₁=7.7Hz, J₂=1.3Hz, 1H, H3''), 7.98(dd, J₁=7.7Hz, J₂=1.3Hz, 1H, H5''), 7.92(dd, J₁=7.7Hz, J₂=7.6Hz, 1H, H4''), correspondían a una piridina 2,6-disustituída, y no 2-sustituída. Todos estos datos parecían ser más coherentes con la estructura (242).



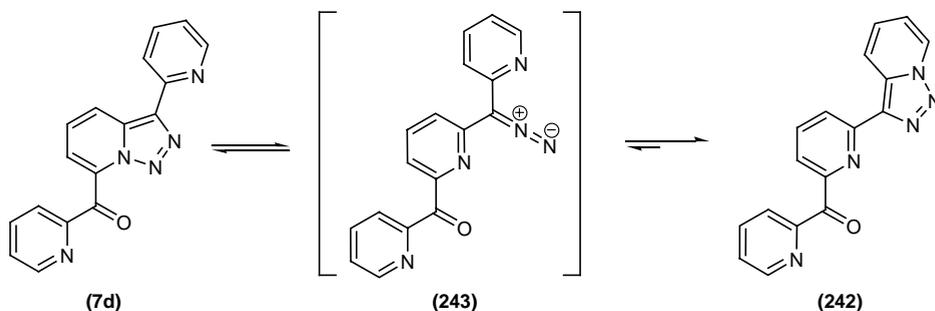
TRIAZOLOPIRIDINA 3,7-DISUSTITUÍDA
PIRIDINA 2-SUSTITUÍDA



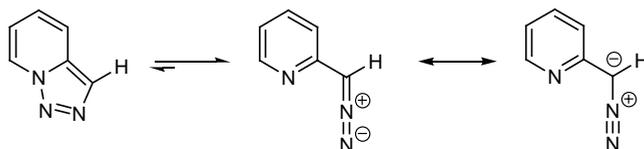
TRIAZOLOPIRIDINA 3-SUSTITUÍDA
PIRIDINA 2,6-DISUSTITUÍDA

También los datos del espectro de RMN ^{13}C resultaban más asignables a la segunda estructura ya que confirmaban la existencia de una sola señal (CH) a $\delta 148.9$ característica del carbono C6 de los grupos 2-piridilo.

Para explicar esta estructura (**242**) los autores asumen que, en solución, el isómero inicialmente formado, 2-piridil-3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirid-7-ilmetanona (**7d**), se encuentra en equilibrio con la forma abierta diazo (**243**). Este intermedio puede sufrir una nueva isomerización cadena-anillo para dar el isómero 2-piridil-6-[[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirid-3-il]-2-piridilmetanona (**242**).



El equilibrio entre una forma cíclica y una forma abierta había sido propuesto por Boyer y colaboradores⁷ en los comienzos de los estudios de la química de las triazolopiridinas.



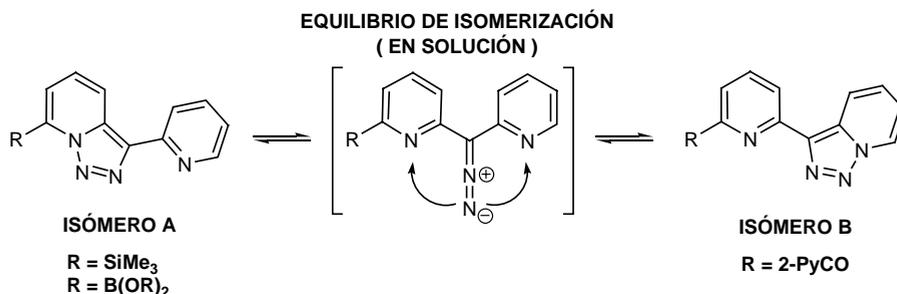
Este tipo de equilibrios también había sido encontrado por nuestro grupo en otras triazolopiridinas (ver pág. 103).⁵² Sin embargo en otros 7-derivados de 3-(2-piridil)-triazolopiridinas, como el trimetil-[3-(2-piridil)-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil]silano descrito en la bibliografía,¹² y el sintetizado en el contexto de esta Tesis 2-[3-(2-piridil)-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil]-4,4,5,5-tetrametil[1,2,3]dioxazaborolano (**187d**) (ver pág. 126), no se había observado este tipo de isomerización.

⁷ J. H. Boyers, R. Borgers, L. T. Woldford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 678.

⁵² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 12881.

¹² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15287.

Con esta información pensamos que, efectivamente, en solución debía existir un equilibrio de isomerización, y que probablemente la posición de equilibrio A-B era dependiente de alguna característica de los grupos sustituyentes.



El descubrimiento de este rasgo estructural especial de las 3-(2-piridil)-triazolopiridinas nos pareció muy interesante, por ello decidimos estudiar nuevos derivados distintamente funcionalizados, con el fin de abarcar una mayor gama de posibilidades y poder encontrar un patrón de comportamiento en función de las características del grupo sustituyente.

Se planteó por tanto la síntesis de una serie de compuestos y el estudio de isomerización se planificó a dos niveles. En primer lugar, se realizó un estudio experimental de toda la serie basándonos en la información proporcionada por los espectros de RMN ¹H y ¹³C de cada compuesto, y en segundo lugar, con la colaboración del grupo de investigación del Pr. José Elguero, se llevó a cabo un estudio teórico (DFT) para establecer el mecanismo de isomerización y la influencia de las propiedades electrónicas de los sustituyentes en el isómero resultante.

2. ISOMERIZACIÓN DE 3-(2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS.

ESTUDIO TEÓRICO Y EXPERIMENTAL.

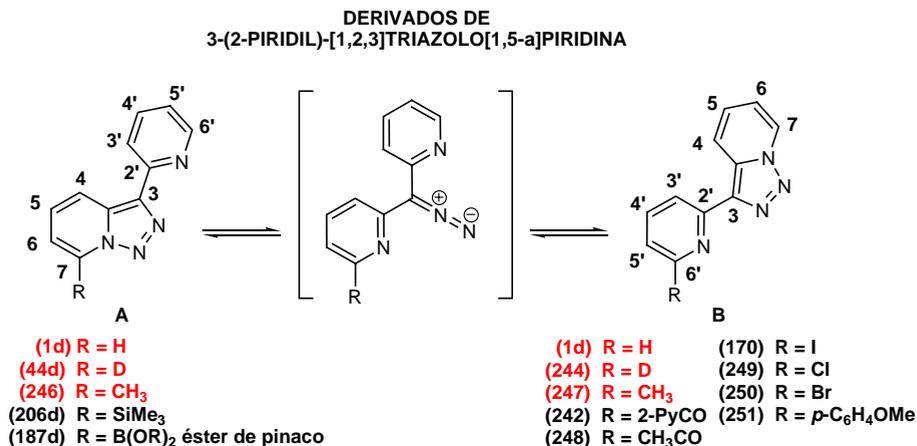
Esta parte de la investigación se realizó en colaboración con la Dra. Fatemeh Mojarad y el Dr. Mimoun Chadlaoui.

2.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 3-(2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINA

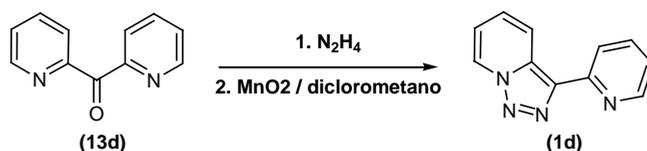
Para poder realizar un análisis concluyente del estudio de isomerización necesitábamos un conjunto heterogéneo de 7-derivados de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas con

sustituyentes de diversa índole. Era imprescindible funcionalizar con grupos con características electrónicas diferentes para determinar la repercusión en el equilibrio.

Por ello se incluyó en la serie de sustituyentes seleccionados grupos electrondadores, por ejemplo SiMe_3 , Me, B(OR)_3 , y grupos electronattractores, halógenos entre otros. A continuación se describen los métodos de preparación de los derivados utilizados en el estudio.

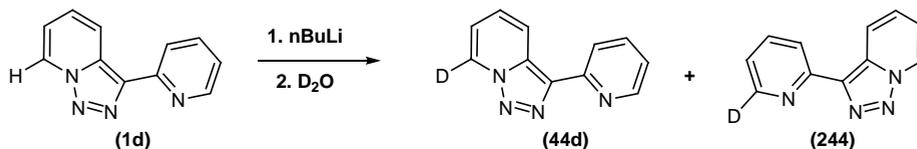


La 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) es el producto de partida en la mayor parte de estas preparaciones. Su síntesis la hemos comentado en la introducción general de esta memoria y se realiza por el método clásico para la obtención de triazolopiridinas. A partir de 2,2'-dipiridilcetona (**13d**), por tratamiento con hidrazina formando la hidrazona y posterior oxidación con MnO_2 , se obtiene (**1d**) con buenos rendimientos.¹²

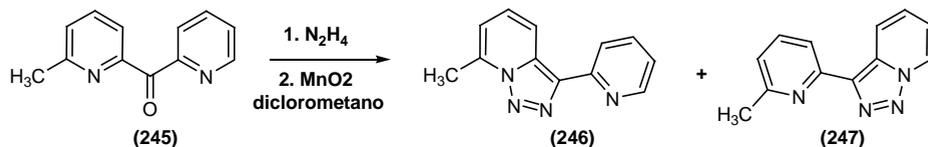


La obtención del compuesto deuterado se realizó de forma sencilla por hidrólisis del intermedio litiado con D_2O . Como producto de la deuteración se obtuvo una mezcla equimolecular de los compuestos (**44d**) y (**244**) con estructuras A y B respectivamente.

¹² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 15287.



En la síntesis del compuesto metilsustituído, se utilizó el método general de síntesis de triazolopiridinas,²⁰⁷ partiendo de 6-metil-2-piridil-2-piridilmetanona (**245**), y obteniendo una mezcla de los productos (**246**) y (**247**) con estructuras A y B en una relación 75:25.

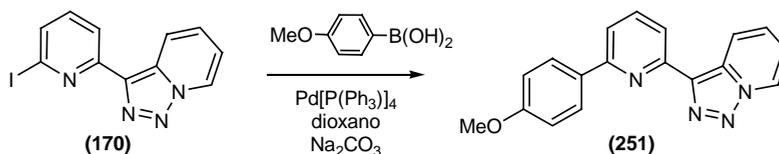


La síntesis del trimetil-[3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirid-7-il]silano (**199d**) estaba descrita por reacción del 7-litoderivado con ClSiMe_3 .¹² El éster borónico (**187d**) en cambio, es un producto nuevo que ha sido preparado a lo largo de esta Tesis (ver pág. 121). Ambos compuestos presentan estructura de tipo A.

La 7-acetilpiridiltriazolopiridina (**248**) se ha sintetizado con bajo rendimiento utilizando el procedimiento estándar de litiación seguido de tratamiento con acetato de etilo como correctivo. Este producto presenta estructura de tipo B.

El iododerivado (**170**) y los cloro- y bromo-derivados (**249**) y (**250**) se han preparado por un procedimiento similar al descrito por nuestro grupo para la halogenación de 3-metiltriazolopiridinas,⁴⁶ reacción de litiación seguida de tratamiento con un electrófilo, hexacloroetano, 1,2-dibromotetracloroetano o yodo, respectivamente. Los tres derivados halogenados presentan estructura de tipo B.

Para la obtención de 3-[6-(*p*-metoxifenil)-2-piridil]-triazolopiridina (**251**) se ha realizado una reacción de acoplamiento de tipo Suzuki entre el iododerivado (**170**) y el ácido 4-metoxifenilborónico, dando el *p*-metoxifenil derivado (**251**) también con estructura tipo B.



²⁰⁷ B. Eistert, E. Endres, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1970**, 734, 56.

¹² B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 15287.

⁴⁶ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarred, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1987**, 1865.

Una vez completada la síntesis de los derivados seleccionados se llevaron a cabo las correspondientes experiencias espectroscópicas. El estudio pormenorizado de todos los compuestos permitió establecer el isómero formado en cada uno de los casos.

2.2. ISOMERIZACIÓN DE 3-(2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS:

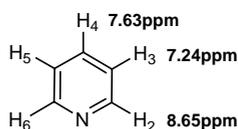
ESTUDIO EXPERIMENTAL POR RMN ^1H

En la tabla siguiente se dan los datos de los espectros de RMN ^1H de la serie de compuestos estudiados. Los valores de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento confirman que todos ellos presentan una estructura de tipo piridil-triazolopiridina.

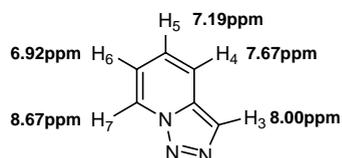
RMN ^1H para los compuestos (xxa-d).

	R	H4	H5	H6	H7	H3'	H4'	H5'	H6'	Otros
(1d)	H	8.69m	7.28dd $J_1=9.0$ $J_2=6.6$	6.96dd $J_1=6.6$ $J_2=7.3$	8.69m	8.27d $J=8.0$	7.71dd $J_1=8.0$ $J_2=7.5$	7.13dd $J_1=5.1$ $J_2=7.5$	8.69m	---
(246)	Me 75%	8.61d $J=9.0$	7.32dd $J_1=9.0$ $J_2=6.9$	6.89d $J=6.9$	---	8.37d $J=8.1$	7.78dd $J_1=7.8$ $J_2=7.8$	7.56ddd $J_1=7.5$ $J_2=4.8$ $J_3=0.9$	8.66d $J=4.8$	2.92s, CH ₃
(247)	Me 25%	8.74m	7.50m	7.04dd $J_1=7.2$ $J_2=6.9$	8.74m	8.13d $J=7.8$	7.67dd $J_1=7.5$ $J_2=7.8$	7.07ddd $J=7.8$	---	2.62s, CH ₃
(206d)	SiMe ₃	8.61d $J=9.1$	7.20dd $J_1=9.1$ $J_2=6.6$	7.01d $J=6.6$	---	8.27d $J=8.0$	7.69dd $J_1=8.0$ $J_2=7.6$	7.10dd $J_1=5.1$ $J_2=7.6$	8.57d $J=5.1$	---
(187d)	B(OR) ₂ ^a	8.76d $J=8.9$	7.26dd $J_1=8.9$ $J_2=6.6$	7.46d $J=6.6$	---	8.32d $J=7.9$	7.72dd $J_1=7.7$ $J_2=7.7$	7.14dd $J_1=4.9$ $J_2=7.5$	8.59d $J=4.9$	1.38s, 4CH ₃
(242)	2-PyCO	8.01d $J=9.0$	7.10 dd $J_1=9.0$ $J_2=6.0$	6.95dd $J_1=6.9$ $J_2=6.0$	8.65dd $J=6.9$	8.40d $J=7.6$	7.92dd $J_1=7.6$ $J_2=7.7$	7.98 $J=7.7$	---	8.73d, H6" 8.01d, H3" 7.85dd, H4" 7.47dd, H5"
(248)	CH ₃ CO	8.71d $J=9.0$	7.46dd $J_1=9.0$ $J_2=6.9$	7.10ddd $J_1=6.9$ $J_2=6.9$ $J_3=1.2$	8.80d $J=6.9$	8.55dd $J_1=6.9$ $J_2=2.4$	7.95m	7.95m	---	2.87s, CH ₃
(172)	I	8.61d $J=9.0$	7.43dd $J_1=9.0$ $J_2=6.9$	7.07dd $J_1=6.9$ $J_2=6.9$	8.76d $J=6.9$	8.29d $J=7.8$	7.38dd $J_1=7.8$ $J_2=7.8$	7.61d $J_1=7.8$	---	---
(249)	Cl	8.66d $J=9.0$	7.40ddd $J_1=8.7$ $J_2=6.9$ $J_3=0.9$	7.04dd $J_1=6.9$ $J_2=6.9$ $J_3=1.2$	8.72d $J=6.9$	8.22d $J=7.8$	7.70dd $J_1=7.8$ $J_2=7.8$	7.19dd $J_1=7.8$ $J_2=7.8$ $J_3=0.6$	---	---
(250)	Br	8.65d $J=9.0$	7.43dd $J_1=9.0$ $J_2=6.9$	7.07dd $J_1=7.2$ $J_2=6.6$	8.75d $J=6.9$	8.28d $J=7.8$	7.63dd $J_1=7.8$ $J_2=7.8$	7.37d $J=8.1$	---	---
(251)	<i>p</i> -MeOPh	8.61d $J=9.0$	7.43dd $J_1=9.0$ $J_2=6.9$	7.34dd $J_1=6.9$ $J_2=6.9$	8.70d $J=6.9$	8.19d $J=7.8$	7.76dd $J_1=7.8$ $J_2=7.8$	7.56d $J_1=7.8$	---	7.98d, 2H 6.99d, 2H 3.9, OCH ₃

En primer lugar mostramos los valores normales de desplazamiento químico y constantes de acoplamiento de los sistemas piridina y triazolopiridina no sustituidos para facilitar el análisis de los resultados.



$$\begin{aligned} J_{2-3} &= 4.9\text{Hz} \\ J_{2-4} &= 1.8\text{Hz} \\ J_{2-5} &= 0.9\text{Hz} \\ J_{3-4} &= 7.7\text{Hz} \\ J_{3-5} &= 1.4\text{Hz} \\ J_{3-6} &= 0.9\text{Hz} \end{aligned}$$



$$\begin{aligned} J_{4-5} &= 9.0\text{Hz} \\ J_{5-6} &= 6.8\text{Hz} \\ J_{6-7} &= 7.0\text{Hz} \end{aligned}$$

Los compuestos **(206d)** y **(187d)**, dan espectros con señales que se ajustan a la existencia de un **sistema triazolopiridina 3,7-disustituída** y una **piridina 2-sustituída**. Destaca la presencia de una señal con una constante de acoplamiento $J=4.9 - 5.1\text{Hz}$ (*ver recuadro negro en la tabla*), correspondiente a un protón piridínico H2 o H6.

Las señales de los compuestos **(170)**, **(248)**, **(249)**, **(250)** y **(251)** son asignables a un **sistema triazolopiridina 3-sustituída**, y una **piridina 2,6-disustituída**. Siempre aparece la señal doblete del protón H7 de la triazolopiridina con un valor de desplazamiento entre 8.6 - 8.8ppm y una constante de acoplamiento $J=6.8 - 7.0\text{Hz}$ característica de este tipo de hidrógenos (*ver recuadro rojo en la tabla*). Destaca a su vez la ausencia de señales con acoplamientos de $J=4.9 - 5.1\text{Hz}$ piridínicos, contrariamente al caso anterior.

Estos datos nos permitieron extraer la conclusión de que los compuestos con sustituyentes de tipo electrondonante tienen el equilibrio desplazado hacia la izquierda, formando los isómeros de tipo A, mientras que sustituyentes electrónatrayentes desplazan el equilibrio hacia la formación del isómero B.

En la mayoría de los productos su espectro corresponde uno de los dos isómeros exclusivamente. Sin embargo, cuando el sustituyente es un grupo metilo el espectro de RMN corresponde a una mezcla de los dos isómeros **(246)** y **(247)** en una proporción de 75:25 en favor del isómero A.

También en el caso del compuesto inicial 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**), la isomerización puede tener lugar, pero daría una transformación degenerada, y el

producto final sería estructuralmente idéntico al producto de partida. La existencia de isómeros degenerados puede ser detectada mediante el uso de marcadores isotópicos. Realizamos esta experiencia introduciendo deuterio en la posición C7 del compuesto **(1d)**.

El espectro del compuesto deuterado muestra que existe una mezcla en proporción 50:50 entre el isómero A (**44d**) y el isómero B (**244d**), ya que todas las señales de ambos espectros presentan los mismos valores de desplazamiento químico (ver tabla), pero sólo los multipletes correspondientes a los hidrógenos H4, H7 y H6', manteniendo la misma apariencia, presentan un valor de integración correspondiente a 2 hidrógenos.

NOTA RESUMEN

Se ha realizado la síntesis de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas con distintas funcionalizaciones y se han estudiado sus propiedades espectroscópicas. Hemos probado experimentalmente la existencia de un equilibrio entre los isómeros A y B. Los datos que disponemos nos permiten especular que la barrera energética de isomerización es baja. El ratio de distribución hacia el isómero A o B depende directamente de las propiedades electrónicas del sustituyente. Los sustituyentes electron-donantes [SiMe_3 , B(OR)_2], favorecen la forma isomérica A, mientras que los sustituyentes electron-atrayentes [halógenos, cetonas, etc] favorecen el isómero B. Sólo en el caso de un sustituyente, $\text{R} = \text{Me}$, se ha observado la coexistencia de ambas formas A y B, siendo el compuesto mayoritario (75%) el que se forma por el nitrógeno piridínico con mayor densidad electrónica. Cuando los sustituyentes son deuterio o hidrógeno el sistema se encuentra degenerado, dando una mezcla de compuestos con un 50% de distribución.

2.3. ISOMERIZACIÓN DE 3-(2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINAS:

ESTUDIO TEÓRICO POR DFT

Los cálculos teóricos que a continuación se presentan han sido realizados en el Instituto de Química Médica (CSIC) de Madrid bajo la supervisión del Pr. José Elguero.

En primer lugar daremos una descripción teórica del mecanismo de isomerización, valorando intervalos energéticos y posibles estados de transición, y en segundo lugar

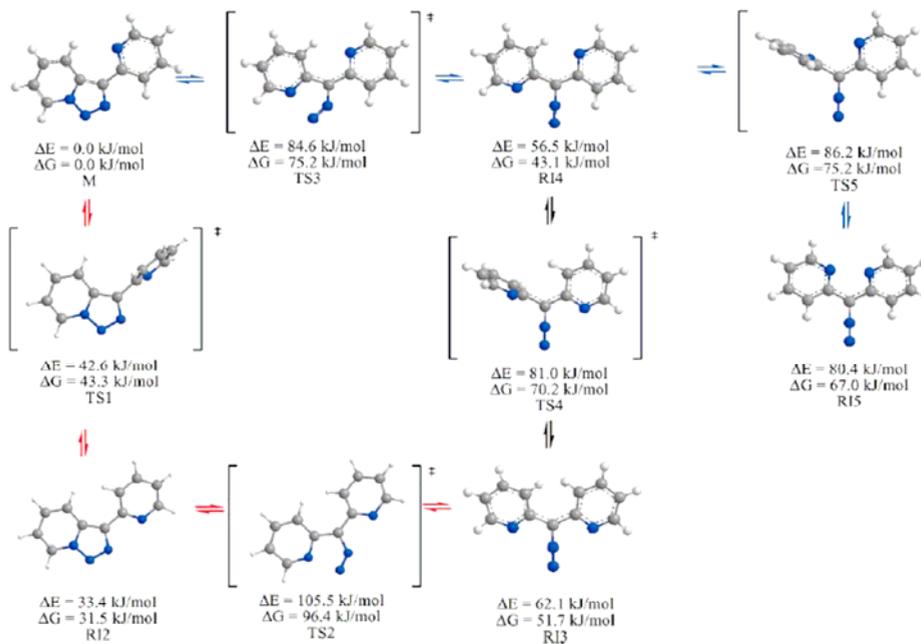
trataremos de establecer una pauta teórica para explicar el ratio de distribución de los isómeros en función de las propiedades electrónicas de los sustituyentes.

2.3.1. Resultados computacionales (i). Perfil de la reacción

El mecanismo es más complejo de lo que pensábamos inicialmente. Hemos centrado la explicación en el compuesto (1d) no sustituido ($R = H$). En la figura se muestran las conformaciones posibles junto con los estados de transición y sus correspondientes valores energéticos.

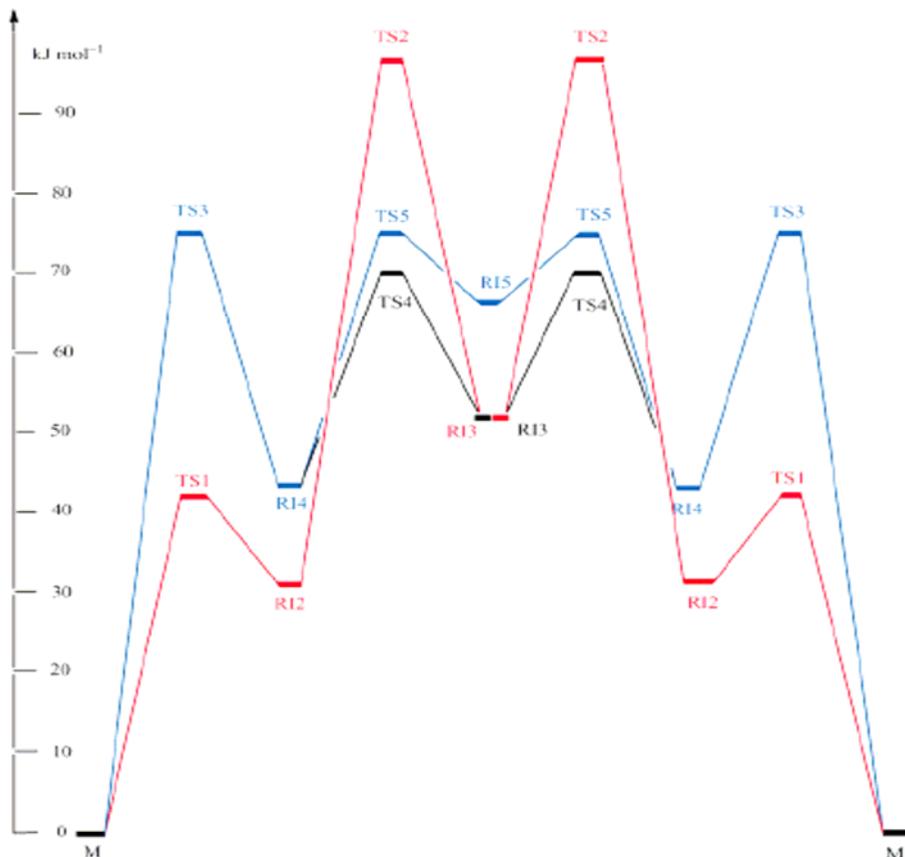
La naturaleza degenerada del proceso para este compuesto en concreto permite que sea suficiente con la representación conformacional de una sola parte del mecanismo partiendo del isómero inicial A puesto que la parte correspondiente al segundo isómero B (únicamente en este caso) sería idéntica.

MECANISMO DE ISOMERIZACIÓN EQUILIBRIOS CONFORMACIONALES



En esta segunda figura se muestra de forma completa, partiendo de los dos mínimos correspondientes a cada uno de los isómeros, el diagrama de niveles energéticos y estados de transición.

MECANISMO DE ISOMERIZACIÓN DIAGRAMA DE NIVELES ENERGÉTICOS



En el estado de mínima energía **M**, la molécula se encuentra en una disposición plana, con el nitrógeno piridínico (N_{Py}) en la posición más alejada del nitrógeno N_2 del triazol.

Se proponen tres rutas alternativas (*rojo, azul o negro*) para describir el proceso:

La secuencia marcada en rojo comienza con una rotación del anillo piridínico sobre el enlace C-C del mínimo **M**. Pasando a través de un estado de transición “ortogonal” **TS1** alcanza un segundo mínimo **R12**, donde ambos nitrógenos, N_2 y N_{Py} , se encuentran del

mismo lado. El estado de transición “planar” (no representado) conecta **R12** con su enantiómero. ($\Delta E=37.3$ y $\Delta G=38.8\text{kJmol}^{-1}$). Desde la conformación **R12** se produce la apertura del anillo de triazolo, y pasando por un estado de transición **TS2** de 96.4kJmol^{-1} se llega a **R13**, conformación abierta de diazocompuesto con los dos nitrógenos piridínicos del mismo lado de la agrupación diazo. Desde el intermedio de reacción **R13** se pueden alcanzar los dos mínimos **M** indistintamente.

La secuencia en azul se inicia por la apertura del anillo de triazol desde el mínimo **M**. A través de un estado de transición **TS3** ($\Delta E=84.6$ y $\Delta G=75.2\text{kJmol}^{-1}$) se pasa a una conformación “planar” **R14** de diazocompuesto con los nitrógenos piridínicos en oposición. Desde este estado, se llega al intermedio **R15**, diazocompuesto con nitrógenos piridínicos del mismo lado y en oposición a la agrupación diazo a través de un intermedio **TS5**. Desde el intermedio de reacción **R15** se pueden alcanzar los dos mínimos **M** indistintamente.

La secuencia en negro conecta el mínimo inicial **M** con **R14**, a través del mismo estado de transición **TS3**, y **R14** con **R13** por rotación del anillo piridínico, pasando por el estado de transición **TS4** ($\Delta E=81.0$ y $\Delta G=70.2\text{kJmol}^{-1}$).

Las diferencias entre las secuencias azul y negra son muy pequeñas si comparamos los valores energéticos de sus estados de transición **TS4** y **TS5**, además ambos comparten el factor limitante de la transformación de **M** en **R14** a través del estado de transición **TS3**.

En resumen podemos decir que el proceso rojo corresponde a un tautomerismo tipo **anillo-anillo-cadena-anillo-anillo**, mientras que el negro y el azul son tautomerismos tipo **anillo-cadena-cadena-cadena-anillo**. En estos dos últimos casos, la mayor barrera energética, alrededor de 75kJmol^{-1} , explica porque en los casos de los sustituyentes $R=D$ y (**44d / 244d**) y $R=Me$ (**246 / 247**), se observaba en solución un equilibrio de los dos isómeros.

2.3.2. Resultados computacionales (ii). Ratio de isómeros A-B

Para realizar el estudio teórico de distribución del ratio A-B, se seleccionaron diferentes grupos sustituyentes R, algunos de ellos coincidentes con los que habíamos utilizado experimentalmente. Los cálculos computacionales dieron en el caso de $R = H$ un valor

de $E = -642.960693$ hartree. Para el resto de sustituyentes las diferencias de energía entre el isómero A y B fueron las siguientes (en kJmol^{-1}):

NO₂	-53.8	OH	-17.9	CH₃	+6.4
F	-40.7	NMe₂	-17.8	SiH₃	+15.1
Cl	-30.5	COMe	-14.0	SiMe₃	+20.7
Br	-26.2	CHO	-11.0	B(OH)₂	+29.2
OMe	-22.0	NH₂	-4.9		
CN	-18.8	tBu	-4.3		

En los compuestos estudiados experimentalmente el signo de la diferencial energético siempre coincide con el isómero aislado. En el caso de $R = \text{Me}$, la diferencia energética (6.4kJmol^{-1}) corresponde a un ratio de distribución de un 93% del isómero A y un 7% del isómero B. Este resultado teórico se aproxima aceptablemente a la distribución asignada experimentalmente del 75% de A y 25% de B.

Si situamos los siete valores correspondientes a los compuestos contrastados experimentalmente en una escala de +10 a -10, para ser consistentes con los calculos es necesario que Cl (**249**) = -10, Br (**250**) = -9, COMe (**248**) = -5, H (**1d**) = 0, Me (**246 / 247**) = 2, SiMe_3 (**206d**) = 7 y B(OR)_2 (**187d**) = 10.

NOTA RESUMEN

*Hemos realizado el estudio teórico de isomerización de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas con distintas funcionalizaciones planteando tres mecanismos alternativos para dicho proceso, dos de ellos correspondientes a un tautomerismo de tipo **anillo-cadena-cadena-cadena-anillo** y el tercero a un tautomerismo **anillo-anillo-cadena-anillo-anillo**.*

Se ha estudiado el ratio de distribución de los isómeros A o B en función de las propiedades electrónicas del isómero R, corroborando los resultados obtenidos experimentalmente. Estos valores reflejan una cuantificación de los efectos electrónicos de los sustituyentes electronattractores y electrondonores, pero no se ajustan linealmente a los correspondientes coeficientes de Hammet o de Taft.

IV. EXPERIMENTAL

1. MATERIAL Y MÉTODOS

Los puntos de fusión se han determinado con un aparato Kopfler de la casa Reichert, y se dan sin corrección.

Los espectros de RMN ^1H se han realizado con un espectrómetro Bruker-300MHz, los valores de desplazamientos químicos están dados en ppm usando disolventes deuterados y TMS como referencia interna. Los espectros de RMN ^{13}C fueron registrados en un espectrómetro Bruker-300 (75.4MHz). La multiplicidad de las señales se ha determinado por experiencias DEPT.

Los espectros U.V.se han registrado con un espectrómetro SHIMAZU modelo UV-2101, Los espectros de infrarrojo se han registrado en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 843, en pastilla de KBr o en disolución. Los espectros de masas se han realizado con un espectrómetro V.G. Autospec, TRIO 1000 (Fisons).

Las separaciones cromatográficas se han realizado por cromatografía en columna utilizando gel de sílice Merck 60 (0.063-0200nm), alúmina neutra (IV), o por cromatotrón (cromatografía acelerada centrífuga radial) modelo 7934T con placas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄₋₃₆₆. Para la cromatografía en capa fina se han usado cromatofolios PL. de gel de sílice Merck F₂₄₄.

En las reacciones de litiación el material de vidrio empleado ha sido secado durante una noche en estufa y posteriormente enfriado en atmósfera de nitrógeno. Los disolventes y reactivos han sido purificados de acuerdo con "*Purification of Laboratory Chemical*", (2^oed.) de Perrin, D. D., Armarego, W. L. F. y Perrin, R., así como con el "*Textbook of Practical Organic Chemistry*" (5^oed.) de Vogel's. El tolueno y el THF se secaron de la siguiente manera:

Para el tolueno se realizó un secado preliminar con CaCl_2 seguido de un reflujo con Na y finalmente destilación.

Para el THF se realizó un secado preliminar con Na_2SO_4 seguido de un reflujo con Na y benzofenona finalmente destilación cuando la solución adquiere coloración azul intenso.

2. SÍNTESIS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

PROCEDIMIENTO GENERAL

A. Preparación de la hidrazona de una carbonilpiridina

Se calienta a reflujo una mezcla del aldehído o cetona correspondiente en hidrazina hidratada (90%), siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina (1h-3h). Se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se extrae con diclorometano. El extracto orgánico se seca y se concentra dando un crudo que contiene la correspondiente hidrazona.

B. Oxidación de la hidrazona

Sobre una disolución del crudo anterior en cloroformo seco se adiciona MnO_2 y se calienta a reflujo controlando por cromatografía de capa fina. Una vez desaparecida la señal de la hidrazona de partida se detiene el calentamiento enfriando hasta temperatura ambiente. La mezcla se filtra sobre celite, se concentra y el crudo se purifica por destilación o recristalización obteniendo la triazolopiridina correspondiente.

[1,2,3]Triazolo[1,5-a]piridina (**1a**)

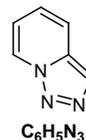
Se siguió el procedimiento general con 2-piridilcarbaldehído (10.0g, 93.3mmol) e hidrazina (20mL) a reflujo 2h. Después de la extracción, secado, y concentrado se obtuvo la hidrazona de 2-piridilcarbaldehído (9.0g) que se oxidó con MnO_2 (10.0g) en cloroformo (500mL) obteniendo [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (8.9g, 74.6mmol, 80%).

Sólido amarillo

PM: 119.05

pf: 39-41 °C (hexano)

Lit⁹: 39-40 °C



RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.67 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.19 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=6.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J₁=7.0Hz, J₂=6.8Hz, 1H)

⁹ J. D. Bower, G. R. Ramage, *J. Chem. Soc.*, **1957**, 4506.

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

133.5 (C), 125.4 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 117.7 (CH), 115.1 (CH)

3-Metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**)

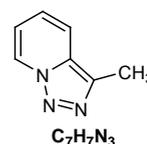
Se siguió el procedimiento general con 2-acetilpiridina (5.0g, 41.3mmol) e hidrazina (8mL) a reflujo 2h. Después de la extracción, secado y concentrado se obtuvo la hidrazona de 2-acetilpiridina (5.0g) que se oxidó con MnO_2 (6.5g) en cloroformo (250mL) obteniendo 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (4.4g, 33.1mmol, 80%)

Sólido blanco

PM: 133.06

pf: 84-86 °C (hexano)

Lit⁹: 84-85 °C (hexano)



RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.62 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (dd, $J_1=8.8\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.30 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

133.7 (C), 131.1 (C), 124.5 (CH), 123.3 (CH), 117.0 (CH), 114.6 (CH), 9.8 (CH_3)

3-Fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**)

Se siguió el procedimiento general con 2-benzoilpiridina (7.6g, 41.4mmol) e hidrazina (8mL) a reflujo 2h. Después de la extracción, secado y concentrado se obtuvo la hidrazona de 2-benzoilpiridina (4.9g) que se oxidó con MnO_2 (6.5g) en cloroformo seco (250mL) obteniendo 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**) (7.2g, 37.3mmol, 90%)

Sólido blanco

PM: 195.08

pf: 115-117 °C (hexano/acetato de etilo)

Lit⁷: 113-115 °C (hexano)



⁷ J. H. Boyer, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 678.

HRMS:

M^+ encontrada: 195.0759

M^+ calculada: 195.0796

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.69 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.25 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

138.4 (C), 131.9 (C), 130.9 (C), 129.4 (CH)x2, 128.3 (CH), 127.1 (CH)x2, 126.02 (CH), 126.0 (CH), 118.8 (CH), 115.7 (CH)

3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (1d)

Se siguió el procedimiento general con 2-dipiridilcetona (2.0g, 10.9mmol) e hidrazina hidratada 90% (5mL) a reflujo 3h. Después de la extracción, secado y concentrado se obtuvo un aeite que se identificó como la hidrazona de 2-dipiridilcetona (2.5g) que se oxidó con MnO_2 (2.2g) en cloroformo seco (150mL) obteniendo 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (1.8g, 9.4mmol, 86%)

Sólido blanco

PM: 196.07

pf: 125-127 °C (hexano/acetato de etilo)

Lit¹³: 125-127 °C (hexano/acetato de etilo)

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.69 (m, 3H), 8.27 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.71 (dd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.13 (dd, $J_1=7.5\text{Hz}$, $J_2=5.1\text{Hz}$, 1H), 6.96 (dd, $J_1=7.3\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

155.1 (C), 151.9 (C), 149.2 (CH), 136.5 (CH), 131.9 (C), 126.3 (CH), 125.1 (CH), 121.9 (CH), 121.2 (CH), 120.3 (CH), 115.8 (CH)

¹³ L. P. Bataglia, M. Carcelli, F. Ferraro, L. Mavilla, C. Pilizzi, G. Pilizzi, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1994**, 2651.

3. SÍNTESIS DE ARILTRIAZOLOPIRIDINAS A PARTIR DE DERIVADOS HALOGENADOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

3.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS HALOGENADOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

3.1.1. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C3

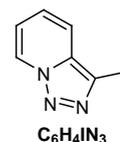
3-Iodo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**147a**)

A una solución de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (3.8g, 32.0mmol) en DMF (100mL), a 0-5°C (baño agua/hielo), se le adicionó KOH (3.0g, 53.5mmol), dejando en agitación 15min. Sobre la mezcla se añadió I₂ (8.0g, 31.5mmol) y se dejó que evolucionara hasta temperatura ambiente. A las 24h se paró la agitación. La mezcla se vertió sobre una solución de NaHSO₃ 10% (400mL) y se extrajo con éter, guardando la fase acuosa, y procediendo al lavado de la fase orgánica con salmuera y agua sucesivamente. Después del secado (Na₂SO₄) y la evaporación de los disolventes se obtuvo un residuo oleoso que se trató con agua, precipitando un producto blanco, recogido por filtración a vacío y secado en estufa, que se identificó como 3-iodo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**147a**) (1.4g, 5.7mmol, 18%). Se realizó una segunda extracción con diclorometano recuperando producto de partida (**1a**) (2.7g, 22.4mmol, 70%).

Sólido blanco

PM: 244.95

pf: 105-108 °C (éter/hexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 244.9299

M⁺ calculada para C₆H₄IN₃: 244.9450

MS m/z:

245, 217, 164, 127

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹):

3435, 3096, 3034, 1629, 1503, 1433, 1350, 1281, 1202, 1149, 1112, 1026, 998, 746, 667, 560, 422

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.67 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.55 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

136.2 (C), 126.3 (CH), 125.7 (CH), 118.0 (CH), 116.1 (CH), 78.9 (C)

3-Bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (147b)

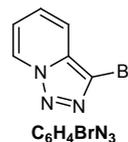
A una solución de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (1.9g, 16.0mmol) en DMF (30mL), a una temperatura de 0-5°C (baño agua/hielo), se le adicionó KOH (3.4g, 60.6mmol). Se dejó en agitación unos minutos y posteriormente se adicionó Br_2 (5.1g, 31.9mmol) disuelto en DMF (15mL). Se mantuvo en agitación dejando evolucionar hasta temperatura ambiente. A las 2h se paró la reacción vertiendo la mezcla sobre una solución saturada de Na_2SO_3 (200mL) y se extrajo con éter, guardando la fase acuosa, y procediendo al lavado de la fase orgánica con salmuera y agua sucesivamente. Después del secado (Na_2SO_4) y la evaporación de los disolventes se obtuvo un residuo blanco recogido por filtración a vacío y secado, que se identificó como 3-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**147b**) (900mg, 4.6mmol, 29%) prácticamente puro. La extracción de la fase acuosa con diclorometano permitió la recuperación de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (860mg, 7.2mmol, 45%).

Sólido blanco

PM: 196.96

pf: 86-88 °C (éter/hexano)

Lit¹¹: 91°C

HRMS:

M^+ encontrada: 198.9510 / 196.9518

M^+ calculada para $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrN}_3$: 198.9568 / 196.9589

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.27 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=6.7\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.7\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

132.5 (C), 126.0 (CH), 125.7 (CH), 117.32(CH), 116.1 (CH), 111.6 (C)

¹¹ G. Jones, D. J. Mouat, D. J. Tonkinson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2719.

3.1.2. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C5 y C6

5-Bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (1k)¹⁶

Etapa 1. Síntesis de 4-nitro-2-picolin-N-óxido (151)

Una solución de 2-picolin-N-óxido (20.0g, 183.5mmol) en H₂SO₄ 97% (60mL) y HNO₃ 65% (36mL) se puso a calentar, en agitación, a 120°C, controlando el avance de la reacción por cromatografía de capa fina sobre alcuotas neutralizadas con Na₂CO₃ y extraídas con diclorometano. A las 9h se paró el calentamiento dejando en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se vertió sobre un matraz con hielo y fue neutralizada cuidadosamente con Na₂CO₃ hasta pH básico produciéndose la formación de un precipitado amarillo. La mezcla neutralizada se extrajo con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación del disolvente se obtuvo un sólido amarillo correspondiente a 4-nitro-2-picolin-N-óxido prácticamente puro, (24.0g, 155.8mmol, 85%).

Etapa 2. Síntesis de 4-bromo-2-picolin-N-óxido (152b)

Sobre una mezcla de 4-nitro-2-picolin-N-óxido (15.4g, 100.0mmol) y urea (6.0g) se adicionó cuidadosamente HBr 48% (50mL). Se puso a calentar, en agitación, a 160°C durante 48h controlando la reacción por cromatografía de capa fina. Pasado este tiempo se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó cuidadosamente con Na₂CO₃ hasta pH 8. La mezcla resultante se extrajo con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación del disolvente se obtuvo un residuo anaranjado (9.1g) que solidificó rápidamente. El estudio del espectro de RMN ¹H del sólido reveló la existencia de dos únicos compuestos correspondientes a 4-bromo-2-picolin-N-óxido (7.1g, 37.8mmol, 38%) y 4-nitro-2-picolin-N-óxido (1.9g, 12.6mmol, 13%) en relación 3:1.

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.

Etapa 3. Síntesis de (4-bromopiridin-2-il)metanol (154b)

A.- Obtención del acetato de (4-bromopiridin-2-il)metilo (153b)

En un matraz en oscuridad (recubierto por papel de aluminio) se introdujo 4-bromo-2-picolín-N-óxido (5.7g, 30.0mmol). Se adicionó anhídrido acético (100mL) y se puso a calentar, en agitación, a 100°C, siguiendo la evolución por cromatografía de capa fina. A las 1h 30min se paró el calentamiento dejando enfriar hasta temperatura ambiente. El anhídrido acético en exceso fue eliminado por evaporación a vacío y el crudo, sin purificar, acetato de (4-bromopiridin-2-il)metilo, se llevó al paso siguiente de hidrólisis.

B.- Hidrólisis del acetato de (4-bromopiridin-2-il)metilo (153b)

Una solución del crudo de reacción anterior en HCl 10% (100mL) se puso a calentar, en agitación, a 80°C. A las 20h se detuvo el calentamiento y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción fue neutralizada cuidadosamente con Na₂CO₃ y se extrajo con cloroformo. Después del secado de la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación del disolvente se obtuvo un residuo oleoso (2.3g) del cual se aisló, por microdestilación a vacío, un aceite incoloro correspondiente al producto (4-bromopiridin-2-il)metanol prácticamente puro, (1.3g, 7.0mmol, 23%) que posteriormente solidificó al almacenar en frío.

Etapa 4. Síntesis de 4-bromopiridil-2-carbaldehído (155b)

A una solución de cloruro de oxalilo (1mL) y diclorometano seco (10mL), en atmósfera de nitrógeno y agitación a -50°C, se le adicionó DMSO (1.7mL) disuelto en diclorometano seco (10mL). Después de 2min se adicionó cuidadosamente (4-bromopiridin-2-il)metanol (1.3g, 7.0mmol) disuelto en diclorometano seco (10mL) y se dejó en agitación 15min a la misma temperatura. Pasado este tiempo se adicionó trietilamina (8mL), se dejó en agitación 5min manteniendo la temperatura y posteriormente se llevó hasta temperatura ambiente. Sobre la mezcla de reacción se adicionó agua (50mL) y se extrajo con diclorometano procediendo al lavado del extracto orgánico con salmuera, una solución de Na₂CO₃ y agua sucesivamente. Después del secado de la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro, se llevó a cabo la evaporación del disolvente obteniendo un residuo oleoso correspondiente al producto 4-bromopiridil-2-carbaldehído prácticamente puro, (1.2g, 6.5mmol, 92%).

Etapa 5. Síntesis de 5-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1k**)

*A. - Obtención de la hidrazona del 4-bromopiridil-2-carbaldehído (**158b**)*

Se introdujo en un matraz una mezcla de 4-bromopiridil-2-carbaldehído (1.2g, 6.5mmol) e hidrazina hidratada 98% (6mL). Se puso a calentar, en agitación, a 60°C siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina. A los 30min se paró el calentamiento al observar la desaparición total de la señal correspondiente al producto de partida y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se adicionó agua (20mL) y se extrajo con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación del disolvente se obtuvo un residuo sólido pardo (1.1g), hidrazona del 4-bromopiridil-2-carbaldehído (**158b**), que se llevó, sin purificar, al paso de oxidación.

*B. - Oxidación de la hidrazona del 4-bromopiridil-2-carbaldehído (**158b**)*

A una solución del crudo de reacción anterior en cloroformo seco (150mL) se le adicionó MnO₂ (6.0g) y se puso a calentar, en agitación, a reflujo, controlando el avance de la reacción por cromatografía de capa fina. A las 3h se paró el calentamiento al observar la desaparición total de la señal correspondiente al producto de partida y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se procedió a la eliminación del disolvente por evaporación a vacío obteniendo un sólido blanco correspondiente al producto 5-bromo[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina puro (**1k**), (1.1g, 5.6mmol, 85%). *El rendimiento global de la secuencia sintética fue del 5.8%.*

Sólido blanco

PM: 196.96

pf: 129-130°C (hexano)

Lit¹⁶: 130-131°C (ciclohexano)

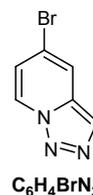
HRMS:

M⁺ encontrada: 198.9560 / 196.9524

M⁺ calculada para C₆H₄BrN₃: 198.9568 / 196.9589

MS m/z:

199, 197, 171, 169, 90, 64, 63



¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.61 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.05 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

133.4 (C), 124.7 (CH), 124.1 (CH), 119.0 (CH), 118.1 (CH), 118.0 (C)

6-Bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (11)¹⁶

A.- Síntesis de 5-bromopiridil-2-carbaldehído (165)

A una solución de 2,5-dibromopiridina (4.0g, 17.0mmol) y tolueno anhidro (120mL), a -78°C , se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (1.2eq). Se dejó en agitación durante 3h. Pasado este tiempo se adicionó DMF extra seca (1.2eq) manteniendo la temperatura a -78°C durante 2h. La mezcla se dejó en agitación y baño de frío toda la noche conservando una temperatura de -60°C a las 15h. Posteriormente se elevó la temperatura hasta -10°C , y la mezcla se trató con una solución saturada de NH_4Cl (40mL) dejando evolucionar hasta temperatura ambiente, formándose dos fases que fueron separadas por decantación. La fase acuosa se extrajo con diclorometano y se juntaron las fases orgánicas.

Después del secado sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo rojizo semisólido (2.5g). El estudio del espectro de RMN ^1H del crudo reveló la presencia mayoritaria de 5-bromopiridil-2-carbaldehído (165), además de algunas impurezas.

B.- Obtención de la hidrazona del 5-bromopiridil-2-carbaldehído (167)

Se introdujo en un matraz una mezcla del crudo anterior (2.5g) e hidrazina hidratada 98% (8mL). Se puso a calentar, en agitación, a 100°C siguiendo la reacción por cromatografía de capa fina. A los 50min se paró el calentamiento, tras observar la desaparición total de la señal correspondiente al producto de partida, y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Se adicionó agua (20mL) y se extrajo con diclorometano. Después del secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación del disolvente se obtuvo un residuo (2.1g), hidrazona del 5-bromopiridil-2-carbaldehído (167), que se llevó sin purificar al paso siguiente de oxidación.

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.

C.- Oxidación de la hidrazona del 5-bromopiridil-2-carbaldehído (167)

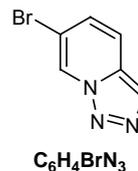
A una solución del crudo de reacción anterior en cloroformo seco (150mL) se le adicionó MnO₂ (6.0g) y se puso a calentar, en agitación, a reflujo, controlando el avance de la reacción por cromatografía de capa fina. A las 48h se paró el calentamiento y se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró sobre celite y se procedió a la eliminación del disolvente por evaporación a vacío obteniendo un residuo (1.6g) que tras analizar por RMN ¹H correspondió a una mezcla compleja de productos. El crudo se purificó por columna de sílice, utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. En la tercera fracción se consiguió aislar el producto 6-bromo[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**11**) (800mg, 4.0mmol, 24%) puro. El resto de fracciones fueron analizadas por RMN ¹H y correspondieron a mezclas complejas de difícil dilucidación.

Sólido

PM: 196.96

pf: 92-94°C (hexano)

Lit¹⁶: 93-93°C (ciclohexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 198.9584 / 196.9569

M⁺ calculada para C₆H₄BrN₃: 198.9568 / 196.9589

MS m/z:

199, 197, 171, 169, 90, 69

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (d, J=9.3Hz, 1H), 7.32 (d, 9.3Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

132.6 (C), 129.4 (CH), 126.6 (CH), 125.9 (CH), 118.7 (CH), 111.1 (C)

¹⁶ G. Jones, M. A. Pitman, E. Lunt, D. J. Lythgoe, B. Abarca, R. Ballesteros, M. Elmasnaouy, *Tetrahedron*, **1997**, 53, 8257.

3.1.3. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en C7

7-Bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (66a)

A una disolución de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (0.5g, 4.2mmol) en tolueno anhidro (12mL), enfriada a -40°C (baño de acetona/nieve carbónica) y en atmósfera de nitrógeno, se le adicionó *n*-BuLi 2.5M en hexano (1.2eq) gota a gota y se dejó en agitación manteniendo la temperatura durante 4h. La solución adquirió una coloración rojo intenso característica. Pasado este tiempo se adicionó una solución de DBTCE (1.5g, 4.6mmol) en tolueno seco (6mL) manteniendo la temperatura durante 2h. Se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Se adicionó una solución saturada de NH_4Cl en amoníaco (5ml) y se extrajo con tolueno. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), filtró, y concentró dando un crudo que se purificó por columna de alúmina actividad IV, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente. Entre las fracciones aisladas se obtuvo el producto 7-bromo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**66a**) (0.53g, 2.7mmol, 65%).

Sólido blanco

PM: 196.96

pf: $95-97^{\circ}\text{C}$ (ciclohexano)

Lit⁴⁶: $95-96^{\circ}\text{C}$ (éter de petróleo)



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 36.20%; H, 1.95%; N, 21.25%

Calculado para $\text{C}_6\text{H}_4\text{BrN}_3$: C, 36.50%; H, 2.00%; N, 21.20%

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.16 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.20 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 1H), 7.11 (dd, $J_1=8.6\text{Hz}$, $J_2=7.1\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

137.0 (C), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 119.8 (CH), 117.3 (CH), 112.00 (C)

7-Bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (66b)

A una solución de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (6.5g, 48.9mmol) en tolueno anhidro (50mL), enfriada a -40°C (baño de acetona/nieve carbónica) y en atmósfera de

⁴⁶ B. Abarca, R. Ballesteros, F. Mojarred, G. Jones, D. J. Mouat, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.*, **1987**, 8, 1865.

nitrógeno, se le adicionó *n*-BuLi 2.5M en hexano (1.2eq) gota a gota y se dejó en agitación manteniendo la temperatura durante 4h. La solución adquirió una coloración rojo intenso característica. Pasado este tiempo se adicionó una solución de DBTCE (17g, 52.3mmol) en tolueno seco (50mL) manteniendo la temperatura durante 2h. Agitación a temperatura ambiente toda la noche. Adición de solución saturada de NH₄Cl en amoníaco y extracción con tolueno. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄), filtró, y concentró dando un crudo que se purificó por columna de alúmina actividad IV, usando como eluyente mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente. Entre las fracciones aisladas se obtuvo el producto 7-bromo-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**66b**) (7.3g, 34.2mmol, 70%).

Sólido blanco

PM: 210.97

pf: 103-105 °C (acetato de etilo / hexano)

Lit: 103-105 °C (éter de petróleo)



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 39.95%; H, 2.70%; N, 19.55%

Calculado para C₇H₆BrN₃: C, 39.60%; H, 2.85%; N, 19.80%

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.57 (d, J=8.7Hz), 7.14 (d, J=7.2Hz, 1H), 7.02 (dd, J₁=8.7Hz, J₂=7.2Hz, 1H), 2.58 (s, 3H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

135.1 (C), 132.3 (C), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 119.8 (CH), 111.5 (C), 10.3 (CH₃)

7-Cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (168b)

A una solución de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1b**) (1.3g, 10.0mmol) en tolueno anhidro (40mL), a -40°C, se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (1.2eq). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. Se dejó en agitación durante 4h. Pasado este tiempo se adicionó C₂Cl₆ (2eq) y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl (20mL) y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo (3.2g) que se lavó con hexano eliminando la mayor parte de C₂Cl₆ no reaccionado. Se realizó la purificación por columna de sílice utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. Se aisló el producto 7-cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**168b**) (350mg, 0.2mmol,

20%) y se recuperó parte de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina de partida (**1b**) (200mg, 1.5 mmol, 15%). El resto de fracciones correspondieron a trazas de subproductos.

Sólido amarillo

PM: 167.03

pf: 70-72°C (acetato de etilo / hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 169.0253 / 167.0286

M^+ calculada para $C_7H_6ClN_3$: 169.0221 / 167.0250

MS m/z:

167, 138, 113, 102, 86, 78

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.57 (d, $J=8.7$ Hz), 7.14 (dd, $J_1=8.7$ Hz, $J_2=7.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

135.0 (C), 132.3 (C), 126.1 (C), 123.2 (CH), 114.9 (CH), 113.9 (CH), 9.6 (CH₃)

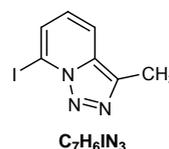
7-Iodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**169b**)

A una solución de 3-metil-1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1b**) (1.3g, 10.0mmol) en THF anhidro (30mL), en agitación a -40°C, se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (1.2eq). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. A las 4h se adicionó I₂ (1.2eq) disuelto en THF (20mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano, procediendo al lavado de la fase orgánica con una solución de NaHSO₃ 10%, salmuera y agua sucesivamente. Después del secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo sólido (1.3g). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. Se obtuvieron dos fracciones correspondientes a los productos 7-iodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**169b**) (600mg, 2.3mmol, 23%) y 3,3'-dimetil-7,7'-bi[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**5b**) (200mg, 0.8mmol, 15%).

Sólido amarillo

PM: 258.96

pf: 127-129°C (acetato de etilo / hexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 258.9586

M⁺ calculada para C₇H₆IN₃: 258.9606

MS m/z:

259, 231, 127, 104, 77

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3066, 2962, 2922, 1622, 1532, 1505, 1458, 1428, 1397, 1335, 1298, 1261, 1225, 1203, 1127, 1103, 1035, 925, 806, 768, 722, 672, 610, 551, 497

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.61 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.42 (d, J=6.8Hz, 1H), 6.92 (dd, J₁=8.7Hz, J₂=6.8Hz, 1H), 2.55 (s, 3H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

135.5 (C), 131.2 (C), 125.9 (CH), 123.4 (CH), 116.3 (CH), 84.9 (C), 9.9 (CH₃)

3.1.3.1. Estudio de estabilidad térmica de 7-bromo-3-metil-triazolopiridina (66b)

En un tubo de ensayo se introdujo 7-bromo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**66b**) (300mg ; 1.42mmol) disuelta en acetonitrilo seco (75mL). La solución se depositó en el interior de un reactor de acero sellado herméticamente y se dejó en estufa 5 días a 100°C. A los 5 días se sacó el reactor y se dejó a temperatura ambiente. El crudo de reacción se filtró y se concentró obteniendo 190mg de una mezcla compleja que se pasó a purificar por cromatografía usando mezclas de hexano/acetato de etilo aislando los siguientes productos por orden de elución:

2-bromo-6-vinilpiridina (**175**) (1%)

2-bromo-6-[2-(6-bromopiridin-2-il)-1-metilciclopropil]piridina (**178trans**) (8%)

1-(6-bromopiridin-2-il)etanona (**177**) (10.2mg, 4%)

2-bromo-6-[2-(6-bromopiridin-2-il)-1-metilciclopropil]piridina (**178cis**) (15%)

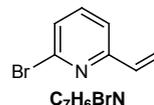
1-(6-bromo-piridin-2-il)-etanol (**176**) (10mg, 2%)

7-bromo-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**66b**) (90mg, 30%)

2-Bromo-6-vinilpiridina (175)

Aceite incoloro

PM: 184.03

HRMS:M⁺ encontrada: 184.9660 / 182.9671M⁺ calculada para C₇H₆BrN: 184.9663 / 182.9683MS m/z:

185, 183, 159, 157, 104, 77, 57, 51

RMN ¹H δ (CDCl₃):7.43 (t, J=7.7Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.7Hz, 1H), 6.66 (dd, J₁=17.3Hz, J₂= 10.5Hz, 1H), 6.17 (dd, J₁=17.3Hz, J₂= 1.1Hz, 1H), 5.46 (dd, J₁=10.5Hz, J₂= 1.1Hz, 1H)RMN ¹³C δ (CDCl₃):

157.4(C), 142.4(C), 139.1(CH), 135.8(CH), 127.0 (CH), 120.4(CH), 120.3(CH)

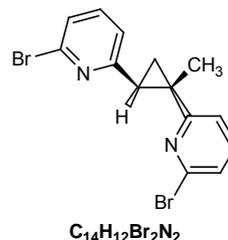
2-Bromo-6-[2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilciclopropil]piridina (178trans)

Aceite incoloro

PM: 368.06

HRMS:M⁺ encontrada: 369.9688/ 367.9805 / 365.9923M⁺ calculada para C₁₄H₁₂Br₂N₂: 369.9326 / 367.9347 / 365.9367MS m/z:

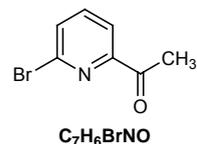
370, 368, 366, 289, 287, 275, 274, 273

RMN ¹H δ (CDCl₃):7.39-7.33 (m, 2H), 7.23-7.11 (m, 4H), 2.80 (dd, J₁=8.7Hz, J₂=6.6Hz, 1H), 1.84 (dd, J₁=8.7Hz, J₂= 4.1Hz, 1H), 1.72 (dd, J₁=6.6Hz, J₂= 4.1Hz, 1H), 1.28 (s, 3H)RMN ¹³C δ (CDCl₃):166.1(C), 160.7(C), 142.0(C), 141.6 (C), 138.7(CH), 138.5(CH), 125.5(CH), 125.0(CH), 123.6(CH), 118.9(CH), 35.6(CH) 29.7(C), 22.8(CH₂), 15.6(CH₃)

1-(6-Bromopiridin-2-il)etanona (177)

Aceite incoloro

PM: 200.02

HRMS: M^+ encontrada: 200.9605 / 198.9621 M^+ calculada para C_7H_6BrNO : 200.9612 / 198.9633MS m/z:

201, 199, 173, 171, 159, 158, 157, 78, 61, 50

RMN 1H δ ($CDCl_3$):7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.66-7.58 (m, 2H), 2.64 (s, 3H)RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):199.0(CO), 154.7(C), 141.7(C), 139.5(CH), 132.2(CH), 120.9(CH), 26.2(CH₃)**2-Bromo-6-[2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilciclopropil]piridina (178cis)**

Aceite incoloro

PM: 368.06

HRMS: M^+ encontrada: 369.9671 / 367.9814 / 365.9877 M^+ calculada para $C_{14}H_{12}Br_2N_2$: 369.9326 / 367.9347 / 365.9367MS m/z:

370, 368, 366, 289, 287, 275, 274, 273, 207

RMN 1H δ ($CDCl_3$):7.26 (t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.17 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=7.7$ Hz, 2H), 6.99 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 2.41 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=6.2$ Hz, 1H), 2.18 (dd, $J_1=8.3$ Hz, $J_2=5.1$ Hz, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.29 (dd, $J_1=6.2$ Hz, $J_2=5.1$ Hz, 1H)RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):162.5(C), 160.3(C), 140.9(C), 140.8 (C), 138.4(CH), 138.0(CH), 125.6(CH), 124.9(CH), 123.2(CH), 121.9(CH), 34.3(CH) 33.5(C), 26.3(CH₃), 20.1 (CH₂)

1-(6-bromopiridin-2-il)-etanol (176)^{207b}

Aceite incoloro

PM: 202.05

HRMS:M⁺ encontrada: 202.9786 / 200.9764M⁺ calculada para C₇H₈BrNO: 202.9768 / 200.9789MS m/z:

203, 201, 188, 186, 158, 106, 78

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.49 (t, J=7.5Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.22 (d, J=7.5Hz, 1H), 4.81 (m, 1H, CH)

3.34 (s_{ancho}, 1H, OH), 1.44 (d, J=6.8Hz, 3H, CH₃)

3. 2. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO TIPO SUZUKI CON DERIVADOS HALOGENADOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

3.2.1. Síntesis de 3-aryl-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.

Reacción de suzuki con 3-iodotriazolopiridina

PROCEDIMIENTO GENERAL

Una mezcla de 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (1mmol), el correspondiente ácido arilborónico (1.2mmol) y el catalizador Pd[P(Ph)₃]₄ (4-5%) se disuelve en dioxano (15ml). Posteriormente se adiciona una solución básica de Na₂CO₃ (254mg, 2.4mmol) en agua (3ml). La mezcla se calienta hasta 85°C y se mantiene en agitación controlando la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina. Una vez finalizada la reacción se enfría hasta temperatura ambiente. A la mezcla se le adiciona agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía utilizando como medio de elución soluciones de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente. Durante la purificación se aísla junto con la fracción mayoritaria correspondiente al producto de acoplamiento, otras fracciones que contienen dímero de triazoloazina procedente del homoacoplamiento (10-20%), OPPh₃ proveniente de la descomposición del catalizador y, en algunos casos, 3-iodotriazolopiridina de partida.

^{207b} S. G. Telfer, R. Kuroda, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 57

3-Fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (1c)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido fenilborónico (146mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**) (105mg, 0.54mmol, 54%).

Sólido blanco

PM: 195.08

pf: 115-117 °C (acetato de etilo/hexano)

Lit⁷: 113-115 °C (hexano)



Datos espectroscópicos descritos para este producto en el apartado de Síntesis de triazolopiridinas (ver pag. 231).

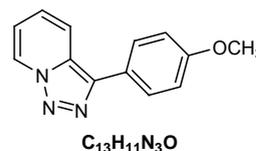
3-(4-Metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184a)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 4-metoxifenilborónico (182mg, 1.2mmol) (20h). Tras la purificación se aisló 3-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184a**) (171mg, 0.76mmol, 76%).

Sólido blanco

PM: 225.09

pf: 132-134 °C (acetato de etilo/hexano)

**HRMS:**

M⁺ encontrada: 225.0855

M⁺ calculada para C₁₃H₁₁N₃O: 225.0902

MS m/z:

225, 197, 182, 154, 127

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹):

3080, 2998, 2947, 2840, 1614, 1544, 1529, 1502, 1442, 1421, 1306, 1246, 1221, 1173, 1109, 1033, 1015, 992, 833, 736, 691, 670, 587, 530, 433

⁷ J. H. Boyer, L. T. Wolford, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 678.

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.66 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.88 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 7.20 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 2H), 6.91 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 3.81 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

159.9 (C), 138.4 (C), 130.5 (C), 128.4 (CH)x2, 125.9 (CH), 125.5 (CH), 124.5 (C), 118.9 (CH), 115.6 (CH), 114.9 (CH)x2, 55.8 (OCH_3)

3-(4-Metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184b)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 4-metilfenilborónico (163mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-(4-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184b**) (130mg, 0.62mmol, 62%).

Sólido blanco

PM: 209.09

pf: 136-138 °C (acetato de etilo/hexano)

Li^{208} : 135-136 °C (acetona)

HRMS:

M^+ encontrada: 209.1007

M^+ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{N}_3$: 209.0953

MS m/z:

209, 181, 167, 152, 140, 84, 61

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3086, 3042, 2940, 2853, 1629, 1531, 1441, 1419, 1367, 1220, 1163, 1111, 1010, 995, 823, 773, 734, 691, 574, 515, 428

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.66 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.25 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.21 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.35 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

138.5 (C), 138.2 (C), 130.7 (C), 130.1 (CH)x2, 129.0 (C), 127.0 (CH)x2, 126.0 (CH), 125.7 (CH), 118.9 (CH), 115.6 (CH), 21.7 (CH_3)

²⁰⁸ S. Mineo, S. Kawamura, K. Nakagawa, *Synthetic Communications*, **1976**, 6, 69

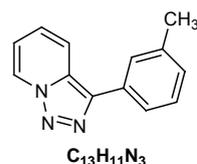
3-(3-Metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184c)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 3-metilfenilborónico (163mg, 1.2mmol) (20h). Tras la purificación se aisló 3-(3-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184c**) (170mg, 0.81mmol, 81%).

Sólido blanco

PM: 209.09

pf: 100-102 °C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 209.0978

M^+ calculada para $C_{13}H_{11}N_3$: 209.0953

MS m/z:

209, 181, 167, 152, 140

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3049, 2908, 1632, 1608, 1527, 1445, 1430, 1357, 1222, 1156, 1129, 1034, 1009, 842, 779, 758, 737, 692, 422

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

8.68 (d, $J=7.1Hz$, 1H), 7.93 (d, $J=9.0Hz$, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66 (d, $J=7.7Hz$, 1H), 7.33 (dd, $J_1=7.7Hz$, $J_2=7.5Hz$, 1H), 7.23 (dd, $J_1=9.0Hz$, $J_2=6.6Hz$, 1H), 7.13 (d, $J=7.5Hz$, 1H), 6.93 (dd, $J_1=7.1Hz$, $J_2=6.6Hz$, 1H), 2.39 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

139.2 (C), 138.5 (C), 131.7 (C), 130.9 (C), 129.3 (CH), 129.1 (CH), 127.8 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 124.1 (CH), 118.9 (CH), 115.7 (CH), 21.9 (CH₃)

3-(2-Metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184d)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 2-metilfenilborónico (163mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-(2-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184d**) (130mg, 0.62mmol, 62%).

Sólido blanco

PM: 209.09

pf: 104-106 °C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 209.0900

M^+ calculada para $C_{13}H_{11}N_3$: 209.0953

MS m/z:

209, 181, 152, 127, 90, 73

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3083, 2956, 1630, 1529, 1484, 1440, 1359, 1221, 1160, 1133, 1013, 997, 776, 744, 724, 692, 582, 429

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

8.69 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.33-7.23 (m, 3H), 7.18 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 2.38 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

138.9 (C), 137.9 (C), 131.9 (C), 131.4 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (C), 128.8 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (CH), 118.8 (CH), 115.6 (CH), 20.9 (CH_3)

3-(4-Bromofenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184e)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 4-bromofenilborónico (241mg, 1.2mmol) (18h). Tras la purificación se aisló 3-(4-bromofenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184e**) (185mg, 0.68mmol, 68%).

Sólido blanco

PM: 272.99

pf: 174-176 °C (acetato de etilo/hexano)

HRMS:

M^+ encontrada: 274.9973 / 272.9903

M^+ calculada para $C_{12}H_8BrN_3$: 274.9981 / 272.9902

MS m/z:

274, 272, 246, 244, 166, 139, 113

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3101, 3045, 1630, 1526, 1441, 1420, 1365, 1225, 1162, 1069, 1034, 993, 826, 736, 686, 574, 510, 425

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

8.69 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.27 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=6.6$ Hz)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

137.3 (C), 132.6 (CH)x2, 130.8 (C), 128.4 (CH)x2, 126.5 (CH), 126.2 (CH), 122.2 (C), 118.6 (CH), 115.8 (CH)

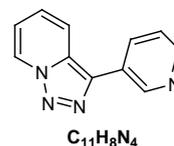
3-(3-Piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184f)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 3-piridilborónico (147mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-(3-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184f**) (90mg, 0.46mmol, 46%).

Sólido blanco

PM: 196.07

pf: 146-148 °C (acetato de etilo/hexano)

HRMS:

M^+ encontrada: 196.0694

M^+ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{N}_4$: 196.0749

MS m/z:

196, 183, 168, 142, 117

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3117, 3044, 1655, 1632, 1573, 1528, 1445, 1403, 1228, 1164, 1127, 1011, 992, 943, 800, 754, 707, 694, 586, 429

RMN ^1H δ (CDCl_3):

9.11 (dd, $J_1=2.2\text{Hz}$, $J_2=0.8\text{Hz}$, 1H), 8.73 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.57 (dd, $J_1=4.8\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H), 8.26 (ddd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=2.2\text{Hz}$, $J_3=1.7\text{Hz}$, 1H), 7.95 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.39 (ddd, $J_1=8.0\text{Hz}$, $J_2=4.8\text{Hz}$, $J_3=0.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.99 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

149.4 (CH), 147.8 (CH), 135.3 (C), 134.4 (CH), 131.1 (C), 128.2 (C), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 124.4 (CH), 118.4 (CH), 116.0 (CH)

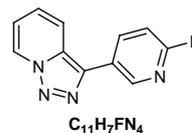
3-(6-Fluoro-3-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184g)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 6-fluor-3-piridilborónico (170mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-(6-fluor-3-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184g**) (130mg, 0.61mmol, 61%).

Sólido blanco

PM: 214.07

pf: 205-207 °C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 214.0656

M^+ calculada para $C_{11}H_7FN_4$: 214.0655

MS m/z:

214, 186, 158, 139, 78

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3094, 3041, 1586, 1535, 1487, 1432, 1382, 1308, 1252, 1229, 1163, 1122, 997, 836, 745, 678

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

8.73 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 8.68 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.39 (ddd, $J_{HF}=7.8$ Hz, $J_1=8.5$ Hz, $J_2=2.4$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.34 (dd, $J_1=9.0$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J_{HF}=3.0$ Hz, $J_1=8.5$ Hz, 1H), 7.03 (dd, $J_1=7.0$ Hz, $J_2=6.6$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

163.1 (C) (d, $J_{CF}=238.6$ Hz), 144.9 (CH) (d, $J_{CF}=14.8$ Hz), 139.5 (CH) (d, $J_{CF}=8.2$ Hz), 134.0 (C), 130.6 (C), 126.6 (CH), 125.9 (C) (d, $J_{CF}=5.0$ Hz), 125.9 (CH), 117.8 (CH), 115.6 (CH), 110.2 (CH) (d, $J_{CF}=37.0$ Hz)

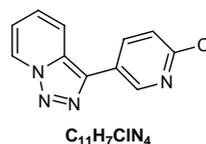
3-(6-Cloro-3-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184h)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 6-cloro-3-piridilborónico (189mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-(6-cloro-3-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184h**) (60mg, 0.26mmol, 26%).

Sólido blanco

PM: 230.04

pf: 196-198°C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 232.0328 / 230.0341

M⁺ calculada para C₁₁H₇ClN₄: 232.0330 / 230.0359

MS m/z:

232, 230, 204, 202, 180, 167, 140, 113, 78, 63

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3111, 3037, 2961, 1632, 1558, 1525, 1473, 1440, 1413, 1371, 1261, 1228, 1162, 1142, 1099, 1025, 801, 761, 743, 694

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.88 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.72 (d, J=7.0Hz, 1H), 8.26 (dd, J₁=8.3Hz, J₂=2.4Hz, 1H), 7.91 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.35 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=6.8Hz, 1H), 7.02 (dd, J₁=7.0Hz, J₂=6.8Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

150.5 (C), 146.8 (CH), 136.6 (CH), 133.7 (C), 131.1 (C), 130.7 (C), 126.8 (CH), 126.0 (CH), 124.8 (CH), 117.8 (CH), 115.7 (CH)

3-(2-Furil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (184i)

Se siguió el procedimiento general con 3-iodotriazolopiridina (**147a**) (245mg, 1mmol), y ácido 2-furilborónico (135mg, 1.2mmol) (26h). Tras la purificación se aisló 3-(2-furil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**184i**) (50mg, 0.27mmol, 27%).

Sólido blanco

PM: 185.06

pf: 74-76 °C (acetato de etilo/hexano)

HRMS:

M⁺ encontrada: 185.0586

M⁺ calculada para C₁₀H₇N₃O: 185.0589

MS m/z:

185, 157, 129, 102, 78, 63

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3486, 3113, 2923, 2851, 1643, 1516, 1440, 1410, 1375, 1233, 1168, 1043, 1019, 741

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.64 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 8.08 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.49 (dd, $J_1=1.7\text{Hz}$, $J_2=0.75\text{Hz}$, 1H), 7.24 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.95 (dd, $J_1=7.0\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 6.92 (dd, $J_1=3.4\text{Hz}$, $J_2=0.75\text{Hz}$, 1H), 6.50 (dd, $J_1=3.4\text{Hz}$, $J_2=1.7\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

147.7 (C), 142.5 (CH), 130.2 (C), 126.0 (CH), 125.6 (CH), 119.6 (CH), 116.1 (CH), 112.0 (CH), 106.8 (CH)

3.2.2. Síntesis de 7-aril-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas.**Reacción de suzuki con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina**PROCEDIMIENTO GENERAL

Una mezcla de 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (1mmol), el correspondiente ácido arilborónico (1.2mmol) y el catalizador $\text{Pd}[\text{P}(\text{Ph})_3]_4$ (4-5%) se disuelve en dioxano (15ml). Posteriormente se adiciona una solución básica de Na_2CO_3 (254mg, 2.4mmol) en agua (3ml). La mezcla se calienta hasta 85°C y se mantiene en agitación controlando la evolución de la reacción por cromatografía de capa fina. Una vez finalizada la reacción se enfría hasta temperatura ambiente. A la mezcla se le adiciona agua y se extrae con diclorometano. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra, se concentra bajo presión reducida y se purifica por cromatografía utilizando como medio de elución soluciones de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente. Durante la purificación se aísla junto con la fracción mayoritaria correspondiente al producto de acoplamiento, OPPh_3 proveniente de la descomposición del catalizador y, en algunos casos, producto de partida. No se observa producto de homoacoplamiento.

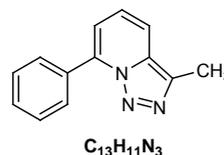
3-Metil-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185a)

Se siguió el procedimiento general con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (212mg, 1mmol), y ácido fenilborónico (146mg, 1.2mmol) (4h). Tras la purificación se aisló 3-metil-7-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185a**) (200mg, 0.96mmol, 96%).

Sólido blanco

PM: 209.09

pf: 113-115 $^\circ\text{C}$ (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 209.0995

M⁺ calculada para C₁₃H₁₁N₃: 209.0953

MS m/z:

209, 180, 166, 155, 139, 77

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3434, 3029, 2925, 1632, 1492, 1440, 1376, 1344, 1250, 1194, 1126, 1044, 791, 765, 734, 701, 677, 572

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.90 (m, 2H), 7.53 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.18 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=6.9Hz, 1H), 6.91 (d, J=6.9Hz, 1H), 2.58 (s, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

138.6 (C), 135.0 (C), 133.1 (C), 132.5 (C), 130.4 (CH), 129.5 (CH)x2, 129.0 (CH)x2, 124.6 (CH), 116.6 (CH), 115.5 (CH), 10.9 (CH₃)

3-Metil-7-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185b)

Se siguió el procedimiento general con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (212mg, 1mmol), y ácido 4-metoxifenilborónico (182mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-metil-7-(4-metoxifenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185b**) (158mg, 0.66mmol, 66%).

Sólido blanco

PM: 239.11

pf: 128-130 °C (acetato de etilo/hexano)

HRMS:

M⁺ encontrada: 239.1134

M⁺ calculada para C₁₄H₁₃N₃O: 239.1059

MS m/z:

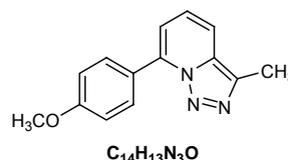
239, 227, 211, 196, 185, 168,

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3066, 2966, 2929, 2844, 1639, 1614, 1503, 1443, 1258, 1188, 1023, 838, 792, 563

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.92 (d, J=9.0Hz, 2H), 7.50 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.17 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=6.9Hz, 1H), 7.00 (d, J=9.0Hz, 2H), 6.89 (d, J=6.9Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)



RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

161.3 (C), 138.5 (C), 134.9 (C), 133.1 (C), 131.0 (CH)x2, 129.0 (C), 125.0 (CH), 124.5 (CH), 115.8 (CH), 114.5 (CH)x2, 55.5 (OCH_3), 10.9 (CH_3)

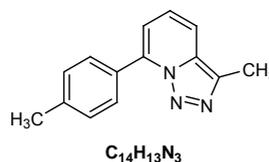
3-Metil-7-(4-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185c)

Se siguió el procedimiento general con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (212mg, 1mmol), y ácido 4-metilfenilborónico (163mg, 1.2mmol) (4h). Tras la purificación se aisló 3-metil-7-(4-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185c**) (170mg, 0.76mmol, 76%).

Sólido blanco

PM: 223.11

pf: 139-141 °C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 223.1108

M^+ calculada para $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_3$: 223.1109

MS m/z:

223, 195, 180, 169, 153, 139, 115, 102, 85

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

2913, 2857, 1630, 1505, 1344, 1203, 1181, 1113, 1043, 826, 780, 737, 543, 480

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.83 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.51 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.27 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.17 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.90 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.37 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

140.6 (C), 138.7 (C), 134.9 (C), 133.0 (C), 129.8 (C), 129.7 (CH)x2, 129.4 (CH) x2, 124.5 (CH), 116.2 (CH), 114.9 (CH), 21.9 (CH_3), 10.9 (CH_3)

3-Metil-7-(3-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185d)

Se siguió el procedimiento general con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (212mg, 1mmol), y ácido 3-metilfenilborónico (163mg, 1.2mmol) (4h). Tras la purificación se aisló 3-metil-7-(3-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185d**) (170mg, 0.81mmol, 80%).

Sólido blanco

PM: 223.11

pf: 106-108 °C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 223.1090

M^+ calculada para $C_{14}H_{13}N_3$: 223.1109

MS m/z:

223, 195, 180, 169, 153, 139, 115, 102, 85

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3084, 2950, 2923, 1630, 1542, 1486, 1438, 1343, 1180, 1045, 921, 780, 733, 701

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.74 (s, 1H), 7.69 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.36 (dd, $J_1=7.8$ Hz, $J_2=7.5$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=6.9$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J=6.9$ Hz, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.38 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

138.8 (C), 138.7 (C), 134.9 (C), 133.0 (C), 132.6 (C), 131.2 (CH), 130.1 (CH), 128.9 (CH), 126.6 (CH), 124.4 (CH), 116.4 (CH), 115.3 (CH), 21.9 (CH₃), 10.9 (CH₃)

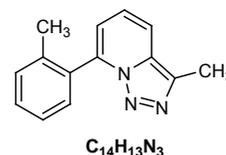
3-Metil-7-(2-metilfenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185e)

Se siguió el procedimiento general con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (212mg, 1mmol), y ácido 2-metilfenilborónico (163mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-metil-7-(2-metilfenil)[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185e**) (134mg, 0.60mmol, 60%).

Sólido blanco

PM: 223.11

pf: 104-106 (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 223.1137

M^+ calculada para $C_{14}H_{13}N_3$: 223.1109

MS m/z:

223, 195, 180, 169, 153, 139, 115, 102, 85

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3062, 2957, 2924, 1630, 1487, 1441, 1377, 1299, 1191, 1135, 1037, 790, 762, 726, 584

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.57 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.39-7.23 (m, 4H), 7.18 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H), 2.06 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

138.6 (C), 138.1 (C), 135.1 (C), 132.8 (C), 132.4 (C), 130.9 (CH), 130.4 (CH), 130.4 (CH), 126.4 (CH), 124.1 (CH), 116.7 (CH), 116.1 (CH), 20.1 (CH_3), 11.0 (CH_3)

3-Metil-7-(4-bromofenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185f)

Se siguió el procedimiento general con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (212mg, 1mmol), y ácido 4-bromofenilborónico (241mg, 1.2mmol) (4h). Tras la purificación se aisló 3-metil-7-(4-bromofenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185f**) (200mg, 0.70mmol, 70%).

Sólido blanco

PM: 287.00

pf: 149-151°C (acetato de etilo/hexano)

HRMS:

M^+ encontrada: 289.0132 / 287.0121

M^+ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{BrN}_3$: 289.0038 / 287.0058

MS m/z:

289, 287, 261, 260, 259, 259, 234, 232, 180, 154, 127, 90, 77

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3093, 3063, 2920, 1632, 1489, 1383, 1345, 1201, 1080, 1010, 820, 777, 733, 577, 471

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.84 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.60 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 7.55 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 6.92 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.59 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

137.5 (C), 135.2 (C), 133.0 (C), 132.2 (CH)x2, 131.4 (C), 131.0 (CH)x2, 124.7 (C), 124.4 (CH), 117.0 (CH), 115.3 (CH), 10.9 (CH_3)

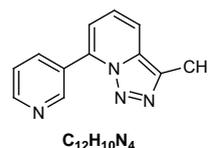
3-Metil-7-(3-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185g)

Se siguió el procedimiento general con 7-bromo-3-metiltriazolopiridina (**66b**) (212mg, 1mmol), y ácido 3-piridilborónico (147mg, 1.2mmol) (24h). Tras la purificación se aisló 3-metil-7-(3-piridil)[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185g**) (109mg, 0.52mmol, 52%).

Sólido blanco

PM: 210.09

pf: 114-116°C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 210.0912

M⁺ calculada para C₁₂H₁₀N₄: 210.0950

MS m/z:

210, 198, 182, 156

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹):

3434, 3059, 2925, 1632, 1586, 1477, 1439, 1423, 1389, 1345, 1304, 1202, 1134, 1083, 1024, 902, 781, 732, 704, 617, 579

RMN ¹H δ (CDCl₃):

9.02 (dd, J₁=2.1Hz, J₂=0.8Hz, 1H), 8.67 (dd, J₁=4.8Hz, J₂=1.8Hz, 1H), 8.47 (ddd, J₁=8.1Hz, J₂=2.1Hz, J₃=1.8Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.43 (ddd, J₁=8.1Hz, J₂=4.8Hz, J₃=0.8Hz, 1H), 7.23 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=6.9Hz, 1H), 7.00 (d, J=6.9Hz, 1H), 2.61 (s, 3H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

151.3 (CH), 149.8 (CH), 137.1 (CH), 135.5 (C), 135.4 (C), 133.0 (C), 128.8 (C), 124.4 (CH), 123.6 (CH), 117.6 (CH), 115.7 (CH), 10.9 (CH₃)

4. SÍNTESIS DE ARILTRIAZOLOPIRIDINAS A PARTIR DE DERIVADOS BORÓNICOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

4.1. SÍNTESIS DE DERIVADOS 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS

SÍNTESIS DE ÁCIDOS BORÓNICOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de la correspondiente triazolopiridina (1eq) en tolueno seco, enfriada a -40°C (baño de acetona/nieve carbónica) y en atmósfera de nitrógeno, se le adiciona *n*-BuLi 2.5M en hexano (1.2eq) gota a gota y se deja en agitación manteniendo la temperatura durante 4h. La solución adquiere una coloración rojo intenso característica. Pasado este tiempo se adiciona una solución de triisopropil borato (1.2eq) en tolueno seco dejando reaccionar a la misma temperatura durante 2h, y posteriormente se lleva a temperatura ambiente manteniendo la agitación toda la noche. La mezcla se hidroliza adicionando lentamente una solución acuosa de NaOH al 5%. Las fases acuosas resultantes se recogen y se acidifican con HCl concentrado gota a gota hasta pH=5, manteniendo la mezcla a una temperatura inferior a 5°C. La extracción con acetato de etilo, el secado, la evaporación de la fracción orgánica y el lavado con éter da como resultado la obtención de los ácidos borónicos correspondientes.

Ácido 7-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridilborónico (186a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1a**) (1.0g, 8.4mmol) en tolueno (35mL). *n*-BuLi 2.5M (10.3mmol). Triisopropil borato (10.3mmol) en tolueno (30mL). NaOH al 5% (50mL). HCl hasta pH=5. Extracción con acetato de etilo, secado, evaporación y lavado con éter. Obtención de ácido 7-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridilborónico (**186a**) (900mg, 5.5mmol, 66%).

Sólido amarillo

PM: 163.06

pf: >300 °C



ESI (m/z):M⁺ encontrada: 163M⁺ calculada para C₆H₆BN₃O₂: 163MS m/z:

163, 145, 135

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3201, 1352, 822, 756

RMN ¹H δ (D₂O/NaOH):7.90 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.17 (dd, J₁=8.7Hz, J₂=6.7Hz, 1H),

6.98 (d, J=6.7Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (D₂O/NaOH):

130.00 (C), 126.79 (CH), 124.96 (CH), 119.00 (C), 118.23 (CH), 115.32 (CH)

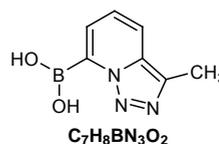
Ácido 7-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)borónico (186b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (1.0g, 7.5mmol) en tolueno (30mL). *n*-BuLi 2.5M (9.2mmol). Triisopropil borato (9.2mmol) en tolueno (30mL). NaOH al 5% (35mL). HCl hasta pH=5. Extracción con acetato de etilo, secado, evaporación y lavado con éter. Obtención de ácido 7-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)borónico (**186b**) (450mg, 2.5mmol, 40%).

Sólido amarillo

PM: 177.07

pf: >300 °C

ESI (m/z):M⁺ encontrada: 177M⁺ calculada para C₇H₈BN₃O₂: 177MS m/z:

177, 159, 149, 131

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3423, 1316, 868, 772

RMN ^1H δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOH}$):

7.59 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.28 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ ($\text{D}_2\text{O}/\text{NaOH}$):

133.80 (CH), 132.08 (C), 125.52 (CH), 118.09 (CH), 117.00 (C), 114.81 (CH), 9.49 (CH_3)

Ácido 7-[3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil]borónico (186d)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo [1,5-a]piridina (**1d**) (1.0g, 5.1mmol) en tolueno (30mL). *n*-BuLi 2.5M (6.3mmol). Triisopropil borato (6.3mmol) en tolueno (30mL). NaOH al 5% (100mL). HCl hasta pH=5. Extracción con acetato de etilo, secado, evaporación y lavado con éter. Obtención de ácido 7-[3-(2-piridil)-[1,2,3] triazolo[1,5-a]piridil]borónico (**186d**) (950mg, 4.0mmol, 78%).

Sólido amarillo

PM: 240.08

pf: >300 °C



ESI (m/z):

M^+ encontrada: 240

M^+ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{BN}_4\text{O}_2$: 240

MS m/z:

240, 212, 194

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3368, 1316, 830, 753

RMN ^1H δ (CD_3COCD_3):

8.75 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.82 (dd, $J_1=8.1\text{Hz}$, $J_2=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.66 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.52 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H), 7.23 (dd, $J_1=7.7\text{Hz}$, $J_2=4.8\text{Hz}$, 1H)

SÍNTESIS DE ÉSTERES BORÓNICOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de la correspondiente triazolopiridina (1eq) en tolueno seco, enfriada a -40°C (baño de acetona/nieve carbónica) y en atmósfera de nitrógeno, se le adiciona *n*-BuLi 2.5M en hexano (1.2eq) gota a gota y se deja en agitación manteniendo la temperatura durante 4h. La solución adquiere una coloración rojo intenso característica. Pasado este tiempo se adiciona una solución de triisopropil borato (1.2eq) en tolueno seco dejando reaccionar a la misma temperatura durante 2h, y posteriormente se lleva hasta 0-5°C (baño agua/hielo). Se adiciona una solución de pinacol anhidro (1.3eq) en tolueno seco y pasados 5min se añade ácido acético glacial (1.1eq) dejando en agitación toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla se extrae con una solución acuosa de NaOH al 5%. Las fases acuosas resultantes se recogen y se acidifican adicionando HCl concentrado gota a gota hasta pH=5, manteniendo la mezcla a una temperatura inferior a 5°C. La extracción con diclorometano, la evaporación de la fracción orgánica y el lavado con éter/hexano da como resultado la obtención de los correspondientes dioxaborolanos.

2-(7-[1,2,3]Triazolo[1,5-*a*]piridil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (187a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1a**) (0.9g, 7.5mmol) en tolueno (35mL). *n*-BuLi 2.5M (9.2mmol). Triisopropil borato (9.2mmol) en tolueno (25mL). Pinacol (9.7mmol) en tolueno (20mL). Ácido acético glacial (0.5g) en tolueno (10mL). NaOH al 5% (100mL). HCl hasta pH=5. Extracción con diclorometano, secado, evaporación y lavado con éter. Obtención de 2-(7-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**187a**) (1.2g, 4.9mmol, 65%).

Sólido amarillo

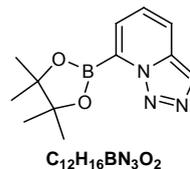
PM: 245.13

pf: 72-74 °C (acetato de etilo/hexano)

HRMS:

M⁺ encontrada: 245.1340

M⁺ calculada para C₁₂H₁₆BN₃O₂: 245.1335



MS m/z:

245, 217, 216, 118

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

477, 1366, 1150, 979, 758

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.04 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.13 (dd, J₁=8.9Hz, J₂=6.6Hz, 1H), 7.43 (d, J=6.6Hz, 1H), 1.38 (s, 12H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

134.00 (C), 126.17 (CH), 125.84 (CH), 124.37 (CH), 120.92 (CH), 110.00 (C), 85.70 (C)x2, 24.20 (CH₃)x4

**2-(3-Metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-
4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (187b)**

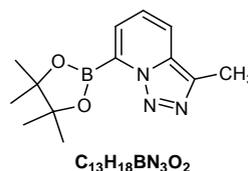
Método1: Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (1.0g, 7.5mmol) en tolueno (35mL). *n*-BuLi 2.5M (9.2mmol). Triisopropil borato (9.2mmol) en tolueno (25mL). Pinacol (9.7mmol) en tolueno (20mL). Ácido acético glacial (0.5g) en tolueno (10mL). NaOH al 5% (100mL). HCl hasta pH=5. Extracción diclorometano, secado, evaporación y lavado con éter. Obtención de 2-(3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**187b**) (1.1g, 4.2mmol, 55%).

Método 2: A una solución del ácido borónico (**186b**) (0.6g, 3.4mmol) se le adicionó MgSO₄ anhidro (3.4g). Posteriormente se adicionó pinacol (0.5g, 4.2mmol) disuelto en una pequeña cantidad de diclorometano. Se dejó en agitación a temperatura ambiente. A las 24h se paró la agitación, se filtró la mezcla sobre vacío para eliminar el sulfato, y se procedió al tratamiento del filtrado, secado, evaporación y lavado con éter, obteniendo 2-(3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-4,4,5,5-tetrametil [1,3,2]dioxaborolano (**187b**) (0.7g, 2.7mmol, 85%).

Sólido amarillo

PM: 259.15

pf: 77-79 °C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:M⁺ encontrada: 259.1243M⁺ calculada para C₁₃H₁₈BN₃O₂: 259.1492MS m/z:

259, 231, 216, 188, 172, 149, 132

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3410, 1329, 1134, 978, 738

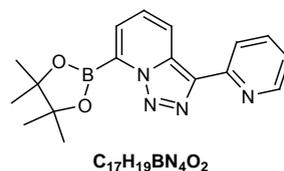
RMN ¹H δ (CDCl₃):7.60 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.05 (dd, J₁=8.9Hz, J₂=6.6Hz, 1H), 7.40 (d, J=6.6Hz, 1H), 1.37 (s, 12H)RMN ¹³C δ (CDCl₃):133.57 (C), 131.02 (C), 125.08 (CH), 124.84 (CH), 123.04 (CH), 120.52 (CH), 84.51 (C)x2, 24.64 (CH₃)x4, 9.96 (CH₃)**2-[3-(2-Piridil)-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil]-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (187d)**

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo [1,5-a]piridina (**1d**) (0.5g, 2.6mmol) en tolueno (15mL). *n*-BuLi 2.5M (3.2mmol). Triisopropil borato (3.2mmol) en tolueno (10mL). Pinacol (3.4mmol) en tolueno (10mL). Ácido acético glacial (0.2g) en tolueno (5mL). NaOH al 5% (50mL). HCl hasta pH=5. Extracción diclorometano, secado, evaporación y lavado con éter. Obtención de 2-[3-(2-piridil)-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil]-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**187d**) (0.3g, 0.9mmol, 31%).

Sólido amarillo

PM: 322.16

pf: 185-187 °C (acetato de etilo/hexano)

HRMS:M⁺ encontrada: 322.1602M⁺ calculada para C₁₇H₁₉BN₃O₂: 322.1601MS m/z:

322, 295, 195, 168

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3468, 1378, 1179, 846, 739

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.76 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 8.59 (d, $J=4.9\text{Hz}$, 1H), 8.32 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.72 (t, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.46 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.26 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H), 7.14 (dd, $J_1=7.5\text{Hz}$, $J_2=4.9\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

153.00 (C), 149.44 (C), 137.09 (CH), 132.23 (C), 127.00 (C), 126.18 (CH), 125.65 (CH), 124.13 (CH), 122.27 (CH), 121.12 (CH), 96.94 (C), 85.69 (C) $\times 2$, 23.45 (CH_3) $\times 4$

*SÍNTESIS DEL DIOXOAZABOROCANO DE TRIAZOLOPIRIDINA***2-(3-Metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-
1,3,6-dioxazaborocano (188b)**

A una mezcla de ácido 7-(3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)borónico (**186b**) (516mg, 2.9mmol) y MgSO_4 (ca 1g por mmol) en diclorometano seco (50mL) se le adicionó lentamente N-metildietanolamina (365mg, 3.1mmol) disuelta en diclorometano. Se dejó reaccionar bajo agitación a temperatura ambiente durante 48h. Pasado este tiempo se realizó la filtración a vacío de la mezcla. El filtrado se secó con MgSO_4 anhidro y se concentró a sequedad obteniendo un aceite amarillo. El aceite se trató con acetato de etilo/éter dando como resultado un precipitado amarillo recogido por filtración obteniendo un producto sólido amarillo correspondiente a 2-(3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-1,3,6-dioxazaborocano (**188b**) prácticamente puro (655mg, 2.5mmol, 87%).

Sólido amarillo

PM: 260.14

pf: 130-132 °C (acetato de etilo/ciclohexano)

HRMS:

M^+ encontrada: 260.0804

M^+ calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{BN}_4\text{O}_2$: 260.1441

MS m/z:

260, 259, 232, 231, 217, 216, 132, 128, 127, 104

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.51 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 7.36 (d, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 7.12 (dd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=6.3\text{Hz}$, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.70 (s, 3H), 2.59 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

133.1 (C), 131.9 (C), 123.6 (CH), 121.3 (CH), 116.5 (CH), 62.6 (CH_2) $\times 2$, 61.2 (CH_2) $\times 2$, 44.4 (CH_3), 10.4 (CH_3)

4.2. REACCIONES DE ACOPLAMIENTO DE TIPO SUZUKI CON DERIVADOS 7-TRIAZOLOPIRIDILBORÓNICOS

PROCEDIMIENTO GENERAL

Se prepara una mezcla del derivado borónico de 3-metiltriazolopiridina (mg, mmol), catalizador $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (mg, %) y el correctivo correspondiente (mmol), en el disolvente apropiado (mL). Posteriormente se añade una base (g, mmol) disuelta en agua (mL) y la mezcla se calienta ($^\circ\text{C}$) con agitación vigorosa (h). El avance de la reacción se controla por cromatografía de capa fina. Una vez desaparecida la señal del producto de partida se enfría la mezcla hasta temperatura ambiente. Se adiciona agua (mL), y se extrae con un disolvente orgánico. La fase orgánica se seca (Na_2SO_4), se filtra, y se concentra a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatotrón o columna de sílice utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente.

Nota: Se recogen los ensayos que condujeron a la obtención y aislamiento de producto de acoplamiento con mejores rendimientos, todos ellos a partir de los ésteres borónicos de 3-metiltriazolopiridina (187b).

7-(4-Metoxifenil)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185b)

Se mezcló 2-(3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**187b**) (100mg, 0.4mmol), $\text{Pd}[\text{PPh}_3]_4$ (33mg, 7%), 4-iodoanisol como correctivo (0.32mmol) y DMF como disolvente (7mL). Se adicionó la base K_3PO_4 (103mg, 0.48mmol) disuelta en agua (7mL). Se tuvo en calentamiento a 70°C durante 16h. Pasado este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó agua (5mL). Extracción con acetato de etilo. Purificación por cromatotrón aislando los siguientes productos: óxido de trifenilfosfina (17mg), 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (37mg, 70%), y el producto acoplado 7-(4-metoxifenil)-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185b**) (19mg, 0.08mmol, 20%).

Sólido blanco

PM: 239.11

pf: 134-136 °C (acetato de etilo/ciclohexano)



Datos analíticos y espectroscópicos descritos para este producto en el apartado de Síntesis de 7-aril-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas (ver pág. 255).

7-(4-Piridil)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185h)

Se mezcló 2-(3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2]dioxaborolano (**187b**) (205mg, 0.8mmol), Pd[PPh₃]₄ (40mg, 7%), 4-iodopiridina como correactivo (0.7mmol) y dioxano como disolvente (25mL). Se adicionó la base Ba(OH)₂·H₂O (224mg, 0.71mmol) disuelta en agua (5mL). Se tuvo en calentamiento a 90°C durante 20h. Pasado este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó agua (5mL). Extracción con diclorometano. Purificación por columna aislando los siguientes productos: 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (58mg, 55%), y el producto acoplado 7-(4-piridil)-3-metil [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185h**) (30mg, 0.14mmol, 18%).

Sólido blanco

PM: 210.09

pf: 132-134 °C (acetato de etilo/ciclohexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 210.0941

M⁺ calculada para C₁₂H₁₀N₄: 210.0905

MS m/z:

210, 182, 181, 155, 78

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹):

1606, 1572, 1553, 1424, 1401, 783

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.82 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.99 (d, J=5.6Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.31 (dd, J₁=8.8Hz, J₂= 6.8Hz, 1H), 7.14 (d, J=6.8Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

150.4 (CH)x2, 139.5 (C), 135.4 (C), 135.2 (C), 132.6 (C), 123.8 (CH), 123.0 (CH)x2, 117.9 (CH), 115.9 (CH), 10.5 (CH₃)

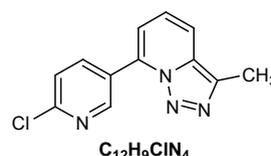
7-(2-Cloro-5-piridil)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185i)

Se mezcló 2-(3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolano (**187b**) (315mg, 1.2mmol), Pd[PPh₃]₄ (60mg, 4%), 2-cloro-5-iodopiridina como correactivo (1.3mmol) y dioxano como disolvente (40mL). Se adicionó la base Ba(OH)₂·H₂O (400mg, 1.27mmol) disuelta en agua (8mL). Se tuvo en calentamiento a 90°C durante 24h. Pasado este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó agua (5mL). Extracción con diclorometano. Purificación por columna aislando los siguientes productos: 3-metil[1,2,3] triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (100mg, 62%), y el producto acoplado 7-(2-cloro-5-piridil)-3-metil [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185i**) (30mg, 0.12mmol, 10%).

Sólido blanco

PM: 244.05

pf: 178-180 °C (acetato de etilo/ciclohexano)

HRMS:

M⁺ encontrada: 244.0337

M⁺ calculada para C₁₂H₉ClN₄: 244.0516

MS m/z:

246, 244, 218, 217, 216, 215, 191, 189, 78

IR (KBr) v_{max} (cm⁻¹):

1633, 1588, 1556, 1112, 783

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.88 (d, J=2.3Hz, 1H), 8.55 (dd, J₁=8.4Hz, J₂=2.3Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.30 (dd, J₁=8.8Hz, J₂=6.8Hz, 1H), 7.07 (d, J=6.8Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

152.6 (C), 149.3 (CH), 139.3 (CH), 135.3 (C), 133.8 (C), 132.5 (C), 127.2 (C), 124.0 (CH), 123.9 (CH), 117.6 (CH), 115.3 (CH), 10.5 (CH₃)

7-(2-Fluor-5-piridil)-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (185j)

Se mezcló 2-(3-metil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridil)-4,4,5,5-tetrametil[1,3,2] dioxaborolano (**187b**) (400mg, 1.54mmol), Pd[PPh₃]₄ (80mg, 5%), 5-bromo-2-fluopiridina como correactivo (1.4mmol) y dioxano como disolvente (20mL). Se adicionó la base Ba(OH)₂·H₂O (880mg, 2.80mmol) disuelta en agua (4mL). Se tuvo en calentamiento a

60°C durante 72h. Pasado este tiempo se enfrió a temperatura ambiente y se adicionó agua (5mL). Extracción con diclorometano. Purificación por columna aislando los siguientes productos: 3-metil[1,2,3] triazol[1,5-a]piridina (**1b**) (143mg, 70%), y el producto acoplado 7-(2-fluor-5-piridil)-3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**185j**) (53mg, 0.23mmol, 15%).

Sólido blanco

PM: 228.08

pf: 206-208 °C (acetato de etilo/ciclohexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 228.0596

M^+ calculada para $C_{12}H_9FN_4$: 228.0811

MS m/z:

228, 200, 199, 173

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

1635, 1598, 1486, 1257, 793

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

8.72 (d, $J=2.5$ Hz, 1H), 8.67 (ddd, $J_{HF}=9.0$ Hz, $J_1=8.6$ Hz, $J_2=2.5$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.30 (dd, $J_1=8.9$ Hz, $J_2=6.8$ Hz, 1H), 7.14 (dd, $J_{HF}=2.8$ Hz, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

164.0 (C) (d, $^1J_{CF}=241.9$ Hz), 147.9 (CH) (d, $^3J_{CF}=15.0$ Hz), 142.1 (CH) (d, $^5J_{CF}=8.3$ Hz), 135.3 (C), 133.9 (C), 132.6 (C), 126.5 (C) (d, $^4J_{CF}=4.9$ Hz), 123.9 (CH), 117.4 (CH), 115.2 (CH), 109.5 (CH) (d, $^2J_{CF}=37.9$ Hz), 10.5 (CH_3)

4.3. INTENTOS DE SÍNTESIS DE DERIVADOS BORÓNICOS DE TRIAZOLOPIRIDINAS EN POSICIONES DISTINTAS A C7

4.3.1. Por litiación en la posición C3

*Ensayo de litiación de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) con exceso de *n*-BuLi*

A una solución de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (238mg, 2.0mmol) en tolueno anhidro (5mL), a -40°C, se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (4eq). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. Se dejó en agitación durante 4h. Pasado este tiempo se

adicionó D₂O (0.4mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo oleoso (252mg). El estudio del espectro de RMN ¹H del crudo reveló la presencia de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina deuterada (**44a**) solo en la posición C7 (>90%).

4.3.2. Por protección de la posición C7

Síntesis de 7-(trimetilsilil)[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (206a)

A una solución de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (1.2g, 10.0mmol) en tolueno anhidro (35mL), a -40°C, se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (1.2eq). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. Se dejó en agitación durante 4h. Pasado este tiempo se adicionó ClSiMe₃ (1.2eq) y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo (1.6g) que se purificó por columna de sílice utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. Entre las fracciones separadas se aisló el producto 7-(trimetilsilil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**206a**) (700mg, 3.7mmol, 37%) y se recuperó una parte de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) de partida (350mg, 2.9mmol, 29%). El resto de fracciones correspondieron a trazas de subproductos de escasa importancia.

Ensayo de litación de 7-(trimetilsilil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (206a)

A una solución de 7-(trimetilsilil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**206a**) (96mg, 0.5mmol) en THF anhidro (5mL), a -78°C, se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (1.5eq). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. Se dejó en agitación durante 4h. Pasado este tiempo se adicionó D₂O (0.1mL) y se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo oleoso (80mg). El estudio del espectro de RMN ¹H del crudo reveló la presencia mayoritaria de una mezcla de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) y [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina deuterada (**44a**) en la posición C7 en una relación (1:2). También se observó una pequeña traza de (**206a**) (<0.1%).

4.3.3. Por metalación *orto*-dirigida

Síntesis de 7-cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (168b)

La síntesis de este compuesto ha sido descrita anteriormente en el apartado de Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en la posición C7 (ver pág. 241), y se produce con un rendimiento del 15%.

Ensayo de litiación de 7-cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo [1,5-a]piridina (168b)

Se preparó una solución de LTMP (1.2eq) en THF anhidro (5mL), a -30°C. Se puso en agitación y se descendió la temperatura hasta -78°C. A los 30min se adicionó 7-cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**168b**) (168mg, 1.0mmol) disuelto en THF (5mL) y se dejó en agitación a la misma temperatura. No se observó aparición de coloración rojo intenso. Pasadas 3h se realizó un control de RMN ¹H a una alícuota hidrolizada con D₂O y extraída con diclorometano. El estudio del espectro de RMN ¹H del control reveló la presencia únicamente de 7-cloro-3-metil-[1,2,3]triazolo [1,5-a]piridina de partida (**168b**).

4.3.4. Por intercambio halógeno-metal en 5- y 6-bromotriazolopiridinas

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución del correspondiente derivado de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (0.5mmol) en tolueno anhidro (10mL), a -40°C, se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (1.2eq). La mezcla adquirió coloración rojo intenso en todos los casos. Se dejó en agitación durante 4h. Se realizaron controles de RMN ¹H a alícuotas hidrolizadas con D₂O y extraídas con diclorometano a diferentes tiempos para evaluar el proceso de litiación.

Las tablas con los resultados correspondientes a estos ensayos han sido tratados en el apartado de Resultados y Discusión (ver pág. 148,149).

5. DESPROTONACIÓN DE SISTEMAS AROMÁTICOS POR COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS TIPO “ATE”.

5.1. DESPROTONACIÓN POR COMPLEJOS DE MAGNESIO TIPO “ATE”

Nota: Incluimos la información referente la parte experimental de reacciones de desprotonación por complejos de magnesio tipo “ate” y su reactividad frente a electrófilos de series de compuestos aromáticos que fue la parte del proyecto desarrollada por mi persona. Los datos relativos a las reacciones de acoplamiento no están incluidos pero se encuentran recogidos en la publicación conjunta.

5.1.1. Desprotonación via magnesiatos de litio (i).

Serie compuestos aromáticos fluorados

5.1.1.1. Magnesiatos de 3-fluoropiridina. Reacción con electrófilos

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de $MgBr_2$ (2.0mmol) en THF (4mL) a $-10^\circ C$ se le adiciona, en agitación, $nBuLi$ 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después, se adiciona 3-fluoropiridina (**205**) (6.0mmol) a $-30^\circ C$. Después de 2h en agitación a $-10^\circ C$, se adiciona el correspondiente electrófilo (6.0mmol) dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidroliza por la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1mL). Se extrae con diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna cromatográfica.

Nota: El $MgBr_2$ se preparó en cada ensayo por calentamiento de Mg (escamas) y 1,2-dibromoetano en atmósfera inerte, a reflujo durante 1h utilizando THF como disolvente.

3-Fluoro-4-iodopiridina (**217a**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-fluoropiridina (**214**) (0.52mL) y utilizando una solución de I_2 como electrófilo (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na_2SO_3 , para la eliminación del exceso de iodo). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de

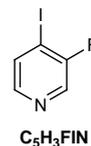
elución diclorometano, aislando en una de las fracciones el producto 3-fluoro-4-iodopiridina (**217a**) (0.9g, 3.8mmol, 64%).

Sólido

PM: 222.93

pf: 89-91 °C

Lit¹⁴⁹: 80-81 °C



*Datos espectroscópicos descritos por Quéguiner y colaboradores.*²⁰⁹

3-Fluoropiridin-4-il-(4-metoxifenil)metanol (**217b**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-fluoropiridina (**214**) (0.52mL) y utilizando 4-anisaldehído como electrófilo (0.73mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones un sólido amarillo correspondiente al producto 3-fluoropiridin-4-il-(4-metoxifenil)metanol (**217b**) puro (0.7g, 3.0mmol, 50%).

Sólido amarillo

PM: 233.09

pf: 144-146 °C (ciclohexano/acetato de etilo)

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

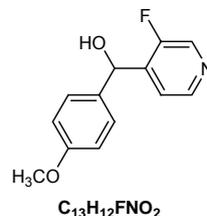
3138, 3006, 2838, 1611, 1510, 1260, 1067, 1032, 803

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.44 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.63 (t, J=5.7Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.3Hz, 2H), 6.88 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.07 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.37 (s, 1H)

RMN ¹³C δ (DMSO-*d*₆):

159.0 (s), 156.5 (d, J=253Hz), 146.4 (s), 141.4 (s), 137.6 (d, J=20Hz), 135.3 (s), 128.1 (s), 122.3 (d, J=32Hz), 114.1 (s), 67.6 (s), 55.3 (s)



¹⁴⁹ G. W. Gribble, M. G. Saulnier, *Tetrahedron Letters*, **1980**, 21(43), 4137

²⁰⁹ P. Rocca, F. Marsais, A. Godard, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 49.

(3-Fluoropiridin-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol (217c)

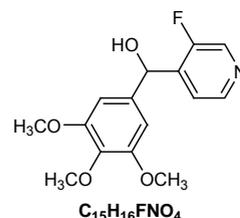
Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-fluoropiridina (**214**) (0.52mL) y utilizando 3,4,5-trimetoxibenzaldehído como electrófilo (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones un aceite amarillo correspondiente al producto (3-fluoropiridin-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol (**217c**) puro (0.7g, 3.0mmol, 55%).

La adición de TMEDA en un segundo ensayo incrementó el rendimiento de la reacción hasta el 74%, mientras que la metalación tradicional por nBuLi a -78°C funcionó con un 60% de rendimiento.

Sólido blanco

PM: 293.11

pf: 124-125 °C (ciclohexano/acetato de etilo)



IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3181, 2838, 1590, 1509, 1494, 1464, 1419, 1322, 1233, 1230, 1068, 1010, 810

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.37 (d, J=4.9Hz, 1H), 8.32 (d, J=1.5Hz, 1H), 7.58 (t, J=5.6Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 6.03 (s, 1H), 3.81 (s, 9H), 2.16 (s, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

156.4 (d, J=256Hz), 153.2 (s, 2C), 145.7 (d, J=5Hz), 140.0 (d, J=11Hz), 137.4 (d, J=25Hz), 137.3 (s), 137.2 (s), 121.4 (d, J=1.5Hz), 103.1 (s, 2C), 68.7 (d, J=1.4Hz), 60.7 (s), 55.9 (s, 2C)

5.1.1.2. Magnesiatos de 3-difluorobenceno. Reacción con electrófilos

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de MgBr₂ (2.0mmol) en THF (4mL) a -10°C se le adiciona nBuLi 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después, 1,3-difluorobenceno (**219**) (6.0mmol) a -30°C. Después de 2h en agitación a -10°C, se adiciona el correspondiente electrófilo (6.0mmol) dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidroliza con la adición de una solución saturada de NH₄Cl (1mL). Se extrae con

diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna cromatográfica.

1,3-Difluoro-2-iodobenceno (220a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 1,3-difluorobenceno (**219**) (0.60mL) y utilizando una solución de I₂ como electrófilo (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na₂SO₃, para la eliminación del exceso de iodo). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución diclorometano, aislando en una de las fracciones el producto 1,3-difluoro-2-iodobenceno (**220a**) (1.1g, 4.4mmol, 73%).

Aceite incoloro

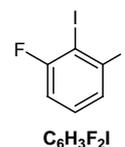
PM: 239.92

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

2956, 2927, 2857, 1626, 1591, 1463, 1431, 1284, 1235, 990, 777, 691, 561

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

64.1 (C), 130.5 (CH), 111.9 (CH)x2, 71.0 (C)



*Datos físicos y espectroscópicos descritos por Roe y colaboradores.*¹⁷⁴

(2,6-Difluorofenil)(3,4,5-trimetoxifenil)metanol (220b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 1,3-difluorobenceno (**219**) (0.60mL) y utilizando como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones un producto sólido correspondiente a (2,6-difluorofenil)(3,4,5-trimetoxifenil) metanol (**220b**) (1.4g, 4.4mmol, 74%).

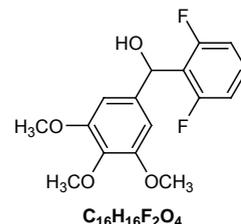
La litiación con TMEDA en un segundo ensayo incrementó el rendimiento de la reacción hasta el 86%, mientras que la metalación con nBuLi a -78°C funcionó con un 81% de rendimiento.

¹⁷⁴ A. M. Roe, M. A. Burton, G. L. Willey, M. W. Baines, A. C. Rasmussen, *J. Med. Chem.*, **1968**, 11, 814.

Sólido blanco

PM: 310.10

pf: 94-95 °C (ciclohexano / acetato de etilo)



IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3420, 2975, 2940, 2845, 1623, 1595, 1504, 1471, 1414, 1332,
1233, 1126, 1075, 992, 818, 793, 780

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.26 (m, 1H), 6.91 (t, J=8.1Hz, 2H), 6.63 (s, 2H), 6.16 (d, J=8.3Hz, 1H), 3.82 (s, 9H),
2.86 (d, J=8.3Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

160.3 (dd, J₁=250Hz, J₂=9Hz, 2C), 152.7 (s, 2C), 137.8 (s), 136.6 (s), 129.1 (t, J=11Hz),
119.1 (t, J=16Hz), 111.5 (m, 2C), 102.3 (s, 2C), 66.8 (s), 60.3 (s), 55.6 (s, 2C)

5.1.2. Desprotonación via magnesiatos de litio (i).

Serie tiofeno y derivados

5.1.2.1. Magnesiatos de tiofeno y derivados. Reacción con electrófilos

DESPROTONACIÓN CON *Bu₃MgLi*

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de MgBr₂ (2.0mmol) en THF (4mL) a -10°C se le adiciona *n*BuLi 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después, el tiofeno correspondiente (6.0mmol). Después de 2h en agitación a temperatura ambiente, se adiciona el electrófilo correspondiente (6.0mmol) dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidroliza con la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1mL). Se extrae con diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna cromatográfica.

2-Iodotiofeno (222a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de tiofeno (**221**) (0.48mL) y utilizando como electrófilo una solución de I₂ (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na₂SO₃, para la eliminación del exceso de

iodo), obteniendo un aceite amarillo correspondiente al producto 2-iodotiofeno (**222a**) prácticamente puro (1.1g, 5.3mmol, 90%).

Aceite amarillo

PM: 209.90



C_4H_3IS

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

136.9 (CH), 132.5 (CH), 128.8 (CH), 74.3 (C)

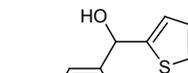
Datos físicos y espectroscópicos descritos en las bases de datos de compuestos comerciales.

4-Metoxifenil-2-tienilmetanol (**222b**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de tiofeno (**221**) (0.48mL) y utilizando como electrófilo 4-anisaldehído (0.73mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución diclorometano/acetato de etilo (90:10), aislando en una de las fracciones un aceite amarillo correspondiente al producto 4-metoxifenil-2-tienilmetanol (**222b**) puro (0.8g, 3.6mmol, 60%).

Aceite amarillo

PM: 220.29



$C_{12}H_{12}O_2S$

Análisis Elemental:

Encontrado: C, 65.81%; H, 5.87%; S, 14.26%

Calculado para $C_{12}H_{12}O_2S$: C, 65.43%; H, 5.49%; S, 14.56%

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3429, 2836, 1610, 1511, 1248, 1174, 1033, 834, 704, 579

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.36 (d, $J=6.8Hz$, 2H), 7.25 (dd, $J_1=3.8Hz$, $J_2=1.1Hz$, 1H), 6.91 (m, 4H), 5.97 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 2.61 (s, 1H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

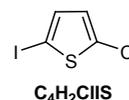
159.3 (C), 148.9 (C), 134.6 (C), 127.8 (CH)x2, 126.7 (CH), 125.2 (CH), 124.8 (CH), 114.1 (CH)x2, 72.0 (CHOH), 55.4 (OCH₃)

2-Cloro-5-iodotiofeno (225a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 2-clorotiofeno (**223**) (0.55mL) y utilizando como electrófilo una solución de I₂ (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na₂SO₃, para la eliminación del exceso de yodo). Purificación por columna de sílice utilizando éter de petróleo como eluyente. Se aisló en una de las fracciones un aceite amarillo correspondiente al producto 2-cloro-5-iodotiofeno (**225a**) puro (1.0g, 4.1mmol, 68%).

Aceite amarillo

PM: 244.48

Análisis Elemental:

Encontrado: C, 20.02%; H, 0.85%; S, 13.21%

Calculado para C₄H₂ClIS: C, 19.65%; H, 0.82%; S, 13.12%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3094, 2923, 1515, 1408, 1204, 1062, 1003, 934, 785, 466

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.06 (d, J=4.0Hz, 1H), 6.61 (d, J=4.0Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

137.6 (CH), 134.6 (C), 129.1 (CH), 71.6 (C)

4-Metoxifenil- 5-cloro-2-tienilmetanol (225b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 2-clorotiofeno (**223**) (0.55mL) y utilizando como electrófilo 4-anisaldehído (0.73mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones un aceite amarillo correspondiente al producto 4-metoxifenil-5-cloro-2-tienilmetanol (**225b**) puro (1.2g, 4.7mmol, 78%).

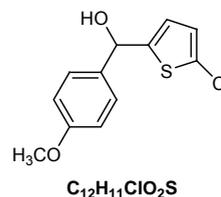
Aceite amarillo

PM: 254.73

Análisis Elemental:

Encontrado: C, 56.69%; H, 4.38%; S, 12.29%

Calculado para C₁₂H₁₁ClO₂S: C, 56.58%; H, 4.35%; S, 12.59%



IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

3001, 2956, 2932, 2906, 2835, 1610, 1511, 1451, 1249, 1173, 1033, 996, 837

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.25 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.83 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 6.60 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.45 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 3.72 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

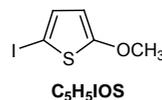
159.3 (C), 147.1 (C), 134.6 (C), 129.6 (C), 127.5 (CH)x2, 125.5 (CH), 123.7 (CH), 113.8 (CH)x2, 71.9 (CHOH), 55.2 (OCH_3)

2-iodo-5-metoxitiofeno (**226a**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 2-metoxitiofeno (**224**) (0.60mL) y utilizando como electrófilo una solución de I_2 (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na_2SO_3 , para la eliminación del exceso de yodo). Purificación por columna utilizando éter de petróleo como eluyente. Se aisló en una de las fracciones un aceite amarillo correspondiente al producto 2-iodo-5-metoxitiofeno (**226a**) puro (1.1g, 4.5mmol, 75%).

Aceite amarillo

PM: 239.91



IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

3009, 2960, 2934, 2822, 1547, 1466, 1421, 1234, 1199, 1058, 995, 932, 762,

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

169.9 (C), 134.4 (CH), 105.7 (CH), 60.3 (OCH_3), 57.2 (C)

*Datos físicos y espectroscópicos descritos por Rossi y colaboradores.*²¹⁰

DESROTONACIÓN CON Bu_3MgLi / TMEDA

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de MgBr_2 (2.0mmol) en THF (4mL) a -10°C se le adiciona $n\text{BuLi}$ 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después, TMEDA (0.30mL, 2.0mmol). Después de agitar 1h a -

²¹⁰ R. Rossi, A. Carpita, M. Ciofalo, V. Lippolis, *Tetrahedron*, **1991**, 47, 8443.

10°C se introduce el tiofeno correspondiente (6.0mmol). Después de 2h en agitación a temperatura ambiente, se adiciona el correspondiente electrófilo (6.0mmol) dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidroliza con la adición de una solución acuosa saturada de NH₄Cl (1mL). Se extrae con diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna cromatográfica.

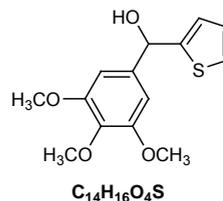
3,4,5-Trimetoxifenil-2-tienilmetanol (222c)

Se siguió el procedimiento general partiendo de tiofeno (**221**) (0.48mL) y utilizando como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El crudo se purifico por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones un sólido correspondiente 3,4,5-trimetoxifenil-2-tienilmetanol (**222c**) puro (1.6g, 5.8mmol, 96%).

Sólido amarillo

PM: 280.34

pf: 90-92 °C (ciclohexano / acetato de etilo)



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 59.89%; H, 5.82%; S, 11.28%

Calculado para C₁₄H₁₆O₄S: C, 59.98%; H, 5.75%; S, 11.44%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3495, 3377, 3005, 2940, 2833, 1597, 1508, 1464, 1421, 1332, 1234, 1126, 1065, 1007, 741, 719, 699

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.25 (d, J=4.9Hz, 1H), 6.94 (t, J=4.2Hz, 1H), 6.89 (d, J=3.0Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 5.96 (d, J=2.3Hz, 1H), 3.82 (s, 9H), 2.74 (d, J=3.4Hz, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

153.1 (C)x2, 147.8 (C), 138.8 (C), 137.3 (C), 126.5 (CH), 125.4 (CH), 124.8 (CH), 103.1 (CH)x2, 72.3 (CHOH), 60.7 (OCH₃), 56.0 (OCH₃)x2

3,4,5-Trimetoxifenil-5-cloro-2-tienilmetanol (225c)

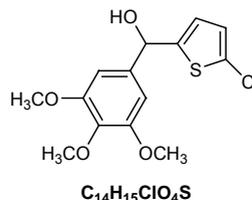
Se siguió el procedimiento general partiendo de 2-clorotiofeno (**223**) (0.55mL) y utilizando como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El

crudo se purifico por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones un sólido correspondiente a 3,4,5-trimetoxifenil-5-cloro-2-tienilmetanol (**225c**) puro (1.8g, 5.6mmol, 93%).

Sólido blanco

PM: 314.79

pf: 94-95 °C (ciclohexano / acetato de etilo)



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 53.59%; H, 4.94%; S, 10.03%

Calculado para C₁₄H₁₅ClO₄S: C, 53.42%; H, 4.80%; S, 10.19%

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹):

3307, 3219, 2934, 2834, 1596, 1509, 1466, 1418, 1330, 1238, 1132, 1059, 993

RMN ¹H δ (CDCl₃):

6.70 (d, J=3.8Hz, 1H), 6.59 (m, 3H), 5.77 (s, 1H), 3.80 (s, 9H), 3.38 (s_a, 1H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

153.1 (C)x2, 146.7 (C), 138.3 (C), 137.2 (C), 129.7 (C), 125.5 (CH), 123.9 (CH), 103.0 (CH)x2, 72.3 (CHOH), 60.7 (OCH₃), 55.9 (OCH₃)x2

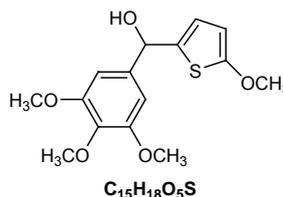
3,4,5-Trimetoxifenil-5-metoxi-2-tienilmetanol (226b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 2-metoxitiofeno (**224**) (0.60mL) y utilizando como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El crudo se purifico por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones un sólido correspondiente a 3,4,5-trimetoxifenil-5-metoxi-2-tienilmetanol (**226b**) puro (1.6g, 5.2mmol, 87%).

Sólido blanco

PM: 310.08

pf: 80-82 °C (ciclohexano / acetato de etilo)



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 58.26%; H, 5.55%; S, 10.19%

Calculado para C₁₅H₁₈O₅S: C, 58.05%; H, 5.85%; S, 10.33%

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

3362, 2936, 2835, 1595, 1558, 1509, 1462, 1422, 1329, 1238, 1209, 1129, 1036, 1005, 757

RMN ^1H δ (CDCl_3):

6.67 (s, 2H), 6.51 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 6.01 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H), 5.81 (d, $J=3.0\text{Hz}$, 1H), 3.85 (s, 12H), 2.43 (d, $J=3.8\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

166.8 (C), 153.2 (C)x2, 138.4 (C), 137.3 (C), 133.5 (C), 122.8 (CH), 103.1 (CH)x2, 102.8 (CH), 72.8 (CHOH), 60.8 (OCH₃), 60.2 (OCH₃), 56.1 (OCH₃)x2

5.1.3. Desprotonación via magnesiato de litio (i).**Serie oxazol y benzoxazol**

5.1.3.1. Magnesiato de benzoxazol. Reacción con electrófilos

PROCEDIMIENTO GENERAL

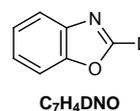
A una solución de MgBr_2 (2.0mmol) en THF (4mL) a -10°C se le adiciona $n\text{BuLi}$ 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después a -10°C , benzoxazol (**233**) (6.0mmol). Después de 2h en agitación a temperatura ambiente, se adiciona el electrófilo correspondiente (6.0mmol) dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidroliza con la adición de una solución saturada de NH_4Cl (1mL). Se extrae con diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna.

1,3-Benzoxazol D_1 (235a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de benzoxazol (**233**) (0.71g, 6.0mmol) y utilizando D_2O como electrófilo (1mL). Purificación por columna de sílice utilizando diclorometano como eluyente. Se aisló el producto 1,3-benzoxazol d_1 (**235a**) (75%, 90% D).

Aceite

PM: 120.13



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 69.60%; "D", 4.36%; N, 11.27%

Calculado para C₇H₄DNO: C, 69.99%; "D", 4.29%; N, 11.66%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3431, 3062, 1557, 1472, 1455, 1425, 1316, 1291, 1267, 1070, 1014, 874, 829, 800, 759, 729, 668

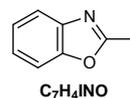
Los espectros de RMN ¹H y RMN ¹³C de este producto muestran los reemplazamientos de 2-H por 2-D y 2-CH por 2-CD respectivamente.

2-Iodobenzoxazol (235b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de benzoxazol (**233**) (0.71g, 6.0mmol) y utilizando como electrófilo una solución de I₂ (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na₂SO₃, para la eliminación del exceso de iodo). Purificación por columna de sílice utilizando diclorometano/éter de petróleo (90:10) como eluyente. Se aisló el producto 2-iodobenzoxazol (**235b**) (0.8g, 3.4mmol, 57%).

Aceite

PM: 245.02

Análisis Elemental:

Encontrado: C, 34.60%; H, 1.97%; N, 5.75%

Calculado para C₇H₄INO: C, 34.31%; H, 1.65%; N, 5.72%

IR (KBr) ν_{\max} (cm⁻¹):

3066, 1686, 1648, 1632, 1575, 1486, 1474, 1447, 1238, 1115, 1077, 743

RMN ¹H δ (CDCl₃):

7.70 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.30 (m, 2H),

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

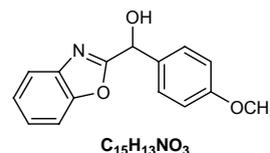
153.9 (C), 142.5 (C), 125.2 (CH), 124.6 (CH), 119.2 (CH), 110.0 (CH), 108.2 (C)

4-Metoxifenil-2-benzoxazolilmetanol (235c)

Se siguió el procedimiento general partiendo de benzoxazol (**233**) (0.71g, 6.0mmol) y utilizando como electrófilo 4-anisaldehído (0.73mL). Purificación por columna de sílice utilizando diclorometano/acetato de etilo (80:20) como eluyente. Se aisló el producto 4-metoxifenil-2-benzoxazolilmetanol (**235c**) (0.8g, 3.4mmol, 70%).

Aceite

PM: 255.28

**Análisis Elemental:**

Encontrado: C, 70.21%; H, 5.52%; N, 5.31%

Calculado para $C_{15}H_{13}NO_3$: C, 70.58%; H, 5.13%; N, 5.49%

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3236, 2929, 2836, 1612, 1574, 1510, 1456, 1440, 1244, 1177, 1164, 1107, 1067, 1030, 1002, 972, 864, 840, 819, 749, 596

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.71 (m, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.33 (m, 2H), 6.92 (d, J=6.8Hz, 2H), 5.98 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.42 (s, 1H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

166.9 (C), 159.9 (C), 150.9 (C), 140.3 (C), 131.1 (C), 128.3 (CH)x2, 125.2 (CH), 124.5 (CH), 120.1 (CH), 114.2 (CH)x2, 110.9 (CH), 70.2 (CHOH), 55.3 (OCH₃)

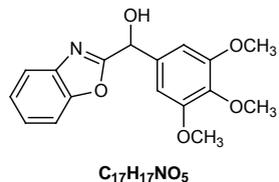
3,4,5-Trimetoxifenil-2-benzoxazolilmetanol (235d)

A una solución de $MgBr_2$ (2.0mmol) en THF (4mL) a $-10^\circ C$ se le adicionó *n*BuLi 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después, TMEDA (0.30mL, 2.0mmol). Después de agitar 1h a $-10^\circ C$ se introdujo benzoxazol (**233**) (0.71g, 6.0mmol). Después de 2h en agitación a temperatura ambiente, se adicionó como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (6.0mmol) dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidrolizó con la adición de una solución saturada de NH_4Cl (1mL). Extracción con diclorometano, secado y evaporación de los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se purificó por columna de sílice utilizando ciclohexano/acetato de etilo (70:30) como eluyente. Se aisló 3,4,5-trimetoxifenil-2-benzoxazolilmetanol (**235d**) (1.3g, 4.3mmol, 71%).

Sólido blanco

PM: 315.33

pf: 110-112 °C (ciclohexano / acetato de etilo)



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 64.63%; H, 5.35%; N, 4.39%

Calculado para $C_{17}H_{17}NO_5$: C, 64.75%; H, 5.43%; N, 4.44%

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3196, 3092, 2937, 2836, 1592, 1565, 1506, 1456, 1418, 1333, 1236, 1139, 1098, 1080, 993, 840, 821, 748

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.68 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.32 (m, 2H), 6.77 (s, 2H), 5.97 (s, 1H), 4.39 (s_a, 1H), 3.82 (s, 9H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

166.9 (C), 153.9 (C)x2, 151.3 (C), 140.6 (C), 138.5 (C), 134.8 (C), 125.8 (CH), 125.0 (CH), 120.5 (CH), 111.3 (CH), 104.1 (CH)x2, 71.0 (CHOH), 61.2 (OCH₃), 56.5 (OCH₃)x2

5.1.3.2. Magnesiatos de oxazol. Reacción con electrófilos

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de $MgBr_2$ (2.0mmol) en THF (4mL) a $-10^\circ C$ se le adiciona *n*BuLi 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después a $-10^\circ C$, oxazol (**222**) (6.0mmol). Después de 2h en agitación a temperatura ambiente, se adiciona el electrófilo correspondiente (6.0mmol) dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidroliza con la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1mL). Se extrae con diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna cromatográfica.

2-Iodooxazol (237a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de oxazol (**231**) (0.39mL, 6.0mmol) y utilizando como electrófilo una solución de I_2 (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na_2SO_3 , para la eliminación del exceso de yodo). Purificación por columna de sílice utilizando diclorometano como eluyente. Se aisló el producto 2-iodooxazol (**237a**) (0.8g, 4.2mmol, 70%).

Aceite amarillo

PM: 194.96



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 18.16%; H, 1.14%; N, 6.89%

Calculado para C_3H_2INO : C, 18.48%; H, 1.03%; N, 7.18%

IR (KBr) v_{max} (cm^{-1}):

2961, 2924, 2853, 1731, 1714, 1463, 1454, 1261, 1094, 1022, 801

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.77 (s, 1H), 7.10 (s, 1H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

144.8 (CH), 129.8 (CH), 101.3 (C)

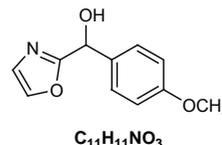
4-Metoxifenil-2-oxazolilmetanol (237b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de oxazol (**231**) (0.39mL, 6.0mmol) y utilizando como electrófilo 4-anisaldehído (0.73mL). Purificación por columna de sílice utilizando diclorometano como eluyente. Se aisló α -(4-metoxifenil)-2-oxazol metanol (**237b**) (0.8g, 3.4mmol, 61%).

Sólido

PM: 205.22

pf: 105-110 °C



Análisis Elemental:

Encontrado: C, 64.33%; H, 5.42%; N, 6.45%

Calculado para $C_{11}H_{11}NO_3$: C, 64.38%; H, 5.40%; N, 6.83%

IR (KBr) v_{max} (cm^{-1}):

436, 2961, 2838, 1652, 1611, 1513, 1252, 1173, 1030, 765, 588

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.54 (s, 1H), 7.33 (d, J=8.7Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.85 (d, J=8.7Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.77 (s, CH_3)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

164.9 (C), 159.7 (C), 132.3 (CH), 131.5 (C), 128.0 (CH)x2, 126.8 (CH), 114.1 (CH)x2, 69.7 (CH), 55.4 (OCH_3)

5.1.4. Desprotonación via magnesiato de litio (i).

Serie triazolopiridinas

5.1.4.1. Magnesiato de triazolopiridinas. Reacción con electrófilos

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de MgBr_2 (2.0mmol) en THF (4mL) a -10°C se le adiciona *n*BuLi 2.5M en hexano (6.0mmol) y, 1h después, TMEDA (0.30mL, 2.0mmol). Después de agitar 1h a -10°C se introduce la triazolopiridina correspondiente (6.0mmol). Después de 2h en agitación a -10°C , se adiciona el electrófilo (6.0mmol) correspondiente dejando en agitación a temperatura ambiente durante 18h. La mezcla se hidroliza con la adición de una solución acuosa saturada de NH_4Cl (1mL). Se extrae con diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna cromatográfica.

7-Iodo-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (169a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (0.71g) y utilizando como electrófilo una solución de I_2 (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na_2SO_3 , para la eliminación del exceso de iodo). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (60:40), aislando en una de las fracciones 7-iodo[1,2,3]-triazolo[1,5-a]piridina (**169a**) (0.5g, 2.0mmol, 34%).

Sólido amarillo

PM: 244.95

pf: 148-150°C (ciclohexano / acetato de etilo)

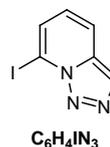
HRMS:

M^+ encontrada: 244.9406

M^+ calculada para $\text{C}_6\text{H}_4\text{IN}_3$: 244.9450

MS m/z:

245, 217, 149, 127, 90



IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

1618, 1533, 1480, 1410, 1350, 1308, 1298, 1261, 1228, 1204, 1144, 1095, 1036, 970, 932, 802, 780, 722, 677, 630, 580

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.26 (s, 1H), 7.73 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 7.01 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=7.0\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

133.2 (C), 126.7 (CH), 126.2 (CH), 125.0 (CH), 116.7 (CH), 84.9 (C)

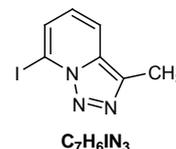
7-Iodo-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**169b**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (0.80g) y utilizando como electrófilo una solución de I_2 (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na_2SO_3 , para la eliminación del exceso de yodo). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (50:50), aislando en una de las fracciones 7-iodo-3-metil-1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**169b**) (0.6g, 2.4mmol, 40%).

Sólido amarillo

PM: 258.96

pf: 127-129°C (ciclohexano / acetato de etilo)



Datos espectroscópicos descritos para este producto en 1.1.3. Síntesis de derivados halogenados de triazolopiridina en la posición C7 (ver pág. 245).

7-Iodo-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**169c**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**) (0.80g) y utilizando como electrófilo una solución de I_2 (1.5g) en THF (5mL) (en este caso, la mezcla final de reacción, tras la hidrólisis, fué tratada con Na_2SO_3 , para la eliminación del exceso de yodo). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (70:30), aislando en una de las fracciones 7-iodo-3-fenil-1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**169c**) (1.4g, 4.5mmol, 75%).

Sólido amarillo

PM: 320.98

pf: 133-135°C (ciclohexano / acetato de etilo)



HRMS:

M^+ encontrada: 320.9738

M^+ calculada para $C_{12}H_8IN_3$: 320.9763

MS m/z:

321, 293, 241, 198, 184, 166, 139, 115, 89

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3087, 3052, 1614, 1509, 1484, 1448, 1418, 1345, 1291, 1267, 1215, 1184, 1134, 1073, 1039, 1007, 929, 804, 789, 767, 729, 696, 688, 610, 538

RMN 1H δ ($CDCl_3$):

7.98 (d, $J=8.9Hz$, 1H), 7.92 (d, $J=8.5Hz$, 2H), 7.53-7.48 (m, 3H), 7.40 (m, 1H), 7.05 (dd, $J_1=8.9Hz$, $J_2=7.1Hz$, 1H)

RMN ^{13}C δ ($CDCl_3$):

140.2 (C), 131.7 (C), 131.4 (C), 129.3 (CH)x2, 128.4 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH)x2, 126.5 (CH), 118.4 (CH), 86.8 (C)

3,4,5-Trimetoxifenil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridilmetanol (239a)

Se siguió el procedimiento general partiendo de [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) (0.71g) y utilizando como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (20:80), aislando en una de las fracciones el 3,4,5-trimetoxifenil-7-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridilmetanol (**239a**) (0.6g, 1.9mmol, 32%).

Sólido amarillo

PM: 315.12

pf: *semisólido a T_{amb}*

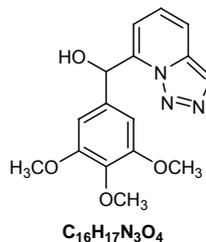
HRMS:

M^+ encontrada: 315.1225

M^+ calculada para $C_{16}H_{17}N_3O_4$: 315.1219

MS m/z:

316, 298, 290, 274, 256, 197



IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

3274, 3007, 2938, 2839, 1638, 1594, 1506, 1463, 1421, 1327, 1234, 1184, 1127, 1005, 967, 815, 754, 700, 665, 577

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.99 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.83 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.74 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 3.72 (s, 9H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

153.6 (C)x2, 140.8 (C), 138.0 (C), 135.0 (C), 134.4 (C), 126.3 (CH), 126.1 (CH), 117.2 (CH), 113.3 (CH), 104.5 (CH)x2, 71.2, (CHOH), 61.2 (OCH₃), 56.4 (OCH₃)x2,

3,4,5-Trimetoxifenil-7-(3-metil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridilmetanol (239b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (0.80g) y utilizando como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (20:80), aislando en una de las fracciones 3,4,5-trimetoxifenil-7-(3-metil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridilmetanol (**239b**) (1.2g, 3.7mmol, 61%).

Sólido amarillo

PM: 329.14

pf: 144-146°C

HRMS:

M^+ encontrada: 329.1357

M^+ calculada para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$: 329.1376

MS m/z:

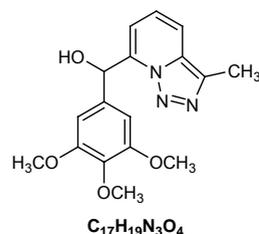
330, 312, 199, 191, 134

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

3468, 2943, 2831, 1639, 1595, 1509, 1450, 1422, 1332, 1224, 1176, 1129, 1076, 1002, 957, 833, 798, 771, 736, 696, 665, 582, 530, 492

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.58 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.17 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.72 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.82 (s, 9H), 2.62 (s, 3H)



RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

153.8 (C)x2, 140.1 (C), 138.3 (C), 135.4 (C), 134.3 (C), 132.5 (C), 124.6 (CH), 117.0 (CH), 113.6 (CH), 104.5 (CH)x2, 71.9, (CHOH), 61.3 (OCH_3), 56.5 (OCH_3)x2, 10.85 (CH_3)

3,4,5-Trimetoxifenil-7-(3-fenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridilmetanol (**239c**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**) (1.17g) y utilizando como electrófilo 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1.2g, 6.0mmol) en THF (5mL). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como medio de elución ciclohexano/acetato de etilo (20:80), aislando en una de las fracciones 3,4,5-trimetoxifenil-7-(3-fenil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridilmetanol (**239c**) (1.2g, 3.7mmol, 51%).

Sólido amarillo

PM: 391.15

pf: *semisólido a T_{amb}*

HRMS:

M^+ encontrada: 391.1578

M^+ calculada para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: 391.1532

MS m/z:

392, 376, 364, 359, 197

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

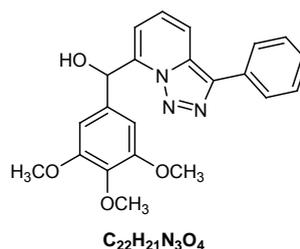
3370, 2937, 2836, 1635, 1593, 1547, 1506, 1462, 1421, 1329, 1233, 1184, 1126, 1075, 1004, 959, 832, 799, 778, 738, 694, 665, 583

RMN ^1H δ (CDCl_3):

7.84 (m, 3H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 7.20 (dd, $J_1=8.9\text{Hz}$, $J_2=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 6.75 (s, 2H), 6.48 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 3.74 (s, 9H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

152.2 (C)x2, 139.6 (C), 137.3 (C), 135.8 (C), 133.3 (C), 130.1 (C), 129.9 (C), 128.0 (CH)x2, 127.1 (CH), 125.7 (CH)x2, 125.1 (CH), 116.2 (CH), 112.2 (CH), 103.1 (CH)x2, 70.0 (CHOH), 59.8 (OCH_3), 54.9 (OCH_3)x2



5.2. DESPROTONACIÓN POR COMPLEJOS DE ZINC TIPO "ATE" EN TRIAZOLOPIRIDINAS

PROCEDIMIENTO GENERAL

A una solución de la correspondiente triazolopiridina (6.0mmol) en THF (10mL) a -40°C se le adiciona *n*BuLi 2.5M en hexano (1.2eq, 7.2mmol). Se deja 15min en agitación a -40°C y se adiciona ZnCl₂ rigurosamente seco (0.36g, 2.4mmol) en THF (15mL). Se lleva a temperatura ambiente y se deja en agitación 2h. En un segundo matraz se prepara la mezcla del catalizador Pd(dppf)Cl₂ (3%, 0.15g, 0.18mmol) y el correspondiente haluro de arilo (6.0mmol) en THF (5mL) dejando en agitación a temperatura ambiente en atmósfera inerte. Se realiza el trasvase de la mezcla de reacción inicial, por canulación gota a gota, y una vez finalizado se deja en agitación y calentamiento a reflujo durante 18h. La mezcla, se enfría a temperatura ambiente, y se hidroliza con la adición de una solución saturada de NH₄Cl (1mL). Se extrae con diclorometano, se seca y se evaporan los disolventes orgánicos, quedando un crudo que se pasa a purificar por columna cromatográfica de sílice utilizando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo.

Nota: Se utilizó ZnCl₂ en polvo (comercial) secado por el procedimiento siguiente: Introducción en un valón rigurosamente seco, calentamiento a vacío con pistola de calor hasta fusión del sólido convirtiéndose en un aceite transparente (cuidando de no calentar en exceso) y enfriado a vacío hasta solidificación. (3 veces)

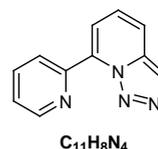
7-(2-Piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**241a**)

Se siguió el procedimiento general partiendo de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1a**) (0.71g), y utilizando como haluro de arilo 2-bromopiridina (0.6mL, 6.0mmol). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (50:50), aislando en una de las fracciones 7-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**241a**) (0.2g, 1.0mmol, 17%).

Sólido blanco

PM: 196.07

pf: 78-80°C (ciclohexano / acetato de etilo)



HRMS:

M^+ encontrada: 196.0732

M^+ calculada para $C_{11}H_8N_4$: 196.0749

MS m/z:

196, 168, 156, 142, 119, 91, 78, 64

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

3134, 3059, 2926, 2862, 1634, 1584, 1570, 1510, 1466, 1436, 1417, 1369, 1324, 1262, 1206, 1153, 1102, 1046, 995, 976, 953, 902, 837, 769, 732, 698, 678, 627, 612, 576, 496

RMN ^1H δ (CDCl_3):

9.00 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 8.79 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.93 (m, 2H),

7.83 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.42 (m, 2H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

149.8 (CH), 149.2 (C), 136.8 (CH), 136.6 (C), 135.1 (C), 126.1 (CH),

125.6 (CH), 125.2 (CH), 124.5 (CH), 118.0 (CH), 116.7 (CH)

7-(2-piridil)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (241b)

Se siguió el procedimiento general partiendo de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) (0.80g) y utilizando como haluro de arilo 2-bromopiridina (0.6mL, 6.0mmol). El crudo se purificó por columna de sílice utilizando como eluyente ciclohexano/acetato de etilo (50:50), aislando en una de las fracciones 7-(2-piridil)-3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**241b**) (0.3g, 1.4mmol, 24%).

Sólido blanco

PM: 210.09

pf: 65-67°C (ciclohexano / acetato de etilo)

HRMS:

M^+ encontrada: 210.0869

M^+ calculada para $C_{12}H_{10}N_4$: 210.0905

MS m/z:

210, 182, 156, 142, 133, 104, 79

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

3053, 3010, 2926, 2852, 1630, 1583, 1533, 1467, 1429, 1380, 1343, 1315, 1203, 1155, 1125, 1089, 1045, 990, 947, 808, 777, 731, 696, 676, 616, 568,

RMN ^1H δ (CDCl_3):

6. ESTUDIO DE ISOMERIZACIÓN EN PIRIDILTRIAZOLOPIRIDINAS

6.1 SÍNTESIS DE DERIVADOS DE 3-(2-PIRIDIL)-[1,2,3]TRIAZOLO[1,5-a]PIRIDINA

3-(6-Acetil-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**248**)

A una solución de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (0.24g, 1.22mmol) en tolueno anhidro (20mL), en agitación a -40°C , se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (0.75mL). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. A las 4h se adicionó acetato de etilo anhidro produciéndose un cambio a coloración amarilla. Se dejó en agitación a -40°C durante 2h y posteriormente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos el residuo obtenido se purificó por cromatotron utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. Se obtuvo 3-(6-acetil-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**248**) (20mg, 0.08mmol, 7%). También se recuperaron fracciones de producto de partida 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (50mg) y de producto de dimerización 7,7'-bi[3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina] (**5d**) (70mg).

Sólido blanco

PM: 238.09

pf: 189-192 $^{\circ}\text{C}$ (diclorometano/hexano)

HRMS:

M^+ encontrada: 238.0857

M^+ calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}$: 238.0854

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3086, 3041, 2924, 2853, 1686, 1633, 1592, 1529

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.80 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.71 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.55 (dd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=2.4\text{Hz}$, 1H), 7.98-7.92 (m, 2H), 7.46 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.10 (ddd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, $J_3=1.2\text{Hz}$, 1H), 2.87 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

199.7 (CO), 152.9 (C), 151.3 (C), 137.6 (CH), 136.7 (C), 132.0 (C), 126.9 (CH), 125.5 (CH), 123.8 (CH), 120.6 (CH), 119.9 (CH), 116.0 (CH), 26.3 (CH_3)



3-(6-Cloro-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (249)

A una solución de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (0.24g, 1.22mmol) en tolueno anhidro (20mL), en agitación a -40°C , se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (0.75mL). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. A las 4h se adicionó hexacloroetano (0.72g, 3.06mmol) disuelto en tolueno (5mL) produciéndose un cambio a coloración amarilla. Se dejó en agitación a -40°C durante 2h y posteriormente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos el residuo obtenido se purificó por cromatotron utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. Se obtuvo 3-(6-cloro-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**249**) (30mg, 0.14mmol, 12%). También se recuperaron fracciones de producto de partida de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (45mg) y de producto de dimerización 7,7'-bi[3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina] (**5d**) (100mg).

Sólido blanco

PM: 230.04

pf: $178-180^{\circ}\text{C}$ (diclorometano/hexano)

HRMS:

M^+ encontrada: 232.0379 / 230.0408

M^+ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClN}_4$: 232.0329 / 230.0359

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3105, 3046, 2923, 2853, 1635, 1590, 1527, 1036

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.72 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.66 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.22 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.70 (dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.40 (ddd, $J_1=8.7\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, $J_3=0.9\text{Hz}$, 1H), 7.19 (dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=0.6\text{Hz}$, 1H), 7.04 (ddd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, $J_3=1.2\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

152.3 (C), 150.8 (C), 139.2 (CH), 132.1 (C), 131.8 (C), 126.9 (CH), 125.3 (CH), 122.1 (CH), 121.2 (CH), 118.5 (CH), 117.0 (CH)

3-(6-Bromo-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (250)

A una solución de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (0.48g, 2.44mmol) en tolueno anhidro (30mL), en agitación a -40°C , se le adicionó *n*-BuLi en hexano (2.5M) (0.75mL). La mezcla adquirió coloración rojo intenso. A las 4h se adicionó 1,2-dibromotetracloroetano (2.0g, 6.12mmol) disuelto en tolueno (5mL) produciéndose un cambio a coloración amarilla. Se dejó en agitación a -40°C durante 2h y posteriormente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos el residuo obtenido se purificó por cromatotron utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. Se obtuvo 3-(6-bromo-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**250**) (50mg, 0.18mmol, 7.5%). También se recuperaron fracciones de producto de partida de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (140mg) y de producto de dimerización 7,7'-bi[3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina] (**5d**) (250mg).

Sólido blanco

PM: 273.99

pf: 199-201 $^{\circ}\text{C}$ (diclorometano/hexano)



HRMS:

M^+ encontrada: 275.9851 / 273.9869

M^+ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrN}_4$: 275.9833 / 273.9854

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3105, 3044, 2926, 1633, 1587, 1555, 1536, 1031

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.75 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.65 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.28 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.63 (dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.37 (dd, $J_1=8.1\text{Hz}$, $J_2=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J_1=7.2\text{Hz}$, $J_2=6.6\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

152.7 (C), 141.4 (C), 138.9 (CH), 135.8 (C), 132.1 (C), 127.0 (CH), 126.0 (CH), 125.2 (CH), 121.0 (CH), 118.7 (CH), 116.1 (CH)

3-(6-iodo-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (170)

A una solución de LDA (1.2eq) en THF anhidro (5mL) a -40°C , se le adicionó 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (0.5g, 2.6mmol) disuelto en THF (5mL) dejando en agitación 30min. La solución adquirió una coloración rojo intenso. La mezcla se dejó a -40°C durante 4h y pasado este tiempo se trató con una solución de iodo (1.2eq) en THF anhidro (5mL). Se dejó en agitación a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con diclorometano. La fase orgánica se lavó con una solución de NaHSO_3 (10%), salmuera y agua sucesivamente. Después del secado sobre Na_2SO_4 anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos el residuo obtenido (760mg) se purificó por columna de sílice eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. Se obtuvo 3-(6-iodo-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**170**) (415mg, 1.3mmol, 49%). También se recuperaron fracciones de producto de partida de 3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1d**) (140mg) y de producto de dimerización 7,7'-bi[3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina] (**5d**) (250mg).

Sólido blanco

PM: 321.97

pf: 193-195 $^{\circ}\text{C}$ (acetato de etilo/hexano)

HRMS:

M^+ encontrada: 321.9684

M^+ calculada para $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{IN}_4$: 321.9715

IR (KBr) ν_{max} (cm^{-1}):

3103, 3041, 1633, 1583, 1536, 663

RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.76 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J_1=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.43 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.38 (dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

153.3 (C), 138.5 (CH), 136.2(C), 133.1 (CH), 132.5 (C), 127.4 (CH), 125.7 (CH), 121.3 (CH), 119.5 (CH), 117.7 (C), 116.5 (CH)

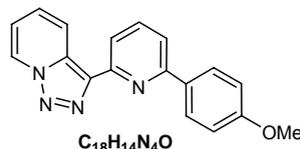
3-[6-(4-Metoxifenil-2-piridil)]-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (251)

A una mezcla de 3-(6-iodopiridin-2-il)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**170**) (160mg, 0.5mmol), ácido 4-metoxifenilborónico (130mg, 0.75mmol) y Pd[P(Ph)₃]₄ (6%) se adicionó dioxano (15mL). Posteriormente, en agitación, se añadió una solución básica de Na₂CO₃ (127mg, 1.2mmol) en agua (2mL). Se calentó hasta 85°C y se mantuvo en agitación controlando la evolución por cromatografía de capa fina. A las 8h, una vez desaparecida la señal correspondiente al producto de partida, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Sobre la mezcla de reacción se adicionó agua y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos se obtuvo un residuo (270mg) que se purificó por columna de sílice utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano de polaridad creciente. En la purificación se aisló 3-[6-(4-metoxifenil)-piridin-2-il][1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**251**) (128mg, 0.4mmol, 80%), y otra fracción identificada como OPPh₃ proveniente de la descomposición del catalizador.

Sólido blanco

PM: 302.11

pf: 213-215 °C (acetato de etilo/hexano)



HRMS:

M⁺ encontrada: 302.1112

M⁺ calculada para C₁₈H₁₄N₄O: 302.1168

IR (KBr) ν_{max} (cm⁻¹):

2926, 1593, 1561, 1244, 1118

RMN ¹H δ (CDCl₃):

8.77 (d, J=9.0Hz, 1H), 8.70 (d, J=6.9Hz, 1H), 8.19 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.98 (d, J=6.6Hz, 2H), 7.76 (dd, J₁=7.8Hz, J₂=7.8Hz, 1H), 7.53 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.34 (dd, J₁=6.9Hz, J₂=6.9Hz, 1H), 6.99 (dd, J₁=9.0Hz, J₂=6.9Hz, 1H), 6.99 (d, J=6.6Hz, 2H), 3.90 (s, 3H)

RMN ¹³C δ (CDCl₃):

160.9 (C), 156.9 (C), 152.0 (C), 138.2 (C), 137.9 (CH), 132.7 (C), 132.5 (C), 128.6 (CH), 126.8 (CH), 125.7 (CH), 121.8 (CH), 118.6 (CH), 118.5 (CH), 116.3 (CH), 55.6 (CH₃)

7-Metil-3-(2-piridil)- [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (246)**3-(6-Metil-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (247)***A. - Síntesis de 6-metil-2-piridil-2-piridilmetanona (245)*

A una solución de 2-bromo-6-metilpiridina (0.2mL, 1.79mmol) en éter anhidro (20mL) a -78°C en atmósfera de nitrógeno, se le adicionó gradualmente n-BuLi en hexano 2.5M (0.83mL). La mezcla se dejó en agitación a -78°C (75min). Se trató con una solución de picolinato de etilo (0.28mL) en éter anhidro, se mantuvo a -78°C durante 3h y posteriormente a temperatura ambiente toda la noche. La mezcla de reacción se trató con una solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con diclorometano. Después del secado sobre Na₂SO₄ anhidro y la evaporación de los disolventes orgánicos, se obtuvo un residuo que se purificó por columna de sílice utilizando como eluyente mezclas de acetato de etilo/hexano (1:2) obteniendo 6-metil-2-piridil-2-piridilmetanona (**245**) (80mg, 23%).²¹¹

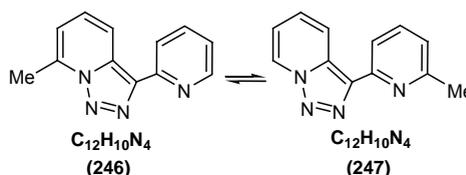
B. - Preparación de la hidrazona y oxidación con MnO₂

Una mezcla de 6-metil-2-piridil-2-piridilmetanona (**245**) (80mg), e hidracina monohidratada (2.5mL) se calentó a 100°C durante 2h. La mezcla de reacción se trató con una solución de hidróxido sódico (5mL, 30%) y se extrajo con diclorometano. Después de la evaporación de los disolventes orgánicos el residuo obtenido (68mg) se oxidó con dióxido de manganeso activado (150mg) en cloroformo a reflujo durante 15h. La solución en caliente fue filtrada sobre celite. El filtrado fue concentrado obteniendo un residuo sólido (75mg) que se purificó por cromatografía utilizando como medio de elución soluciones de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente. Se aisló una mezcla isomérica en relación 75/25 de 7-metil-3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**246**) y 3-(6-metil-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**247**) (25mg, 42.8%)

Sólido blanco

PM: 210.09

pf: 108–110 °C (diclorometano / hexano)



²¹¹ R. Calero, A. Vega, A. M. García, E. Spodine, J. Manzur, *J. Chil. Chem. Soc.*, **2003**, *48*, 85

HRMS:

M^+ encontrada: 210.0889

M^+ calculada: 210.0905

IR (KBr) ν_{\max} (cm^{-1}):

2926, 1593, 1561, 1244, 1118

7-metil-3-(2-piridil)- [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (246)RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.66 (d, $J=4.8\text{Hz}$, 1H), 8.61 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 8.37 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.78 (dd, $J_1=7.8\text{Hz}$, $J_2=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.32 (dd, $J_1=9.0\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.20 (ddd, $J_1=7.5\text{Hz}$, $J_2=4.8\text{Hz}$, $J_3=0.9\text{Hz}$, 1H), 6.89 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.92 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

152.21 (C), 149.20 (CH), 137.58 (C), 136.48(CH), 135.79 (C), 132.19 (C), 126.50 (CH), 121.78 (CH), 120.44 (CH), 118.54 (CH), 114.77 (CH), 17.42 (CH_3)

3-(6-metil-2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (247)RMN ^1H δ (CDCl_3):

8.76-8.72 (m 2H), 8.13 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.73-7.38 (m, 2H), 7.07 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.04 (dd, $J_1=7.2\text{Hz}$, $J_2=6.9\text{Hz}$, 1H), 2.62 (s, 3H)

RMN ^{13}C δ (CDCl_3):

136.82 (CH), 126.07 (CH), 125.09 (CH), 121.49 (CH), 121.38 (CH), 117.30 (CH), 115.74 (CH), 24.59 (CH_3)

V. CONCLUSIONES

SÍNTESIS DE ARILTRIAZOLOPIRIDINAS

- **Se han sintetizado derivados halogenados de triazolopiridinas en C3, C5, C6 y C7, compuestos estables a presión atmosférica.** Se ha estudiado el comportamiento del compuesto 7-bromo-3-metiltriaazolopiridina en condiciones de solución de acetonitrilo a presión (1.7atm) y temperatura (100°C / 5días) observando que se descompone dando una mezcla de productos, 2-bromo-6-vinilpiridina, 2-bromo-6-[2-(6-bromopiridin-2-il)-2-metilciclopropil]piridina, isómeros cis y trans, 1-(6-bromopiridin-2-il)etanona y 1-(6-bromopiridin-2-il)etanol, derivados de la formación de un intermedio piridilcarbeno.

- En las pruebas de litiación de 5-bromo- y 6-bromotriazolopiridinas, con n-Buli en tolueno a -40°C, se produce competencia entre el intercambio halógeno-litio y la litiación regioselectiva en la posición C7.

- **Se han descrito nuevos derivados borónicos, ácidos, esteres y borocanos, de triazolopiridinas compuestos estables, relativamente fáciles de manejar y purificar y que se obtienen con rendimientos de moderados a excelentes. Sin embargo, estos productos no son estables en las distintas condiciones ensayadas para reacciones de acoplamiento cruzado tipo Suzuki, y dan lugar mayoritariamente a productos de protodesboronación.** De todos los derivados borónicos obtenidos, los ácidos 7-triazolopiridilborónicos son los compuestos más inestables.

- **Se ha aplicado la metodología de Suzuki con haloderivados de triazolopiridinas y ácidos aril-borónicos o con esteres borónicos de triazolopiridinas y haloarilos obteniendo dos nuevas series de ariltriazolopiridinas,** biarilos formados por la unión de arilos con triazolopiridinas por las posiciones C3 o C7.

- La conjugación de la Triazolopiridina con un grupo arilo o heteroarilo da lugar a compuestos altamente fluorescentes. El hecho de que la conjugación sea por la posición C3 o por la posición C7 no presenta una variación significativa en la frecuencia de emisión de ambos tipos de compuestos. La presencia de un halógeno en posición C6 de un sustituyente 3-piridil no tiene un efecto apreciable en la fluorescencia, pero estos haloderivados tienen la mayor intensidad relativa. Los rendimientos cuánticos obtenidos son, en general, muy altos.

DESPROTONACIÓN DE SERIES AROMÁTICAS POR COMPLEJOS “ATE”

- **Se ha desarrollado una metodología de desprotonación con magnesiatos de litio de diferentes sustratos aromáticos**, bencenos, heterocíclicos π -deficitarios (quinoleinas, piridinas), π -excedentarios (tiofenos, oxazol, benzoxazol) y triazolopiridinas. **Este procedimiento es una buena alternativa a las reacciones de metalación tradicional para un gran número de compuestos heterocíclicos.**

- **Los magnesiatos obtenidos dan reacciones con electrófilos y reacciones de acoplamiento cruzado**, en general con buenos rendimientos. **En el caso particular de la triazolopiridina la metodología ha resultado eficaz para las reacciones con electrófilos pero no para las reacciones de acoplamiento.**

- La utilización de estos magnesiatos presenta las siguientes ventajas :

- **Metalación alrededor de temperatura ambiente**
- **Posibilidad de utilización a escala industrial**
- **Buena estabilidad de los intermedios**
- **Reacción con electrófilos poco reactivos a bajas temperatures**
- **Posibilidad de realizar acoplamientos cruzados sin aislar intermedios**
- **Posibilidad de seguir la reacción por RMN**

- **Con el uso de zincatos de litio hemos establecido un nuevo procedimiento “one pot” de metalación y acoplamiento cruzado de triazolopiridinas** lo que ha dado lugar a biheterociclos con núcleo triazolopiridínico, posibilitando la obtención de gran variedad de nuevos derivados.

- Las triazolopiridinas pueden ser considerados sustratos precursores de piridinas por reacciones de apertura de carácter general. **La combinación de la metodología de acoplamientos con zincatos con los métodos clásicos de apertura de triazolopiridinas es una nueva alternativa de síntesis de biheterociclos con núcleos piridínicos** y nos ha permitido recientemente la preparación de interesantes biperidinas sustituidas asimétricamente.

ESTUDIO DE ISOMERIZACIÓN ANILLO-CADENA EN PIRIDILTRIAZOLOPIRIDINAS

- Un estudio de RMN ^1H ha permitido establecer que las **3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas-7-sustituidas (serie A)** presentan un equilibrio isomérico con las **2-([1,2,3]triazolo[1,5-a]pirid-3-il)-piridinas-6-sustituidas (serie B)**. Los sustituyentes electrondonantes [SiMe_3 , B(OR)_2], favorecen la forma isomérica A, mientras que los sustituyentes electronatrayentes [halógenos, cetonas, etc] favorecen el isómero B.

- Un estudio teórico sobre la isomerización de **3-(2-piridil)-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridinas-7-sustituidas** permite plantear tres mecanismos alternativos para dicho proceso, dos de ellos correspondientes a un tautomerismo de tipo anillo-cadena-cadena-cadena-anillo y el tercero a un tautomerismo anillo-anillo-cadena-anillo-anillo.

- Se ha estudiado la ratio de distribución de los isómeros A o B. El signo de la diferencia de energía entre ambos isómeros siempre coincide con el isómero aislado. Estos valores están ordenados de los sustituyentes electronattractores a los electrondonores, pero no hay una correlación lineal con los correspondientes coeficientes de Hammett o de Taft, ni con la basicidad en fase gaseosa (PA), ni con los resultados en piridinas 2-sustituidas (datos NIST).

ANEXO

III. B. DESPROTONACIÓN DE SISTEMAS AROMÁTICOS POR
COMPLEJOS ORGANOMETÁLICOS TIPO "ATE"

1. ESTUDIO BIBLIOGRÁFICO SOBRE LA QUÍMICA DE COMPLEJOS DE MAGNESIO TIPO "ATE"

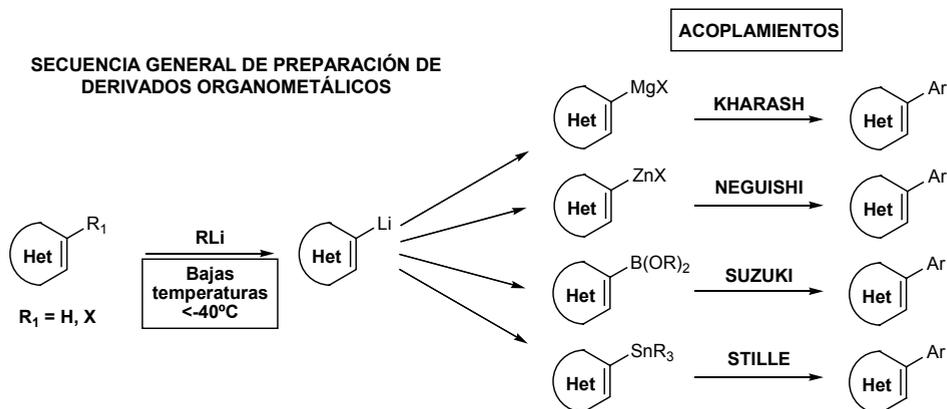
La preparación de heterociclos funcionalizados es uno de los campos más desarrollados dentro de la síntesis orgánica. La utilización de reactivos líticos está reconocida como una de las principales herramientas sintéticas como se ha visto en los capítulos precedentes. A partir de derivados litiados están descritos un gran número de funcionalizaciones de heterociclos por reacción con electrófilos.¹⁵⁶ Los compuestos organolíticos, a pesar de su gran versatilidad, poseen algunas limitaciones importantes, ya que de forma general:

Requieren bajas temperaturas debido su alta reactividad

No son aplicables en reacciones de acoplamiento catalizado por metales

En los últimos años la química de los acoplamientos se está haciendo indispensable en síntesis orgánica. Existe en la bibliografía una gran cantidad de información sobre la utilización de organoboranos, organostannanos, organozíncicos, organomagnesianos, etc, en reacciones de acoplamiento catalizadas por metales tal y como se ha recogido en la revisión bibliográfica.

Los métodos más habituales de preparación de compuestos organometálicos requieren el paso previo de metalación por derivados líticos, por tanto, en general no resuelven el problema del uso de bajas temperaturas. Es interesante, por tanto, encontrar nuevos organometálicos que permitan trabajar a temperaturas más elevadas.



¹⁵⁶ M. Schlosser, *Organometallics in Synthesis*; Wiley Ed.: New York, 2002.

Recientemente se han empezado a utilizar complejos “ate” preparados a temperatura ambiente. Esta metodología permite mejorar las condiciones tradicionales de metalación. Los complejos “ate” de magnesio pueden constituir una nueva clase de reactivos para la realización de reacciones de acoplamiento.

1.1. QUÍMICA DE COMPLEJOS DE MAGNESIO TIPO “ATE”

Los reactivos organometálicos que poseen una acidez de tipo Lewis (orbitales vacantes) pueden formar complejos con ligandos aniónicos como carbaniones, alcoxianiones, etc. Estos compuestos metal-aniónicos son denominados complejos “ate”.^{157,158}

Es conocida la utilidad de complejos “ate” en síntesis orgánica. Numerosos estudios han sido dedicados a complejos de tipo cuprato (R_2CuLi), zincato (R_3ZnLi), aluminato (R_4AlLi), manganato (R_3MnLi) y magnesiato (R_3MgLi).¹⁵⁹ A continuación vamos a exponer la naturaleza de los complejos “ate” de magnesio así como su formación. Finalmente, después de un estudio bibliográfico sobre dichos complejos de magnesio presentaremos nuestro trabajo.

1.1.1. Preparación de complejos de magnesio tipo “ate”

El magnesio está situado en la columna IIA de la tabla periódica de los elementos. Su estructura electrónica es la siguiente $1s^22s^22p^63s^23p^0$. La configuración electrónica de la capa externa del magnesio es $3s^23p^0$. Con esta configuración es capaz de formar dos enlaces covalentes con diferentes substituyentes como en el caso de compuestos de tipo MgX_2 , MgR_2 o de reactivos de Grignard ($RMgX$). Este tipo de enlaces deja todavía dos orbitales vacíos en su capa de valencia. Los orbitales vacantes confieren al magnesio una acidez de tipo Lewis.

Existe la posibilidad de completar los dos orbitales vacantes de la capa externa del magnesio por formación de enlaces dativos con incorporación de otros substituyentes.

Puede tener lugar, por tanto, la complejación del magnesio por diferentes ligandos aniónicos poseedores de dobletes electrónicos libres. Esta coordinación suplementaria

¹⁵⁷ G. Wittig, *Quart. Rev. (London)*, **1966**, 191.

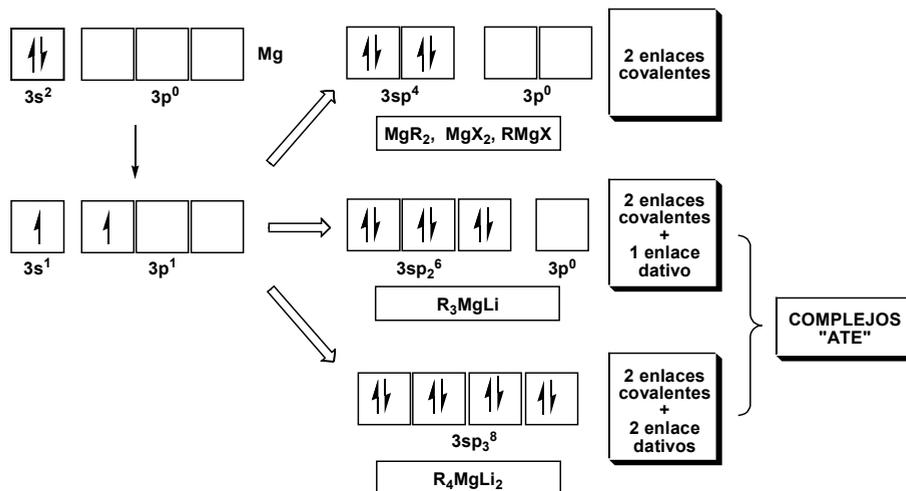
¹⁵⁸ W. Tochtermann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1966**, 5, 351.

¹⁵⁹ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

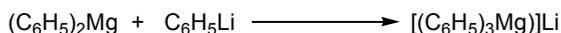
confiere al magnesio una gran estabilidad debido a que su capa externa queda completa e idéntica a la del argón.

Podemos servirnos de la Teoría de Hibridaciones para comprender mejor la formación de diferentes derivados organomagnesianos.

TEORÍA DE LA HIBRIDACIÓN
FORMACIÓN DE DERIVADOS ORGANOMAGNESIANOS



La aptitud de un organomagnesiano para formar complejos con ligandos aniónicos fue demostrada por primera vez por Wittig y colaboradores.¹⁵⁷ Aislaron en estado cristalino un complejo de tipo "ate" resultante de la reacción siguiente:



Posteriormente se demostró que una molécula de R_2Mg es capaz de asociarse con dos moléculas de RLi dando lugar a complejos que responden a la estequiometría R_4MgLi_2 ($\text{R}=\text{Ph}, \text{Me}$).^{160,161,162} Una serie de complejos de fórmula general R_3MgM (donde $\text{M}=\text{Li}, \text{Na}, \text{K}$) fué igualmente descrita en la literatura. Estos compuestos forman agregados en diferentes disolventes. Como veremos, nosotros vamos a utilizar tributilmagnesiatos de litio (Bu_3MgLi).

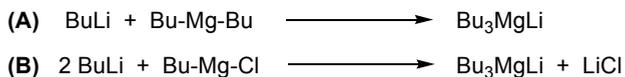
¹⁵⁷ G. Wittig, *Quart. Rev. (London)*, **1966**, 191.

¹⁶⁰ L. M. Seitz, T. L. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 1602.

¹⁶¹ D. B. Malpass, J. F. Eastam, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 3718

¹⁶² T. Greiser, J. Kopf, H. Weiss, *Chem. Ber.*, **1981**, *114*, 209.

El Bu_3MgLi puede prepararse bien por la adición en cantidades equimoleculares de $n\text{BuLi}$ sobre dibutilmagnesio (A),¹⁶³ o bien por la adición de $n\text{BuLi}$ sobre cloruro de butilmagnesio (B).¹⁶⁴

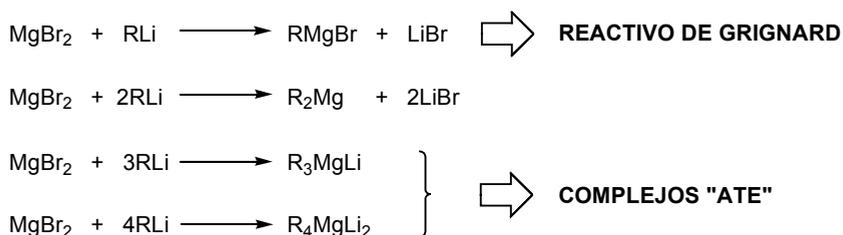


La segunda vía es preferible ya que la manipulación del cloruro de butilmagnesio es más sencilla. Por otra parte se ha demostrado que el Bu_3MgLi muestra la misma reactividad independientemente de su modo de preparación.¹⁶⁴

Nosotros preparamos el tributilmagnesio de litio por acción de $n\text{BuLi}$ (2.5M en solución de exano) sobre el MgBr_2 . Este complejo es estable en THF a -10°C en ausencia de agua y bajo atmósfera inerte.

Otros complejos similares al Bu_3MgLi pueden prepararse modificando la naturaleza de los ligandos alquilo alrededor del átomo de magnesio. Oshima y colaboradores¹⁵⁹ describen la preparación de complejos $i\text{PrBu}_2\text{MgLi}$ en condiciones similares.

En el esquema siguiente podemos observar los compuestos que se forman por reacción de MgBr_2 con RLi en proporciones estequiométricas diferentes.



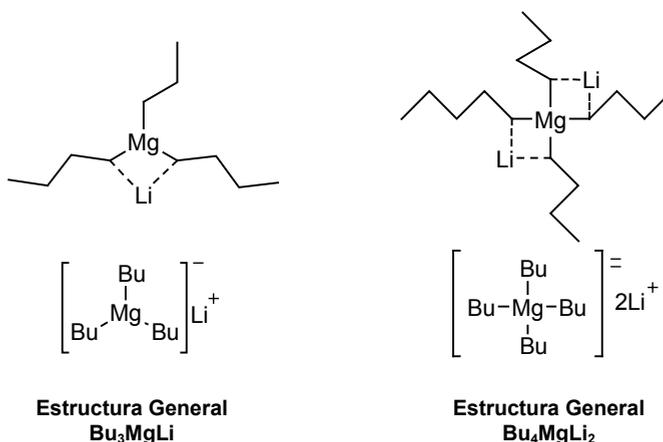
La adición de un tercer y cuarto equivalente de RLi forma el complejo "ate" de magnesio. Los tres o cuatro substituyentes alquilo forman un enlace directo con el magnesio. El átomo de litio se encuentra acomplejado con los carbonos situados en posición α al magnesio de dos grupos butilos. Estudios recientes de RMN llevados a cabo por Mulvey han podido confirmar la participación del disolvente dentro de la estructura del

¹⁶³ E. C. Ashby, L. C. Chao, J. Laemmle, *J. Org. Chem.*, **1974**, 39, 3258.

¹⁶⁴ T. Iida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁵⁹ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

complejo.¹⁶⁵ Podemos describir la estructura de estos complejos organomagnesiato de la forma siguiente.

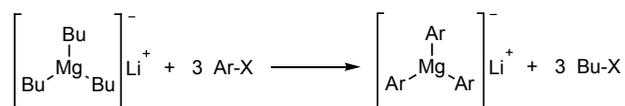


Los alquilmagnesiato de litio así formados han sido utilizados *in situ* en reacciones de intercambio con halogenuros orgánicos (RBr o RI).

La estructura tributilada (trialquilada) de estos complejos permite la participación de tres grupos butilos durante la reacción de intercambio.¹⁶⁴ De esta forma podemos reducir a 1/3 equivalentes la utilización de Bu₃MgLi dentro de la reacción.

En el esquema se muestra la formación de derivados triarilmagnesiato de litio a partir de Bu₃MgLi por intercambio halógeno-metal.

FORMACIÓN DE TRIARILMAGNESIATOS DE LITIO



1.1.2. Reactividad de complejos de magnesio tipo “ate”

El primer complejo “ate” de magnesio (R₃MgLi) fue publicado por Wittig en 1951.¹⁶⁶ Desde entonces, se han realizado diversos estudios sobre su estructura como los

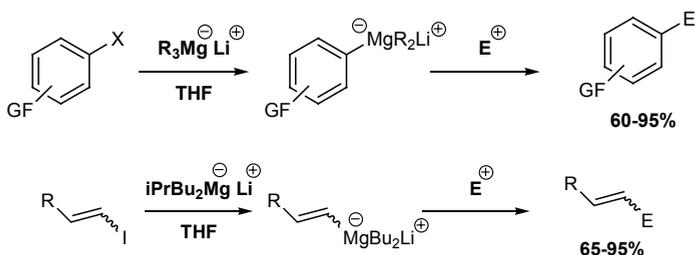
¹⁶⁵ R. E. Mulvey, *Chem. Commun.*, **2001**, 1049.

¹⁶⁴ T. Iida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁶⁶ G. Wittig, J. Friedrich, G. Lange, *Ann. Univ. Tübingen (Germany)*, **1951**, 571, 167.

anteriormente citados realizados por Mulvey. Sin embargo, la aplicación sintética de los magnesiatos no se ha investigado hasta fechas muy recientes.

Oshima y colaboradores describieron en 2000 y 2001 la preparación de arilmagnesiatos bencénicos, y de alqueniilmagnesiatos de litio,^{159,167} por intercambio halógeno-magnesio, y la reacción de estos compuestos con electrófilos.



La reacción realizada a baja temperatura permite el intercambio iodo-magnesio y bromo-magnesio por la acción del tributilmagnesio de litio (Bu_3MgLi).

Podemos constatar la buena reactividad de los derivados iodados de cara al intercambio halógeno-magnesio. El iodo, átomo menos electronegativo de la serie de los halógenos, se intercambia fácilmente gracias a su carácter nucleófilo pronunciado. Sin embargo, los compuestos iodados no son fáciles de obtener y por tanto su interés es menor a nivel económico e industrial. Oshima y colaboradores se centraron fundamentalmente en el intercambio bromo-magnesio en serie arílica.

El estudio realizado por Oshima permite analizar la selectividad de la reacción de intercambio en una serie bencénica. En el curso de sus ensayos se probaron diferentes complejos "ate". Según las conclusiones de los propios autores, la sustitución de uno o dos grupos butilos por otros ligandos alquilo permite reforzar (*iPr*) o disminuir (*Me*) la reactividad del complejo. El grupo metilo, siendo menos reactivo, favorece la disminución de reacciones secundarias de adición debidas a un exceso de grupos alquílicos más nucleófilos.

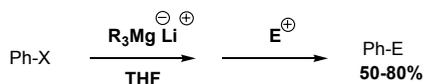
ORDEN DE REACTIVIDAD (R_3MgLi)



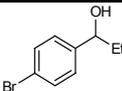
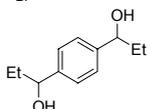
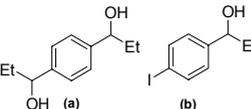
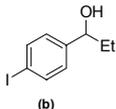
¹⁵⁹ K. Oshima, K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2481

¹⁶⁷ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

En la tabla siguiente se muestran algunos ejemplos de la selectividad en el intercambio halógeno-magnesio de compuestos arílicos.



Intercambio halógeno-magnesio con R₃MgLi. Reacción con electrófilos (Oshima et al.)

Ent.	Sustrato	Base	Electrófilo	Temp.	Producto	Rdto
1		1eq. iPrBu ₂ MgLi	EtCHO	-78°C		65%
2		1eq. Bu ₃ MgLi	EtCHO	-78°C		80%
3		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	-78°C	 (a)  (b)	9% (a) 64% (b)

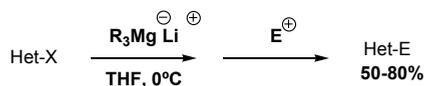
En el caso del para-bromiodobenceno con iPrBu₂MgLi, el más reactivo de los complejos magnesiatos ensayados, se puede comprobar que únicamente el átomo de yodo participa en el intercambio (**ent. 1**). El orden de reactividad de los halógenos (Br<I) se verifica.

Es interesante observar que la especie BuMe₂MgLi, menos reactiva que su análogo tributilado, es utilizada para inducir selectividad dentro de la reacción de intercambio sobre el para-diiodobenceno (**ent. 2,3**).

El ligando metilo sobre el magnesio parece menos reactivo que el grupo butilo, la cinética del segundo intercambio sobre el iodoalcolato es suficientemente lenta para quedar controlada. La especie monometalada se obtiene, de esta manera, con un 64% de rendimiento.

El trabajo de Oshima muestra la reactividad de estos nuevos agentes de metalación. Esta metodología permite trabajar con compuestos funcionalizados con grupos ester, amida y ciano, sin reacciones secundarias.

En 2001,¹⁵⁹ estudios de reactividad de magnesiatos de litio con heterociclos π -deficitarios (halógenopiridinas) y π -excedentarios (bromotiofeno) completaron el trabajo de Oshima.



Intercambio halógeno-magnesio con R₃MgLi. Serie heterocíclica. (Oshima et al.)

Ent.	Sustrato	Base	Electrófilo	Temp.	Producto	Rdto
1		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	0°C		58%
2		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	0°C		67%
3		1eq. BuMe ₂ MgLi	EtCHO	0°C		73%
4		1eq. Bu ₃ MgLi	EtCHO	0°C		56%
5		1eq. Bu ₃ MgLi	PhCHO	0°C		78%

El intercambio bromo-magnesio de la 3-bromopiridina con Bu₃MgLi a 0°C seguido de reacción con propanal conduce al alcohol secundario pero con un rendimiento moderado y con formación de compuestos secundarios (**ent. 4**).

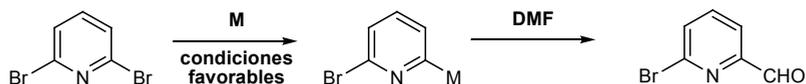
Para evitar reacciones secundarias Oshima propone la utilización del complejo BuMe₂MgLi, menos reactivo debido a la presencia de ligandos metilo. El BuMe₂MgLi resulta eficaz en la serie de ensayos realizados con halogenopiridinas (**ent. 1,2,3**).

La reacción de intercambio del 2-bromotiofeno con Bu₃MgLi a 0°C se produce con un buen rendimiento (**ent. 5**).

En conclusión podemos confirmar la buena reactividad de los magnesiatos de litio frente a halogenuros orgánicos (arilos y heteroarilos). La naturaleza del ligando alquilo influye de forma directa sobre la reactividad del complejo.

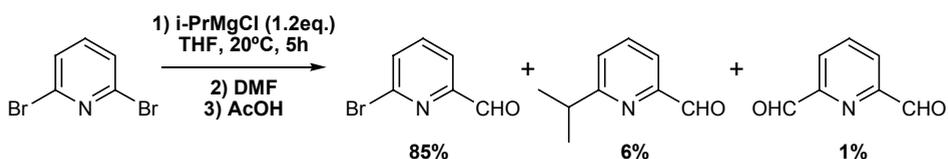
¹⁵⁹ K. Kitagawa, K. Oshima, A. Inoue, H. Shinokubo, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4333.

lida y Mase, en 2001, utilizan los magnesiatos¹⁶⁴ para la búsqueda de un nuevo antagonista de receptores muscarínicos M₃. La mono-metalación selectiva de la 2,6-dibromopiridina es la clave para sintetizar diferentes compuestos biológicamente activos.



La monometalación de la 2,6-dibromopiridina estaba descrita por intercambio bromo-litio. Sin embargo esta metodología necesita bajas temperaturas. Esto representa un gran inconveniente para realizar reacciones a escala industrial.

Quéguiner¹⁶⁸ y colaboradores propusieron una primera alternativa utilizando el intercambio bromo-magnesio a partir del reactivo *i*PrMgCl a temperatura ambiente. **Este fue el primer método eficaz de síntesis de reactivos de Grignard piridínicos.** Sin embargo, la reacción de intercambio es demasiado lenta (>5h a 20°C) y necesita de la adición de un exceso de reactivo organometálico. Además, aparecen productos secundarios debidos a la adición o a la doble sustitución del electrófilo.



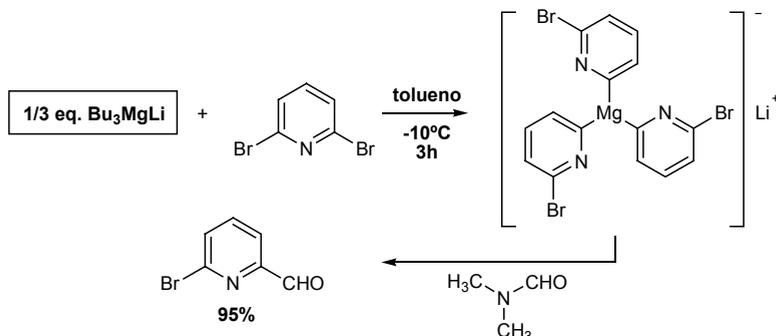
Como alternativa lida y Mase, con los precedentes de Oshima, decidieron probar con complejos de magnesio "ate". El tributilmagnesiato de litio, Bu₃MgLi, fue utilizado para realizar el monointercambio selectivo bromo-magnesio sobre la 2,6-dibromopiridina. La reacción se llevó a cabo a -10°C en tolueno.

En los ensayos de lida los tres grupos alquilo del complejo intervienen en el intercambio permitiendo trabajar con 1/3 equivalentes del reactivo organomagnesiato. El compuesto intermedio formado es el trí(piridil)magnesiato de litio. Esta molécula permanece estable en las condiciones empleadas y reacciona con el 6-bromopiridil-2-carboxialdehído con

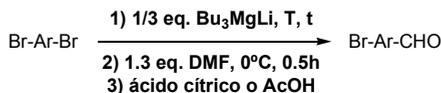
¹⁶⁴ T. lida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁶⁸ F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4339.

un 95% de rendimiento. Este procedimiento, utilizando condiciones no criogénicas, ha sido probado con éxito a escala semi-industrial (25Kg).¹⁶⁴



Los trabajos de Iida y Mase se completaron aplicando la misma metodología con diferentes compuestos dibromoarenos y dibromoheteroarenos con muy buenos rendimientos.



Intercambio halógeno-magnesio con $R_3\text{MgLi}$. Formilación selectiva. (Iida y Mase)

Ent.	Sustrato	Disolvente	Electrófilo	Temp.	Producto	Rdto
1		tolueno	5h	0°C		84%
2		tolueno	1.5h	0°C		99%
3		tolueno (1) THF(1)	1.5h	-10°C		78%
4		tolueno	3h	-10°C		73%

* Rendimientos obtenidos por HPLC

El grupo del Prf. Quéguiner esta especializado en el estudio de la metalación de sistemas heterocíclicos π -deficitarios. Después del desarrollo de metodologías de litación de azinas,^{169,170} su trabajo se ha centrado en la síntesis de compuestos organomagnesianos por reacciones de intercambio halógeno-metal en heterociclos π -deficitarios (piridinas).¹⁷¹

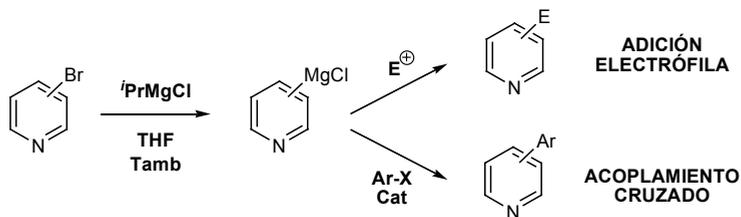
¹⁶⁴ T. Iida, T. Mase, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 4841.

¹⁶⁹ F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2000**, 57, 4059.

¹⁷⁰ A. Turck, N. Plé, F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 2001.

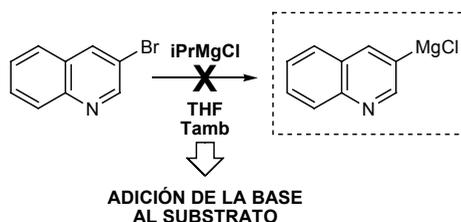
¹⁷¹ F. Trécourt, G. Breton, V. Bonnet, F. Mongin, F. Marsais, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 1349.

Quéguiner y colaboradores han estudiado la formación de intermedios heteroarilmagnesianos, y la reactividad de estos compuestos frente a electrófilos y en reacciones de acoplamiento cruzado.



Este método, válido para piridinas, se mostró ineficaz en la serie quinoleínica. Los compuestos como el cloruro de isopropilmagnesio (*i*PrMgCl), cloruro de terbutilmagnesio (*t*BuMgCl) o di(isopropilmagnesio) (*i*Pr₂Mg), no dieron lugar al intermedio quinolilmagnesio esperado.

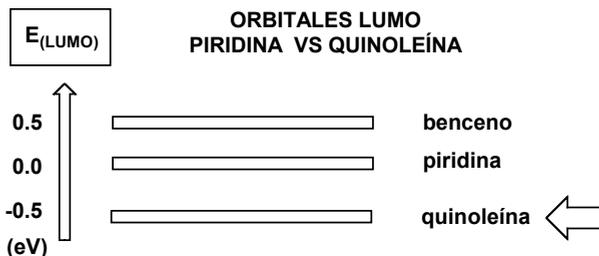
De hecho, en los ensayos con 3-bromoquinolina y (*i*PrMgCl) recuperaron mayoritariamente el reactivo inicial junto con productos de adición de la base sobre el sustrato, en lugar de producirse el intercambio del bromo por el reactivo organomagnésiano.



Estos resultados pueden explicarse por la Teoría de Orbitales Frontera. Esta teoría sugiere que las interacciones orbitarias más importantes se producen entre un par de orbitales moleculares determinados: el orbital molecular ocupado de mayor energía (HOMO) del primer reactante, y el orbital molecular vacante de menor energía (LUMO) del segundo reactante.

Los compuestos aromáticos π -deficitarios poseen orbitales LUMO de bajo nivel energético. El orbital LUMO de la quinoleína es de menor nivel de energía que el orbital LUMO de la piridina. Cuanto más bajo sea el LUMO del compuesto aromático π -deficitario, menor es la diferencia de energía entre este orbital y el orbital HOMO del

agente de intercambio (nBuLi, iPrMgCl). Esta mayor proximidad energética entre los dos orbitales favorece la reacción de adición nucleófila de la base sobre el sustrato. En la figura se muestra la comparación de los orbitales LUMO del benceno, piridina y quinoléina

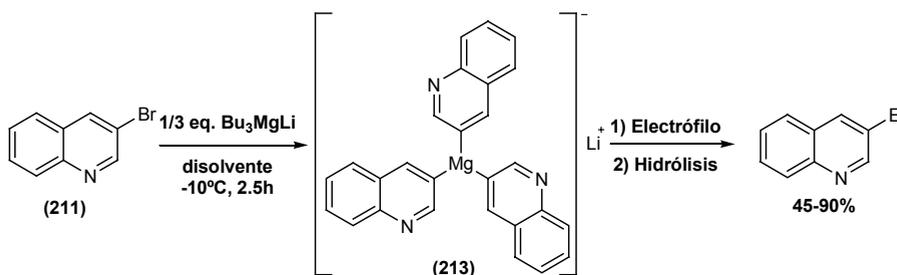


Debido a estos problemas se buscaron nuevas alternativas. A partir de los trabajos de Oshima e Iida, Quéguiner y colaboradores, diseñaron la síntesis de los primeros organomagnesiatos de la serie quinoléina.

El grupo de Quéguiner publicó en 2003 sus primeros resultados. Realizaron el intercambio bromo-magnesio de bromoquinoléinas a partir de complejos "ate" de tributilmagnesio.¹⁷²

La reacción del intermedio tri(quinolil)magnesiato de litio con distintos electrófilos permitió la funcionalización de quinoléinas con numerosos sustituyentes.

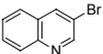
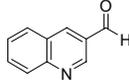
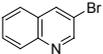
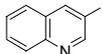
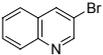
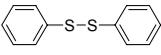
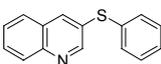
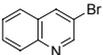
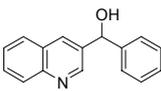
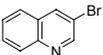
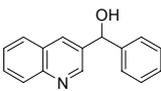
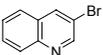
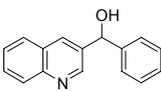
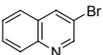
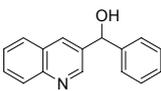
En el trabajo se describe la reacción con 2-bromoquinoléina (**210**), 3-bromoquinoléina (**211**) y 4-bromoquinoléina (**212**) utilizando Bu₃MgLi. Los mejores resultados se obtienen con 3-bromoquinoléina en THF a -10°C.



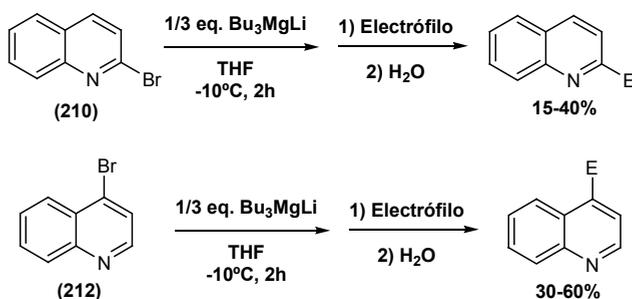
¹⁷² S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2033.

La tabla siguiente muestra alguno de los ensayos realizados con 3-bromoisoquinolina. Formación del intermedio tri(3-quinolil)magnesiato de litio (**204**) y reacción con electrófilos.

Intercambio halógeno-magnesio con R_3MgLi . Serie Quinoleína. (Queguiner et al.)

Ent.	Sustrato	Disolvente	Electrófilo	Temp.	Producto	Rdto
1		tolueno	DMF	-10°C		75%
2		tolueno	I ₂	-10°C		76%
3		tolueno		-10°C		44%
4		tolueno		-10°C		65%
5		THF		-10°C		89%
6		MTBE		-10°C		71%
7		DEE		-10°C		56%

Los ensayos con la 2-bromoquinolina (**201**) y la 4-bromoquinolina (**203**) dieron rendimientos inferiores.

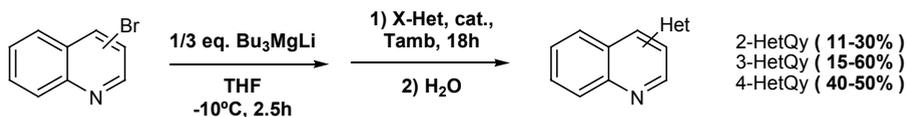


En conclusión, realizaron la preparación de 2,3 y 4-bromoquinoleínas funcionalizadas por intercambio bromo-magnesio utilizando complejos "ate" de magnesio. Los magnesiatos obtenidos resultaron más estables que sus análogos organolíticos.

El intercambio bromo-litio necesita bajas temperaturas para evitar reacciones secundarias. Sin embargo el intercambio bromo-magnesio por medio de magnesiatos funcionó con éxito a -10°C .

Después de su primer trabajo sobre complejos "ate", Quéguiner y colaboradores¹⁷³ en 2003 realizaron las primeras reacciones de acoplamiento cruzado de arilmagnesiatos de litio con halogenuros orgánicos, catalizadas por paladio. Antes de este trabajo, nunca se había descrito reacciones de acoplamiento con triarilmagnesiatos de litio.

Diferentes tri(quinolil)magnesiatos de litio obtenidos a partir de la 2-bromoquinoleína, la 3-bromoquinoleína y la 4-bromoquinoleína fueron utilizados en reacciones de acoplamiento con distintos bromuros y cloruros heteroaromáticos.



El halogenuro de arilo se prepara en solución junto con el catalizador (complejo de paladio(0)). Finalmente la solución se adiciona sobre el complejo de magnesio "ate".

La mayor parte de las experiencias se hicieron con la 3-bromoquinoleína (**202**) que ofreció los mejores resultados. En la tabla siguiente se recogen ejemplos de los acoplamientos realizados.

Intercambio halógeno-magnesio con $R_3\text{MgLi}$. Ensayos de acoplamiento. (Queguiner et al.)

Ent.	Sustrato	Disolvente	Het-X	Temp.	Producto	Rdto
1		THF		-10°C		59%
2		THF		-10°C		35%
3		THF		-10°C		29%
4		THF		-10°C		24%

¹⁷³ S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 3877.

De forma general obtuvieron mejores rendimientos con halogenuros aromáticos π -deficitarios como la 2-bromopiridina (**ent.1**). Esto puede ser debido a que la etapa inicial de adición oxidante de este compuesto sobre el paladio es más favorable.

Un sustrato menos reactivo de cara a la adición oxidante, como el 2-bromotiofeno (**ent.4**), dio un rendimiento más bajo.

Esta metodología permitió la realización de una secuencia sintética de intercambio y acoplamiento “in situ”, sin la necesidad de aislar el intermediario organometálico, y en unas condiciones de reacción suaves.

NOTA RESÚMEN:

Los compuestos organometálicos complejos del tipo “ate” son una alternativa de metalación importante sobre todo por sus implicaciones a nivel industrial.

El interés de estos resultados justifica el desarrollo de un proyecto encaminado a aplicar la metodología de los complejos “ate” de magnesio a otros heterociclos, y en particular a las triazolopiridinas.

Con esta idea se ha llevado a cabo la parte del trabajo que se presenta seguidamente. En primer lugar se ha estudiado la posible desprotonación directa de una serie de sustratos aromáticos por trialkilmagnesiatos de litio para la formación de los correspondientes complejos “ate” de magnesio. Después se ha valorado su estabilidad y su reactividad con diferentes electrófilos y se han hecho ensayos de acoplamiento cruzado con haluros de arilo.

2. DESPROTONACIÓN POR COMPLEJOS DE MAGNESIO TIPO “ATE”.

Esta parte de la investigación se realizó en la Universidad de Rouen (Francia), dirigido por el Prf. Guy Quéguiner y la Prfa. Florence Mongin, en colaboración con los estudiantes de doctorado Haçan Awad y Omar Bayh.

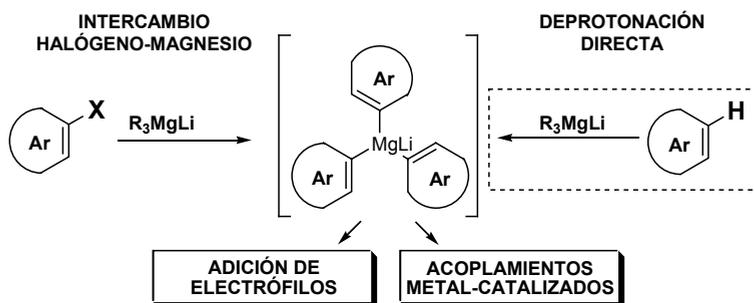
Como se ha visto en el apartado anterior, hasta el momento de empezar este trabajo se habían descrito estudios de metalación de sistemas aromáticos con magnesiatos de litio (R_3MgLi) por reacciones de intercambio halógeno-magnesio.

La validez de los magnesiatos en reacciones de adición electrófila queda constatada, mejorando en muchos casos las prestaciones de los organomagnesianos tradicionales.¹⁶⁷

También se habían realizado los primeros ensayos de acoplamiento catalizado por paladio.¹⁷³

El interés de los magnesiatos es evidente, puesto que permiten trabajar a temperaturas más elevadas. Numerosos estudios de intercambio halógeno-magnesio han sido descritos usando complejos de magnesio “ate”, pero no existen ejemplos de desprotonación directa de sistemas aromáticos.

La primera etapa en nuestro estudio ha sido, por tanto, la evaluación de las reacciones de metalación por desprotonación directa a distintos substratos aromáticos, siendo este el planteamiento general de la investigación que a continuación se describe.



¹⁶⁷ K. Oshima, K. Kitagawa, A. Inoue, H. Shinokubo, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 2481

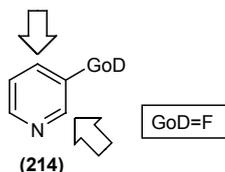
¹⁷³ S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 3877.

2.1. DESPROTONACIÓN VIA MAGNESIATOS DE LITIO (I)

SERIE COMPUESTOS AROMÁTICOS FLUORADOS

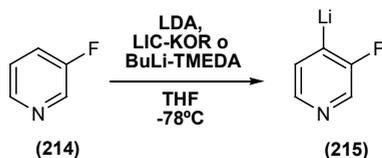
2.1.1. Magnesiatos de 3-fluoropiridina. Reacción con electrófilos

Los primeros experimentos se realizaron sobre la 3-fluoropiridina (**214**). Este sustrato presenta dos posiciones de metalación posibles en *orto* al átomo de fluor.



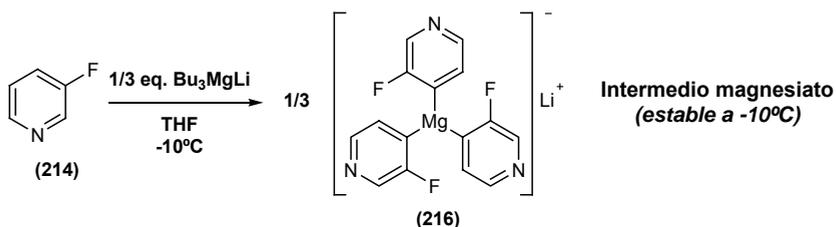
3-fluoropiridina
(posición de metalación: C2 y C4)

La metalación de la 3-fluoropiridina (**214**) por desprotonación directa por bases líticas ha sido objeto de estudio en la literatura.^{103,169} Las condiciones óptimas para una metalación química y regioselectiva sobre la posición C4 son las siguientes: BuLi-TMEDA, LIC-KOR (mezcla de BuLi y *t*-BuOK) o LDA en THF a -75°C . El intermedio 3-fluoro-4-litopiridina (**215**) obtenido a baja temperatura, se descompone en un intervalo comprendido entre -60°C y -20°C .



Intermedio lítico
(descompone entre -60°C y -20°C)

Nosotros llevamos a cabo la desprotonación de la 3-fluoropiridina (**214**) con 1/3 eq. de tributilmagnesiato de litio (Bu_3MgLi) en THF a -10°C sin observar la degradación del intermedio arilmagnesiato. La desprotonación se produjo en la posición C4, la misma en la que se litia con *n*-BuLi-TMEDA.



¹⁰³ G. Quéguiner, F. Marsais, V. Snieckus, J. Epszajn, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1991**, 52, 187.

¹⁶⁹ F. Mongin, G. Quéguiner, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4059.

El intermedio arilmagnesiato se hizo reaccionar con diferentes electrófilos: yodo, 4-anisaldehído, 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, y bromuro de alilo (**ent.1,2,3,6**) dando rendimientos equiparables a los obtenidos utilizando reactivos líticos. [La adición de los correspondientes electrófilos se realiza a temperatura de desprotonación ($T_{Desp.}$) y posteriormente se deja evolucionar a temperatura ambiente].



Desprotonación de 3-fluoropiridina. Reacción con electrófilos

Ent.	Sustrato	Base	Electrófilo	$T_{Desp.}$	Producto	Rdto
1	 (214)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	-10°C	 (217a)	64%
2	 (214)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (217b)	50%
3	 (214)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (217c)	55%
4	 (214)	1eq. BuLi + 1eq. TMEDA		-78°C	 (217c)	60%
5	 (214)	1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		-10°C	 (217c)	74%
6	 (214)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (217d)	40%

Se comparó la reacción de metalación de la 3-fluoropiridina utilizando tres bases distintas: *n*BuLi-TMEDA (a -78°C), Bu₃MgLi y Bu₃MgLi-TMEDA, respectivamente, y después el piridinmagnesiato de litio formado se hizo reaccionar con un mismo electrófilo: 3,4,5-trimetoxibenzaldehído.

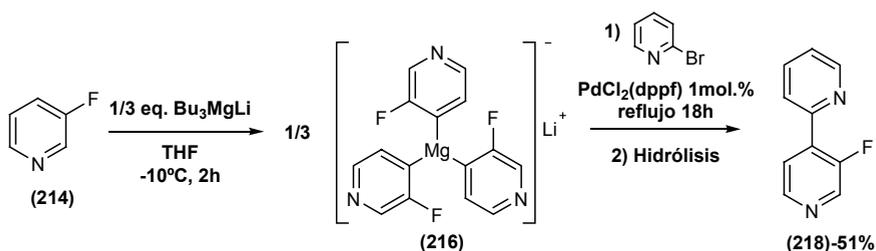
Como se puede observar los resultados son similares para la metalación con *n*BuLi-TMEDA y Bu₃MgLi, mientras que la adición de TMEDA a Bu₃MgLi incrementa el rendimiento hasta en un 20% (ent. 3,4,5).

2.1.2. Magnesiatos de 3-fluoropiridina. Reacciones de acoplamiento

Una vez comprobada la formación del complejo "ate" de la fluoropiridina y su reactividad con electrófilos se ensayaron reacciones de acoplamiento cruzado con haluros de arilo catalizadas por paladio.

En la revisión de los antecedentes comentábamos los primeros acoplamientos con magnesiatos de litio en series quinolínicas. El tri(quinolil)magnesiato de litio formado por intercambio halógeno-magnesio podía reaccionar con haluros aromáticos para dar arilquinolinas.¹⁷³ Ahora planteamos la posibilidad de acoplamiento llevando a cabo la síntesis del intermedio por deprotonación en lugar de intercambio halógeno-metal.

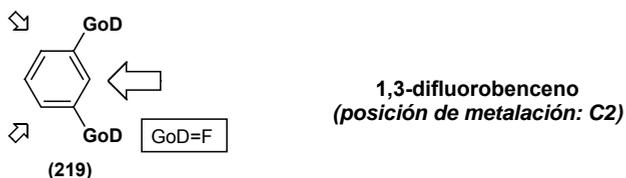
Se realizó un ensayo de acoplamiento con 2-bromopiridina y el intermedio tri-[(3-fluoro-4-piridil)]magnesiato de litio (**216**). La reacción se llevó a cabo en THF a reflujo utilizando paladio como catalizador y 1,1'-bis(difenil-fosfino)ferroceno (dppf) como ligando obteniendo la biperidina (**218**) con un rendimiento del 51%.



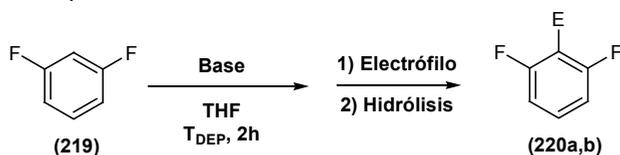
2.1.3. Magnesiatos de 3-difluorobenceno. Reacción con electrófilos

El siguiente sustrato sobre el que se ensayó el intercambio hidrógeno-magnesio fue el 1,3-difluorobenceno (**219**). La presencia de los dos sustituyentes fluor *o*-directores (GoD) orienta la metalación a la posición C2.

¹⁷³ S. Dumouchel, F. Mongin, F. Trécourt, G. Quéguiner, Tetrahedron Lett., **2003**, 44, 3877.



Se realizó la desprotonación de 1,3-difluorobenceno (**219**) en la posición C2 con Bu_3MgLi dando lugar al tri(1,3difluoro-2-fenil)magnesiato de litio. Como se muestra en la tabla siguiente, el intermedio se hizo reaccionar con electrófilos, iodo (**ent.1**) y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído comparando los resultados en función de distintos agentes de metalación (**ent.2,3,4**).



Desprotonación de 1,3-difluorobenceno con $R_3\text{MgLi}$. Reacción con electrófilos

Ent.	Sustrato	Base	Electrófilo	$T_{\text{Desp.}}$	Producto	Rdto
1		1/3eq. $\text{Bu}_3(\text{TMP})\text{MgLi}_2$	I_2	-10°C		73%
2		1/3eq. Bu_3MgLi		-10°C		74%
3		1/3eq. Bu_3MgLi + 1/3eq. TMEDA		-10°C		86%
4		1eq. BuLi		-78°C		81%

Los rendimientos obtenidos con magnesiato son comparables a los descritos en las reacciones con derivados líticos,^{174,175} pero en este método se trabaja a una

¹⁷⁴ A. M. Roe, M. A. Burton, G. L. Willey, M. W. Baines, A. C. Rasmussen, *A. C. J. Med. Chem.*, **1968**, *11*, 814.

¹⁷⁵ T. Rausis, M. Schlosser, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3351.

temperatura de metalación más alta. La adición de TMEDA al medio reaccionante mejora el resultado final.

NOTA RESUMEN

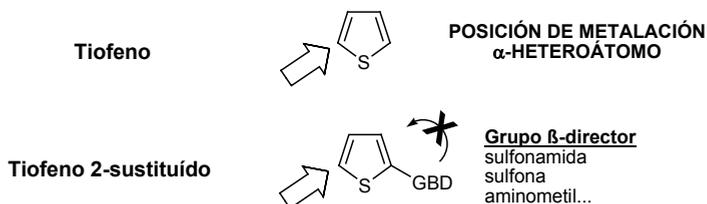
La 3-fluoropiridina y el 1,3-difluorobenceno se desprotonan utilizando Bu_3MgLi en THF a $-10^\circ C$. El intermedio magnesiato de litio formado puede ser utilizado en reacciones de adición de electrófilos o en acoplamientos biarílicos. La ventaja de esta metodología es la estabilidad relativa de las especies organometálicas. El intercambio hidrógeno-litio requiere temperaturas muy bajas ($-78^\circ C$) para evitar reacciones secundarias, mientras que el intercambio hidrógeno-magnesio puede realizarse entre $-10^\circ C$ y temperatura ambiente. La reactividad de la base (Bu_3MgLi) se ve incrementada por la presencia del aditivo TMEDA.

2.2. DESPROTONACIÓN VIA MAGNESIATOS DE LITIO (II)

SERIE TIOFENO Y DERIVADOS

2.2.1. Magnesiatos de tiofeno y derivados. Reacción con electrófilos

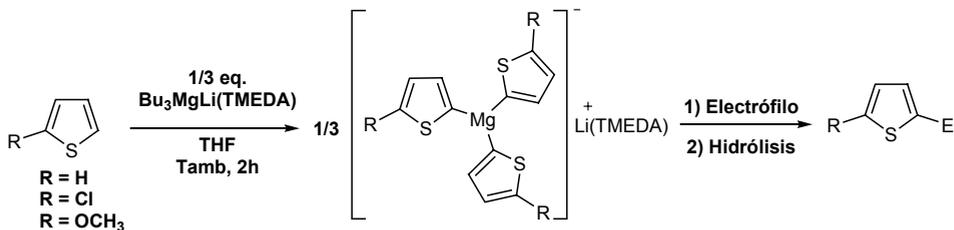
La metalación de tiofeno por derivados líticos se produce de manera prácticamente exclusiva en la posición C α al heteroátomo. Incluso el efecto de sustituyentes fuertemente β -directores (G β D) en la posición C2 queda completamente anulado por la α -litiación selectiva en la posición C5.



Las condiciones de metalación de tiofenos en general son más suaves en comparación a la mayor parte de heterociclos, y es conocido que la deprotonación utilizando $nBuLi$ se ve favorecida por la presencia de TMEDA.¹⁷⁶

¹⁷⁶ H. W. Gschwend, H. R. Rodriguez, *Org. React.*, **1979**, 26, 1.

Hemos ensayado la desprotonación de tiofenos utilizando magnesiatos de litio.



Las primeras experiencias se realizaron sobre tiofeno (**221**) utilizando 1/3 eq. de tributilmagnesiatos de litio en THF a temperatura ambiente.

El intermedio tri(2-tienil)magnesiatos de litio se hizo reaccionar con electr\u00f3filos, iodo y 4-anisaldeh\u00eddo, manteniendo la temperatura ambiente dando lugar al yoduro (**222a**) y al alcohol (**222b**) correspondientes con buenos rendimientos (**ent.1,2**).

Desprotonaci\u00f3n de tiofeno. Reacci\u00f3n con electr\u00f3filos

Ent.	Sustrato	Base	Electr\u00f3filo	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	Tamb	 (222a)	90%
2	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (222b)	60%
3	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		Tamb	 (222c)	96%

Una prueba en presencia 1/3 eq. del aditivo TMEDA, utilizando como electr\u00f3filo 3,4,5-trimetoxibenzaldeh\u00eddo, di\u00f3 como resultado la obtenci\u00f3n del alcohol (**222c**) con un rendimiento del 96% (**ent.3**).

Posteriormente se realizaron tambi\u00e9n a temperatura ambiente ensayos de desprotonaci\u00f3n y adici\u00f3n de electr\u00f3filos sobre tiofenos sustituidos en C2, 2-clorotiofeno (**223**) y 2-metoxitiofeno (**224**).

Desprotonación de (2R)tiofenos. Reacción con electrófilos

Ent.	Sustrato	Base	Electrófilo	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1		1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	Tamb		68%
2		1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb		78%
3		1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		Tamb		93%
4		1eq. BuLi		-78°C		79%
5		1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	Tamb		75%
6		1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		Tamb		87%

Los resultados obtenidos fueron buenos, y una vez más la incorporación de TMEDA supuso una mejora en el rendimiento final de reacción (**ent.1,2,3,5,6**).

Finalmente se comparó la desprotonación de 2-clorotiofeno (**223**) utilizando nBuLi y Bu₃MgLi-TMEDA frente a 3,4,5-trimetoxibenzaldehído, dando un rendimiento del 93% en el caso del uso del magnesiató contra el 79% obtenido con el derivado lítico (**ent.4,5**).

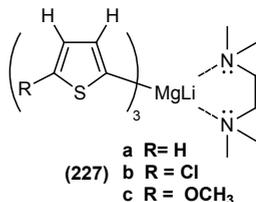
2.2.2. Magnesiatos de tiofeno y derivados.

Estudio de RMN de los intermedios magnesiatos

Los magnesiatos de los tiofenos son compuestos estables a temperatura ambiente.

Ha sido posible realizar los espectros de RMN ¹H de los intermedios tri(2-tienil)magnesiató de litio (**227a**), tri(2-cloro-5-tienil)magnesiató de litio (**227b**) y tri(2-metoxi-5-tienil)magnesiató de litio (**227c**) utilizando THF deuterado como disolvente. Las

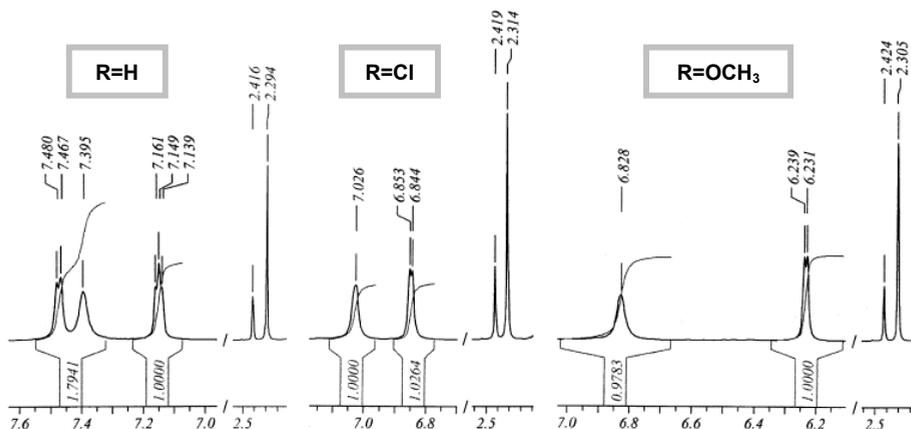
muestras se prepararon tomando, bajo atmósfera de nitrógeno, una alícuota a partir de la mezcla reactiva resultante de la desprotonación del tiofeno correspondiente con 1/3 eq. $\text{Bu}_3\text{MgLi}(\text{TMEDA})$.



Intermedios
(2R-tienil) $_3$ MgLi(TMEDA)

En la figura se recoge la región aromática de los espectros de cada uno de los intermedios, así como las señales correspondientes a los protones del aditivo TMEDA.

ESPECTROS DE RMN ^1H DE INTERMEDIOS MAGNESIATOS DE LITIO DE TIOFENO, 2-CLOROTIOFENO Y 2-METOXITIOFENO



Observamos tres señales, en el caso del tiofeno, correspondientes cada una a un protón aromático del tiofeno, y únicamente dos señales en el caso de los derivados 2-sustituídos.

La reacción es cuantitativa en los tres casos, y el espectro confirma la desaparición de las señales correspondientes a los protones en $\text{C}\alpha$ al átomo de azufre.

Para evaluar la estabilidad de estos compuestos se guardaron las muestras a temperatura ambiente y se repitieron los análisis de RMN ^1H 1, 3 y 5 días más tarde. El

resultado fue que no se observaron indicios de degradación ni reacciones secundarias. El intermedio magnesiato es estable a esta temperatura.

Para comprobar el rol del TMEDA se realizó también una experiencia de RMN ^1H sobre una muestra proveniente de la deprotonación de 2-clorotiofeno por 1/3 eq. Bu_3MgLi sin adición de TMEDA. El espectro reveló la presencia de señales de producto no metalado.

El intercambio hidrógeno-magnesio se produce de forma cuantitativa cuando se incorpora TMEDA en el medio, mientras que disminuye sin la utilización de este aditivo.

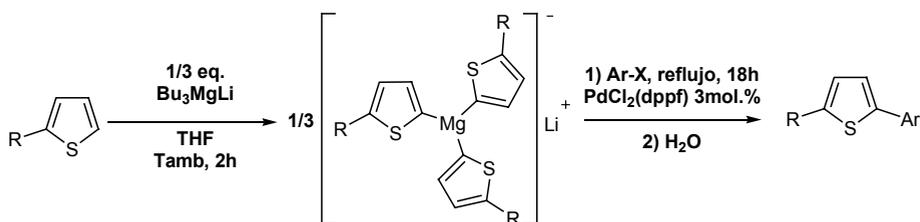
2.2.3. Magnesiatos de tiofeno y derivados.

Reacciones de acoplamiento cruzado

Se realizaron ensayos de acoplamiento cruzado entre los intermedios tri(2-tienil)magnesiato de litio (**227a**), tri(2-cloro-5-tienil)magnesiato de litio (**227b**) y tri(2-metoxi-5-tienil)magnesiato de litio (**227c**) y distintos haluros aromáticos.

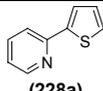
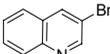
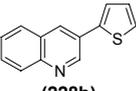
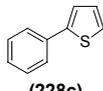
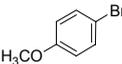
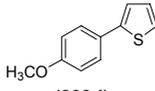
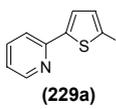
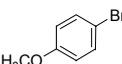
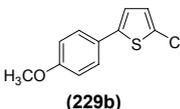
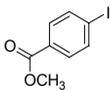
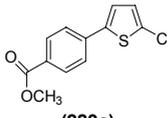
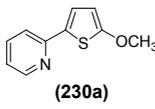
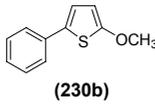
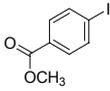
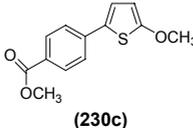
Las condiciones de metalación fueron las mismas descritas anteriormente.

El acoplamiento, a diferencia de las reacciones con electrófilos que se realizan a temperatura ambiente, se lleva a cabo en agitación a reflujo, utilizando paladio como catalizador y 1,1'-bis(difenilphosphino)ferroceno (dppf) como ligando.



En la tabla de la página siguiente se recogen los ensayos de acoplamiento. Los rendimientos en general son buenos, teniendo en cuenta que nuestra metodología implica reacciones de metalación y acoplamiento *in situ*, a diferencia de otros acoplamientos como el de Stille o Suzuki, que se llevan a cabo en más de una etapa.

Desprotonación de tiofeno y derivados. Reacciones de acoplamiento

Ent.	Sustrato	Base	Ar-X	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228a)	77%
2	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228b)	56%
3	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228c)	84%
4	 (221)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (228d)	92%
5	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (229a)	68%
6	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (229b)	81%
7	 (223)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (229c)	22%
8	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (230a)	56%
9	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (230b)	67%
10	 (224)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (230c)	40%

La reacción de tri(2-tienil)magnesiato de litio (**218a**) con sustratos π -deficientes, 2-bromopiridina y 3-bromoquinolina, para dar los productos de acoplamiento (**219a,b**) se produjo con buen rendimiento. Obtuvimos un mejor resultado con 2-bromopiridina donde la adición oxidante al catalizador está más favorecida. (**ent.1,2**).

Para un mismo sustratos π -deficiente, 2-bromopiridina, se obtuvo mejor resultado con el magnesiato del tiofeno, que con los magnesiatos de los derivados (**ent.1,5,8**). Las reacciones con haluros fenílicos (**ent.3,4,6,9**) proporcionaron rendimientos más elevados que los obtenidos con haluros piridínicos (**ent. 1,5,8**). El 4-iodobenzoato de metilo proporcionó rendimientos más bajos debido probablemente a la existencia de reacciones secundarias sobre el grupo ester (**ent.7,10**).

NOTA RESUMEN

Se ha mostrado la desprotonación de tiofenos por magnesiatos de litio. La metalación es regioselectiva sobre la posición C α al heteroátomo utilizando 1/3 eq. de Bu₃MgLi en THF a temperatura ambiente. Los intermedios tienilmagnesiatos de litio generados son estables a temperatura ambiente y atmósfera inerte, esto hace posible el estudio de RMN de sus estructuras y permite el control de la metalación de una manera directa. El tienilmagnesiato de litio puede ser atrapado con electrófilos o en reacciones de acoplamiento cruzado en un procedimiento "one-pot" con buenos rendimientos. El uso del aditivo TMEDA mejora los rendimientos de reacción, hecho que se pone en evidencia al analizar los espectros de resonancia de los magnesiatos.

2.3. DEPROTONACIÓN VIA MAGNESIATOS DE LITIO (III)

SERIE OXAZOL Y BENZOXAZOL

2.3.1. Revisión metalación oxazol-benzoxazol

Es conocido que la metalación del oxazol (**231**) y del benzoxazol (**235**) por medio de derivados alquil-líticos se produce en la posición C2, generándose un equilibrio entre las especies 2-metaladas y las formas abiertas enolato (**232**) o fenolato (**234**) de litio.^{177,178,179,180}

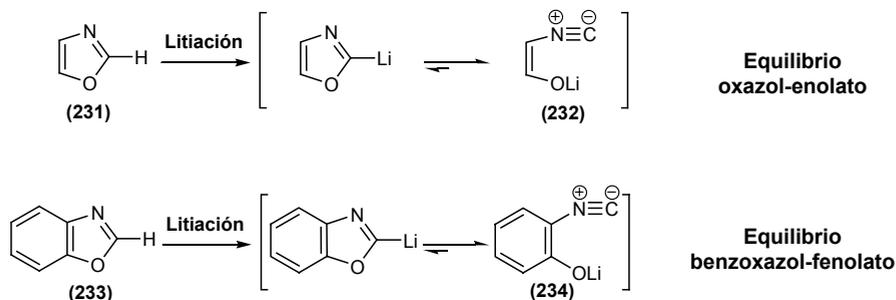
¹⁷⁷ R. Schröder, U. Schöllkopf, E. Blume, I. Hoppe, *Liebigs Ann. Chem.*, **1975**, 533.

¹⁷⁸ T. L. Gilchrist, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1987**, 41, 41.

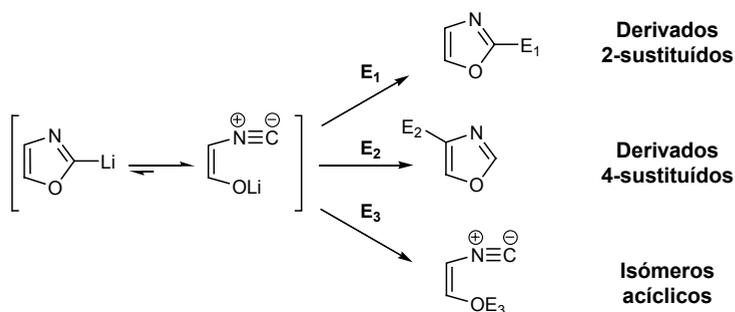
¹⁷⁹ G. W. Rewcastle, A. R. Katritzky, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1993**, 56, 155.

¹⁸⁰ B. Iddon, *Heterocycles*, **1994**, 37, 1321.

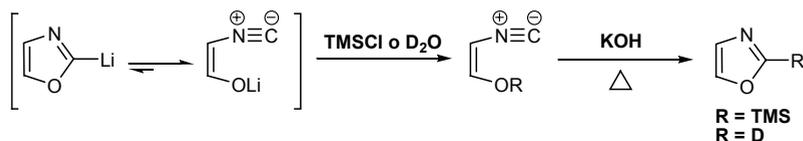
En la literatura existen varios estudios de RMN que muestran que dicho equilibrio se encuentra desplazado completamente del lado de los isómeros abiertos.^{181,182}



Partiendo del litiooxazol, dependiendo de la naturaleza del electrófilo utilizado para atrapar el intermedio lítico, se pueden obtener diferentes especies: derivados 2-sustituídos (utilizando DMF, benzofenona y formiato de etilo), derivados 4-sustituídos (utilizando aldehídos más reactivos) o isómeros acíclicos (utilizando electrófilos oxofílicos como TMSCl o D₂O).



Los isómeros acíclicos pueden ciclarse durante la manipulación posterior a la reacción y/o por calentamiento.¹⁸³

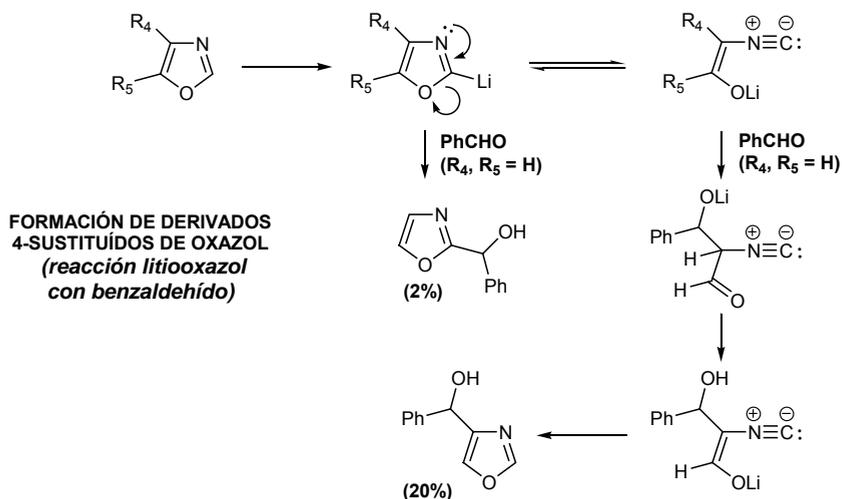


Hodges y colaboradores describieron el siguiente mecanismo para explicar la formación de derivados 4-sustituídos en la reacción de litiooxazol con benzaldehído:

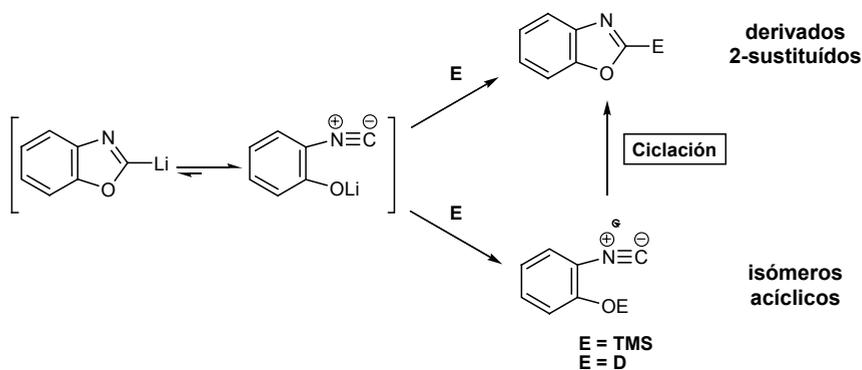
¹⁸¹ E. Crowe, F. Hossner, M. J. Hughes, *Tetrahedron*, **1995**, 51, 8889.

¹⁸² C. Hilf, F. Bosold, K. Harms, M. Marsch, G. Boche, *Chem. Ber./Recl.*, **1997**, 130, 1213.

¹⁸³ J. C. Hodges, W. C. Patt, C. J. Connolly, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 449.



El comportamiento del litiobenzoxazol frente a electrófilos es similar, sin embargo, no puede formar derivados análogos a los derivados 4-sustituídos del oxazol.



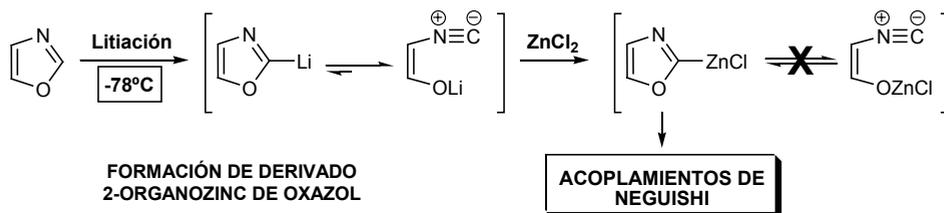
Los oxazoles son muy utilizados en síntesis orgánica y están presentes en una gran cantidad de compuestos biológicamente activos.^{184,185} La mayor parte de derivados 2-sustituídos del oxazol se preparan a partir de precursores acíclicos, evitando así el problema de isomería.

¹⁸⁴ B. A. Lipshutz, *Chem. Rev.*, **1986**, 86, 795.

¹⁸⁵ J. R. Lewis, *Nat. Prod. R.*, **1995**, 12, 135.

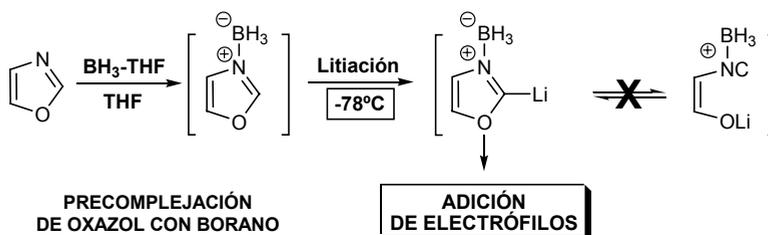
La utilización de derivados de estaño es una posible solución al problema. Están descritas reacciones de acoplamiento con derivados 2-estaniloxazoles,¹⁸⁶ sin embargo la alta toxicidad de estos compuestos limita la aplicación general de esta metodología.

Anderson y colaboradores dan una alternativa al uso de derivados de estaño que resuelve de igual forma el problema del equilibrio.^{187,188} La transmetalación del intermedio oxazolítico al derivado organozínquico favorece el cierre del anillo. Este hecho está demostrado por medio de estudios de resonancia magnética nuclear. El bajo carácter oxofílico del zinc y la naturaleza del enlace C-Zn, fuertemente covalente, permite explicar la predominancia de la forma cíclica. Los derivados organozínquicos del oxazol y benzoxazol fueron utilizados por estos autores en reacciones de acoplamiento tipo Neguishi obteniendo 2-ariloxazoles y 2-arilbenzoxazoles con buenos resultados.



Vedejs y colaboradores proponen una tercera alternativa.¹⁸⁹ La precomplejación del oxazol con borano previa a la litiación permite la preparación del derivado oxazolítico en su forma cerrada.

Partiendo del intermedio cíclico se describen reacciones de adición electrofílica dando lugar a derivados 2-sustituídos con excelentes rendimientos.



¹⁸⁶ A. Dondoni, G. Fantin, M. Fogagnolo, A. Medici, P. Pedrini, *Synthesis*, **1987**, 693.

¹⁸⁷ B. A. Anderson, N. K. Ham, *Syntheses*, **1996**, 583.

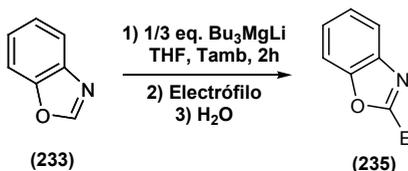
¹⁸⁸ T. J. Kress, D. L. Varie, J. P. Wepsiec, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8634.

¹⁸⁹ E. Vedejs, S. D. Monahan, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 5192.

Todos los ejemplos de metalación de oxazol y benzoxazol comentados hasta el momento se llevaban a cabo en condiciones de baja temperatura (-78°C). A continuación presentamos los ensayos de desprotonación de estos compuestos que hemos llevado a cabo utilizando magnesiatos de litio utilizando temperaturas más elevadas.

2.3.2. Benzoxazol. Estudio de metalación por magnesiatos

En primer lugar efectuamos los ensayos sobre benzoxazol (**233**). Se realizó la desprotonación utilizando tributilmagnesiatos de litio (Bu_3MgLi) en THF a temperatura ambiente. El intermedio magnesiatos se hizo reaccionar con diferentes electrófilos: agua deuterada, iodo y 4-anisaldehído dando lugar al compuesto deuterado (**235a**), el yoduro (**235b**) y el alcohol (**235c**) correspondiente con buenos rendimientos (ent.1,2,3).

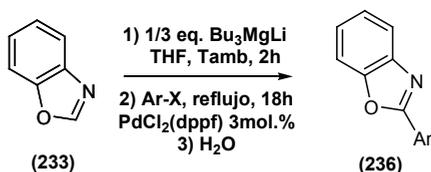


Desprotonación de benzoxazol. Reacción con electr\u00f3filos

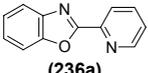
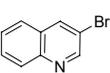
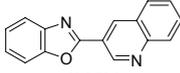
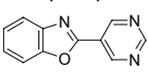
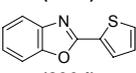
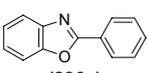
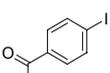
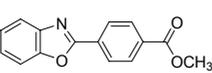
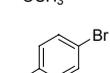
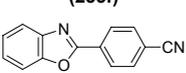
Ent.	Sustrato	Base	Electr\u00f3filo	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi	D_2O	Tamb	 (235a)	68%
2	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi	I_2	Tamb	 (235b)	60%
3	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (235c)	70%
4	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi + 1/3eq. TMEDA		Tamb	 (235d)	71%

En el caso de tiofenos la desprotonación utilizando Bu_3MgLi se veía favorecida con la adición de TMEDA. Se realizó un ensayo de metalación con $\text{Bu}_3\text{MgLi}(\text{TMEDA})$ y el resultado fue que la incorporación del aditivo no supuso un incremento destacable en el rendimiento final de la reacción (**ent.4**).

El magnesiato del benzoxazol se utilizó a continuación en reacciones de acoplamiento cruzado con varios haluros aromáticos. Sobre el intermedio magnesiato se adicionó a temperatura ambiente el catalizador de paladio y el correspondiente haluro de arilo y posteriormente se mantuvo la mezcla en agitación a reflujo.



Desprotonación de benzoxazol. Reacciones de acoplamiento

Ent.	Sustrato	Base	Ar-X	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (236a)	76%
2	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (235b)	52%
3	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (236c)	41%
4	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (236d)	30%
5	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (236e)	50%
6	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (235f)	52%
7	 (233)	1/3eq. Bu_3MgLi		Tamb	 (236g)	61%

Los rendimientos de acoplamiento fueron buenos cuando se utilizaron sustratos π -deficientes como 2-bromopiridina, 3-bromoquinolina y 5-bromopirimidina, dando lugar a los compuestos biarílicos (**236a-c**) (**ent.1,2,3**).

Un rendimiento más bajo se observó al ensayar la reacción con un sustrato menos activado como el 2-bromotiofeno (**ent.4**).

La reacción con haluros fenílicos proporcionó buenos resultados (**236e-g**), incluso con la presencia de grupos funcionales ester y nitrilo (**ent.5,6,7**).

2.3.3. Benzoxazol. Estudio de RMN del intermedio magnesiatado

Resultaba interesante comprobar si, de la misma forma que ocurre en el caso de los derivados líticos de oxazol y benzoxazol, nuestros intermedios magnesiatados también están en un equilibrio entre la forma abierta y cerrada.

Se llevaron a cabo las experiencias de RMN ^1H y ^{13}C a temperatura ambiente de la mezcla de reacción obtenida posteriormente al paso de la desprotonación.

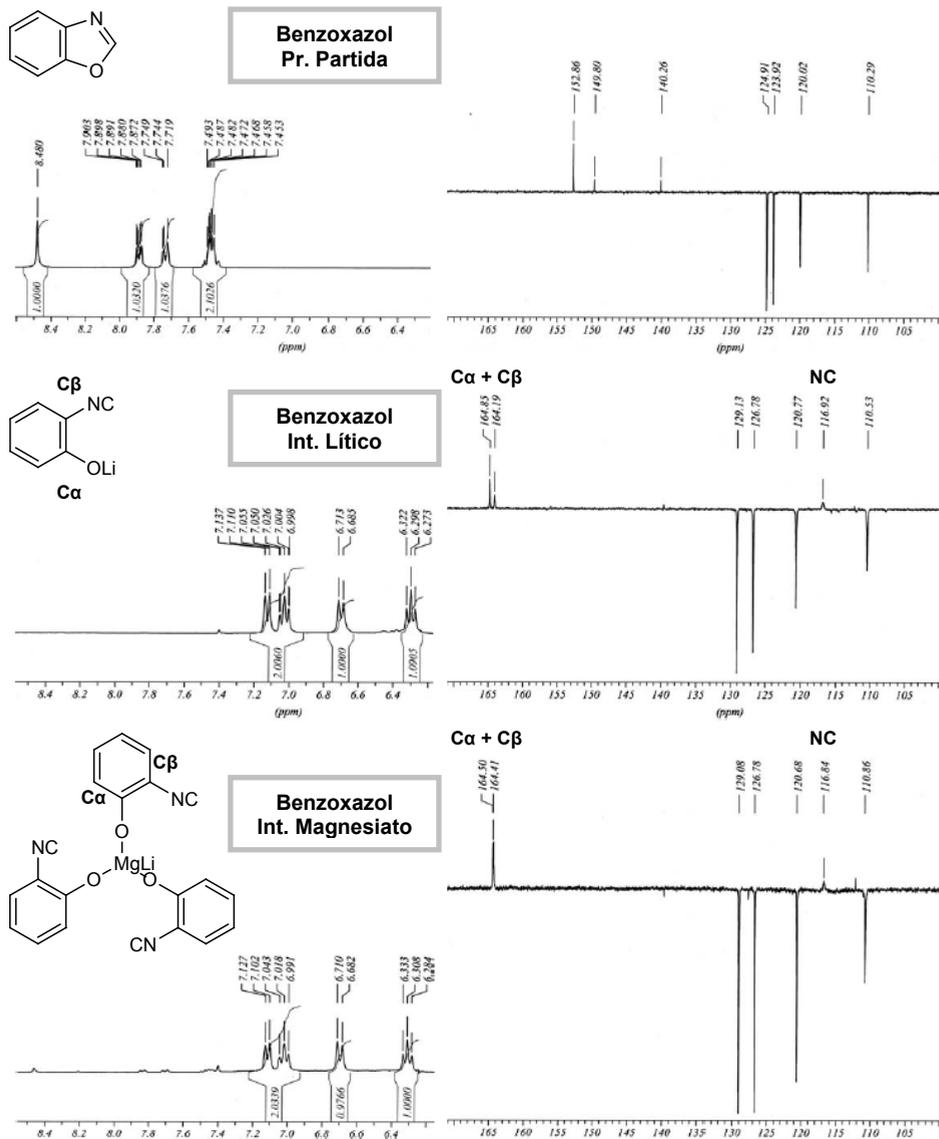
En la página siguiente se muestran los espectros de resonancia correspondientes a:

- *Benzoxazol (THF deuterado)*
- *Derivado Lítico de Benzoxazol (THF deuterado)*
- *Derivado Magnesiatado de Benzoxazol (THF deuterado)*

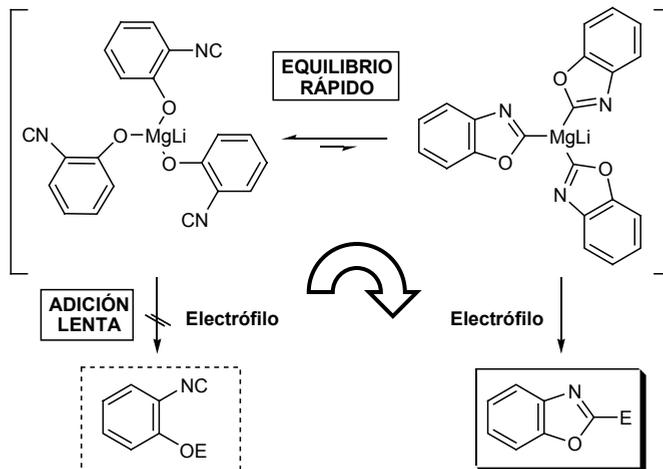
La comparación de las señales entre los distintos espectros, tanto de protón como de carbono, permite concluir que la desprotonación de benzoxazol utilizando 1/3 de Bu_3MgLi en THF a temperatura ambiente proporciona esencialmente la forma termodinámicamente más estable que corresponde al 2-(isociano)fenolato.

En concreto resultan determinantes las señales en el espectro de RMN ^{13}C a 164.5ppm, 164.4ppm y 116.8ppm atribuibles a los átomos $\text{C}\alpha$ del fenolato, isocianuro y $\text{C}\beta$ del fenolato, respectivamente.

ESPECTROS DE RMN ^1H Y ^{13}C DE BENZOAZOL E INTERMEDIOS OBTENIDOS POR DESPROTONACIÓN EN THF A TEMPERATURA AMBIENTE

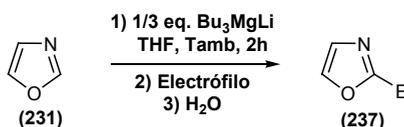


En equilibrio prevalece la forma abierta, sin embargo la adición posterior de electrófilos conduce a la formación de los derivados 2-sustituídos. Podemos deducir que dicho equilibrio se produce de una forma rápida, mucho más que la reacción de adición electrofílica sobre la forma abierta.



2.3.4. Oxazol. Estudio de metalación por magnesiatos

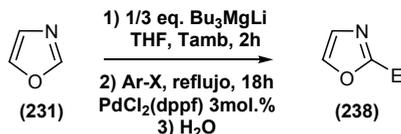
De manera análoga a los ensayos con benzoxazol (**233**), se ensayó metalación, adición y acoplamiento con oxazol (**231**). La manipulación de este producto es más compleja puesto que se trata de un compuesto extremadamente volátil, lo que hay que tener en cuenta en el tratamiento posterior a la reacción y durante la purificación. Se realizaron ensayos de metalación con 1/3 de Bu_3MgLi a temperatura ambiente y adición posterior de iodo o 4-anisaldehído como electrófilos proporcionando buenos rendimientos.



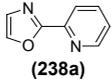
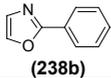
Desprotonación de oxazol. Reacción con electrófilos

Ent.	Sustrato	Base	Electrófilo	$T_{\text{Desp.}}$	Producto	Rdto
1	 (231)	1/3eq. Bu_3MgLi	I_2	T_{amb}	 (237a)	70%
2	 (231)	Bu_3MgLi		T_{amb}	 (237b)	61%

Posteriormente se realizaron dos ensayos de acoplamiento catalizado por paladio calentando a reflujo de THF el intermedio magnesiatado del oxazol con 2-bromopiridina y iodofenilo, obteniendo el piridiloxazol y el feniloxazol esperados con unos rendimientos del 53% y 61%.



Desprotonación de oxazol con $R_3\text{MgLi}$. Reacciones de acoplamiento

Ent.	Sustrato	Base	Ar-X	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1	 (231)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (238a)	53%
2	 (231)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		Tamb	 (238b)	61%

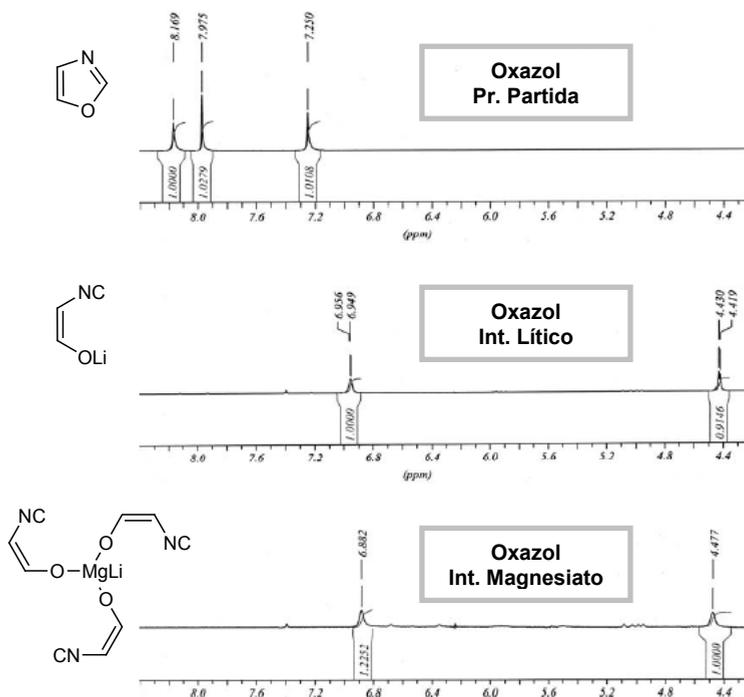
2.3.5. Oxazol. Estudio de RMN del intermedio magnesiatado

Al igual que con el benzoxazol, con el fin de llegar a una comprensión general del comportamiento de estos compuestos, se estudiaron los espectros de RMN de ¹H de las especies en solución obtenidas después de la desprotonación. Los espectros ponen de manifiesto la predominancia de la forma abierta (isociano)enolato.

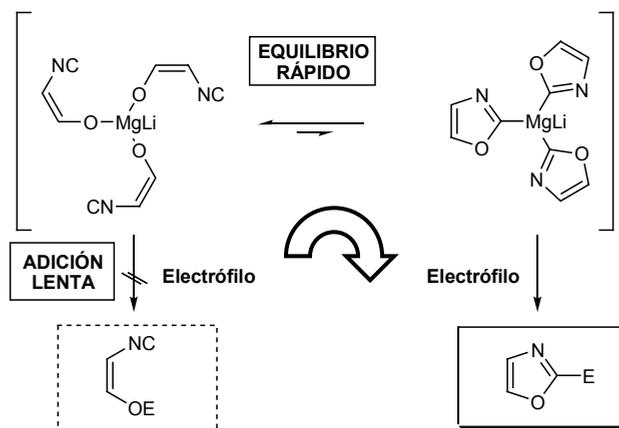
A continuación se muestran los espectros de resonancia correspondientes a los siguientes compuestos:

- Oxazol (THF deuterado)
- Derivado Lítico de Oxazol (THF deuterado)
- Derivado Magnesiatado de Oxazol (THF deuterado)

Las señales a 6.88ppm y 4.48ppm en el espectro del intermedio magnesiatado son atribuibles los átomos α-H y β-H del enolato respectivamente, presentando unos desplazamientos análogos a las señales correspondientes al litio derivado (6.95ppm y 4.42ppm), descrito en literatura como forma abierta.

ESPECTROS DE RMN ¹H DE OXAZOL E INTEREDIOS OBTENIDOS POR DESPROTONACIÓN EN THF A TEMPERATURA AMBIENTE

La obtención únicamente de los derivados 2-sustituídos a partir del intermedio abierto demuestra que el equilibrio se produce de forma rápida, mucho más que la reacción de adición de electrófilos sobre el isómero acíclico.



NOTA RESUMEN

Se ha realizado la desprotonación de benzoxazol y oxazol utilizando 1/3 eq. de Bu_3MgLi en THF a temperatura ambiente. Los intermedios magnesiatos generados son estables a temperatura ambiente y atmósfera inerte. Esto hace posible el estudio por RMN y el control de la metalación.

Al igual que el 2-litiooxazol y el 2-litiooxazol, los magnesiatos de litio de ambos heterociclos se encuentran en equilibrio con las formas 2-(isociano)fenolato y 2-(isociano)enolato termodinámicamente más estables. De acuerdo con los espectros de resonancia, las únicas especies observables corresponden a las formas abiertas. A pesar de la mínima fracción presente de la forma 2-metalada en el equilibrio, tanto la reacción de adición de electrófilos, como los acoplamientos catalizados por paladio, transcurren con el cierre del ciclo y la obtención de los derivados 2-sustituídos. Estos resultados confirman que nuestra metodología es una forma sencilla y directa de sintetizar oxazoles y benzoxazoles 2-sustituídos en unas condiciones de reacción asequibles y con buenos rendimientos.

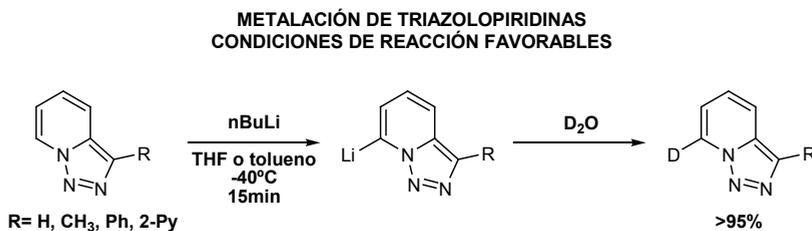
2.4. DESPROTONACIÓN VIA MAGNESIATOS DE LITIO (IV)**SERIE TRIAZOLOPIRIDINAS**

En comparación con otros sustratos, las triazolopiridinas son moléculas poco estudiadas. Los aspectos generales de metalación han sido descritos en el apartado inicial de antecedentes y se centran exclusivamente en las reacciones de litiación. Se ha explicado que las triazolopiridinas se litan regioselectivamente. La presencia de un par electrónico sobre el nitrógeno en posición "peri" dirige la metalación a la posición C7.



Como hemos comentado en apartados anteriores, recientemente hemos podido comprobar que el intercambio H-Li en las triazolopiridinas se produce prácticamente de forma inmediata. Hemos realizado ensayos de desprotonación realizando controles de RMN 1H sobre alícuotas con D_2O . El resultado es que a los 15min el porcentaje de

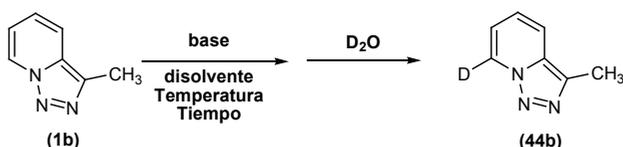
producto deuterado obtenido es prácticamente cuantitativo cuando se utiliza *n*BuLi en tolueno a -40°C (ver pag. 148).



2.4.1. Magnesiatos de triazolo[1,5-a]piridina. Reacción con electrófilos

Hemos utilizado los magnesiatos de litio para evaluar la desprotonación de nuestras triazolo[1,5-a]piridinas en comparación con la deprotonación con derivados líticos.

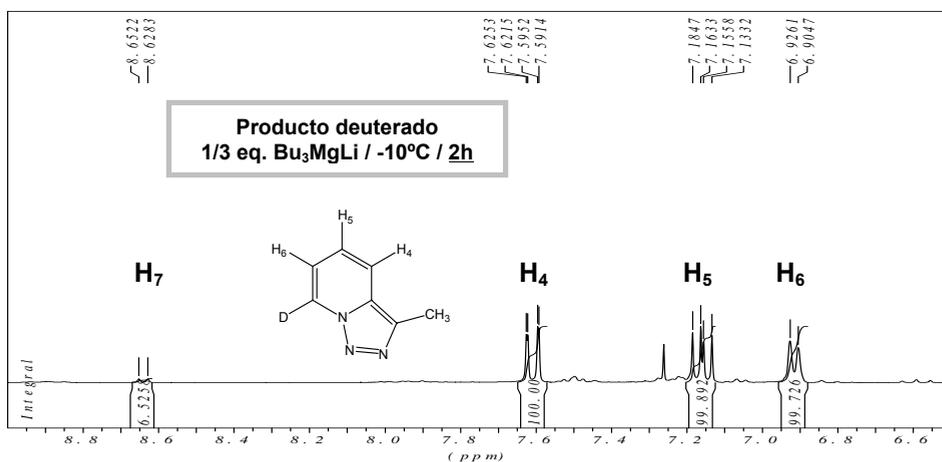
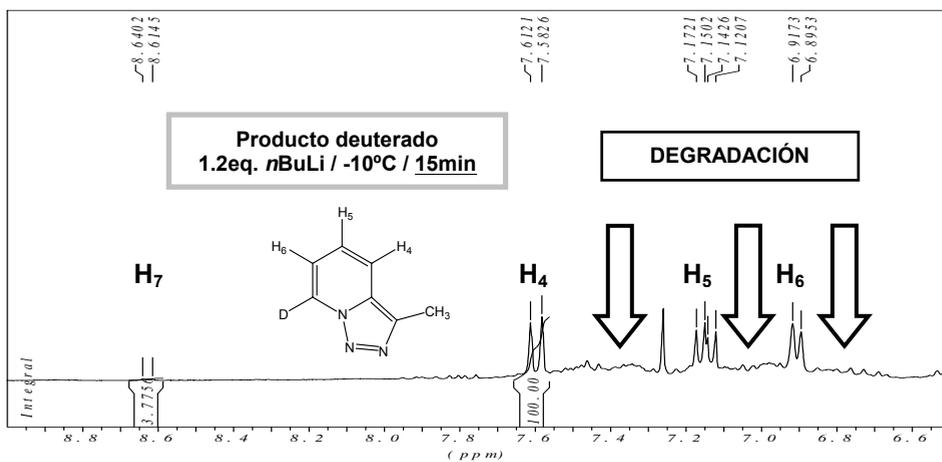
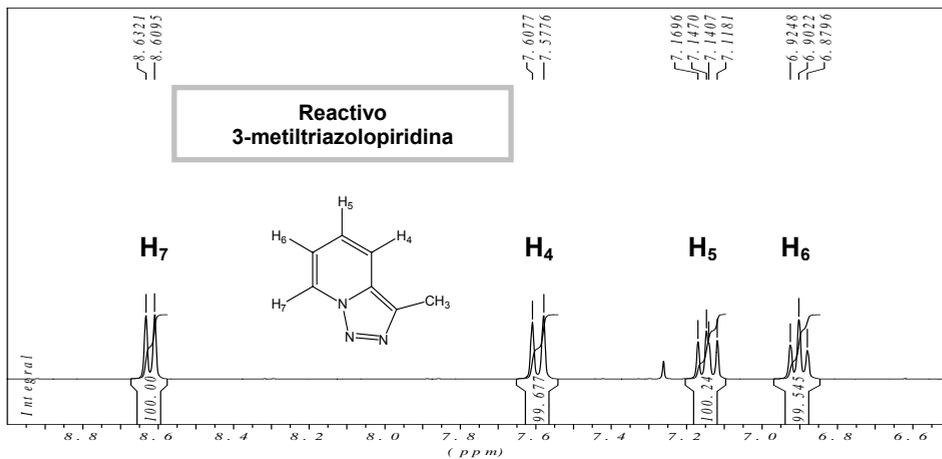
Se realizó la desprotonación de 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) utilizando *n*BuLi en un primer caso y Bu₃MgLi en segundo lugar. Se siguieron las reacciones por análisis de RMN ¹H. La muestras fueron hidrolizadas con D₂O.



Desprotonación de 3-metil[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina. Reacción con D₂O

Ent.	Disolvente	Base	T _{Desp.}	Tiempo	Observaciones	Deuteración
1	tolueno	1.2eq. <i>n</i> BuLi	-40°C	15min	---	> 95%
2	THF	1.2eq. <i>n</i> BuLi	-40°C	15min	---	> 95%
3	THF	1.2eq. <i>n</i> BuLi	-10°C	15min	degradación	> 95%
4	THF	1/3eq. Bu ₃ MgLi	-10°C	15min	---	70%
5	THF	1/3eq. Bu ₃ MgLi	-10°C	2h	---	93%

En la página siguiente mostramos los espectros correspondientes al producto de partida y los productos de deuteración utilizando *n*BuLi y Bu₃MgLi a -10°C (ent. 3,5).



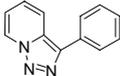
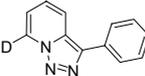
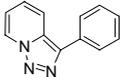
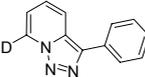
La desprotonación por *n*BuLi es muy rápida. Más del 95% del producto se encuentra deuterado después de 15min de reacción. Sin embargo, si la temperatura se eleva hasta -10°C observamos signos de degradación del producto. Utilizando Bu₃MgLi podemos desprotonar la triazolopiridina a -10°C sin problemas de degradación, a pesar de que la reacción se produce de forma más lenta.

Estos primeros ensayos con complejos magnesiatos habían resultado interesantes. Si bien la metalación no se realizaba de una forma tan efectiva como con reactivos líticos, la aplicación de esta metodología permitía incrementar la temperatura de reacción hasta -10°C manteniendo la estabilidad del intermedio.

En vista de los resultados decidimos seguir realizando nuevos ensayos con los diferentes compuestos de la serie triazolopiridina. Llevamos a cabo la desprotonación de [1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1a**) y 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-*a*]piridina (**1c**) con 1/3 eq. de tributilmagnesiato de litio (Bu₃MgLi) en THF a -10°C. El correspondiente intermedio tri(triazolopiridil)magnesiato (**230**) se hizo reaccionar con deuterio.



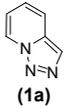
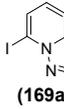
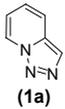
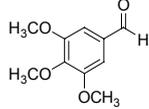
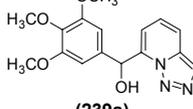
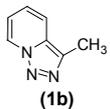
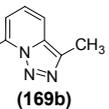
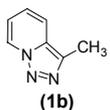
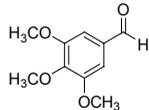
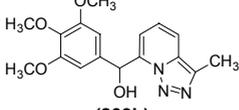
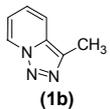
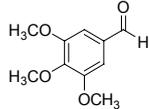
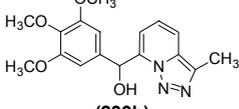
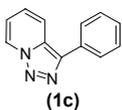
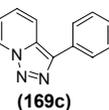
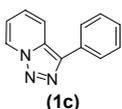
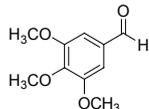
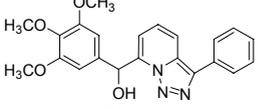
Desprotonación de triazolopiridinas con R₃MgLi. Reacción con D₂O

Ent.	Substrato	Base	Electrófilo	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1	 (1a)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44a)	64%
2	 (1a)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44a)	80%
3	 (1c)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44c)	80%
4	 (1c)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	D ₂ O	-10°C	 (44c)	95%

La desprotonación y deutерación de la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**) y 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**) (**ent.1,3**) en las mismas condiciones utilizadas anteriormente con la 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) produce resultados más bajos. La adición de un pequeño exceso de reactivo magnesiato (**ent.3,4**) supuso un aumento considerable del rendimiento.

Posteriormente a los ensayos de deutерación se realizaron ensayos con yodo y 3,4,5-trimetoxibenzaldehído con los tres compuestos de la serie.

Desprotonación de triazolopiridinas con R_3MgLi . Reacción con electrófilos

Ent.	Sustrato	Base	Electrófilo	T _{Desp.}	Producto	Rdto
1	 (1a)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	-10°C	 (169a)	34%
2	 (1a)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (239a)	32%
3	 (1b)	1/3eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	-10°C	 (169b)	40%
4	 (1b)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (239b)	61%
5	 (1b)	1/3eq. Bu ₃ MgLi + 1/3eq. TMEDA		-10°C	 (239b)	60%
6	 (1c)	1/2.5eq. Bu ₃ MgLi	I ₂	-10°C	 (169c)	75%
7	 (1c)	1/3eq. Bu ₃ MgLi		-10°C	 (239c)	51%

Los resultados obtenidos son muy interesantes. Se trata de los primeros ejemplos de metalación de triazolopiridinas por bases de magnesio y a temperaturas relativamente altas.

La sustitución en C3 de la triazolopiridina por grupos electrondonantes produce un aumento de la estabilidad de la estructura. Este hecho justifica la obtención de mejores resultados con los derivados 3-metil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1b**) y 3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1c**) en comparación a la [1,2,3]triazolo[1,5-a]piridina (**1a**).

La adición de TMEDA en este caso no supuso una mejora en el resultado.

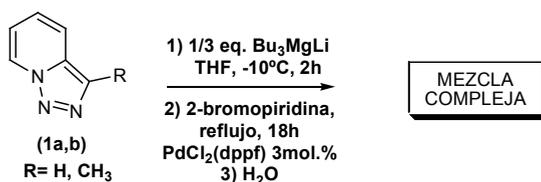
2.4.2. Magnesiatos de triazolopiridina.

Ensayos preliminares de acoplamiento

El objetivo principal de nuestro trabajo era la síntesis de ariltiazolopiridinas. En los capítulos anteriores hemos mostrado varios ejemplos de acoplamiento utilizando la reacción de Suzuki, con triazolopiridinas. Sin embargo las rutas sintéticas utilizadas necesitan una etapa de preparación y aislamiento bien del derivado borónico, o bien del derivado halogenado.

En este trabajo hemos demostrado que el uso de magnesiatos permite la desprotonación directa de compuestos aromáticos. Los intermedios obtenidos pueden ser utilizados en reacciones *one pot* de acoplamiento cruzado para formar derivados biarílicos con buenos rendimientos. La utilización de magnesiatos permite una secuencia de metalación-acoplamiento sin necesidad de aislar el intermedio.

Se realizaron los primeros ensayos de acoplamiento sobre triazolopiridinas utilizando magnesiatos por reacción del intermedio tri(3-metiltriazolopiridil)magnesiato de litio con 2-bromopiridina en THF a reflujo.



El análisis del crudo obtenido en los ensayos realizados correspondió a una mezcla compleja sin observar en los espectros de RMN indicios de obtención del producto acoplado.

La estabilidad de los intermedios magnesiatos varía en función de los sustituyentes arílicos. Como hemos visto anteriormente, en heterociclos como oxazol, benzoxazol, tiofenos e incluso triazolopiridinas la reacción de adición de electrófilos funciona a temperatura ambiente obteniendo buenos rendimientos. En el caso de los acoplamientos la metodología requiere calentamiento a reflujo durante un periodo de tiempo considerable, por lo tanto la estabilidad de los intermedios debe ser alta. Nuestros intermedios tri(triazolopiridil)magnesiatos de litio, en los ensayos realizados, no resultaron lo suficientemente estables como para resistir las condiciones de acoplamiento dando lugar a una mezcla probablemente de descomposición y polimerización del sustrato.

Simultáneamente a las experiencias con magnesiatos de triazolopiridinas en reacciones de acoplamiento directo se realizaron ensayos análogos con complejos “ate” de zinc que dieron mejores resultados iniciales, con la cual nos decantamos por la segunda metodología que pasaremos a exponer a continuación.

NOTA RESUMEN

Hemos realizado la desprotonación de triazolopiridinas utilizando 1/3 eq. de Bu₃MgLi en THF a -10°C. Se ha demostrado la mayor estabilidad del intermedio magnesiato frente al intermedio lítico y se han realizado reacciones de adición de electrófilos a través de complejos de magnesio ate, siendo los primeros ejemplos de aplicación de esta metodología a la química de las triazolopiridinas. Los primeros ensayos de acoplamiento, sin embargo, no han ofrecido hasta el momento resultados interesantes.

