



SÍNTESIS DE HETEROCICLOS NITROGENADOS POR ACOPLAMIENTO DE AMINAS PRIMARIAS Y ALQUINOS INTERNOS CATALIZADA POR RUTENIO

MEMORIA DEL TRABAJO FIN DE MÁSTER EN INVESTIGACIÓN QUÍMICA 2013

Dirigido por Pedro Villuendas y Esteban P. Urriolabeitia

SARA RUIZ MORTE

RESUMEN

Se ha llevado a cabo la reacción de acoplamiento entre naftilmetilaminas y alilaminas primarias y una variedad de alquinos internos con distintos sustituyentes, para sintetizar de manera catalítica benzo[*h*]isoquinolinas, benzo[*g*]isoquinolinas, 8,9-dihidro-7*H*-benzo[*de*]quinolinas y 5-metilpiridinas. Las reacciones de acoplamiento están catalizadas por complejos de Ru (II). Se ha estudiado la influencia del catalizador y del disolvente en el rendimiento y la selectividad de la reacción. Los productos de la reacción de acoplamiento han sido caracterizados por técnicas de RMN y espectrometría de masas.

ÍNDICE

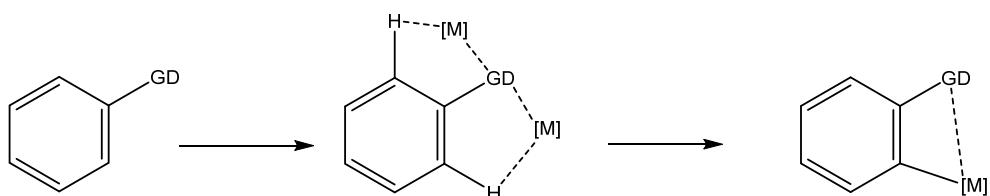
1. Introducción	2
2. Objetivos	5
3. Resultados y discusión	6
3.1 Optimización de las condiciones de reacción para el acoplamiento entre naftilmetilaminas primarias y alquinos internos	6
3.2 Síntesis catalítica de benzo[<i>h</i>]isoquinolinas	10
3.3 Síntesis catalítica de benzo[<i>g</i>]isoquinolinas	15
3.4 Síntesis catalítica de 2,3-dietil-8,9-dihidro-7<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]quinolina.	17
3.5 Síntesis catalítica de 2,3-dietil-5-metilpiridina	19
3.6 Mecanismo propuesto	20
4. Parte experimental	
4.1 Condiciones generales	22
4.2 Instrumentación	22
4.3 Síntesis de los complejos de rutenio usados como catalizadores	22
4.4. Síntesis de benzo[<i>h</i>]isoquinolinas y benzo[<i>g</i>]isoquinolinas	24
4.5 Síntesis de 2,3-dietil-8,9-dihidro-7<i>H</i>-benzo[<i>d</i>]quinolina y (<i>E</i>)-8-(3-hexenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2<i>H</i>)-ona	29
4.6 Síntesis de 2,3-dietil-5-metilpiridina	30
5. Conclusiones	31
6. Referencias	32
ANEXO: Espectros de Resonancia Magnética Nuclear	34

1. INTRODUCCIÓN

La funcionalización de moléculas orgánicas por formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo está considerada como el proceso sintético más importante de la química orgánica. Un método para conseguirlo son las reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición, que transcurren a través de la activación de enlaces C-H, y que han adquirido un gran desarrollo en los últimos años.¹ Por un lado, eliminan la necesidad de usar sustratos prefuncionalizados, a menudo caros y que generan subproductos de reacción. Por otro, se trata de reacciones muy versátiles, ya que tras la activación permiten la introducción de un número casi ilimitado de grupos funcionales en el esqueleto orgánico.²

Los metales que se han utilizado en esta reacción son, entre otros, Rh, Ru, Pd, Ir y Au.^{3,4} De entre éstos, el Pd es el metal más estudiado,⁴ pero en los últimos años ha crecido el uso de otros metales como alternativa, como el Ru, ya que ofrece unas posibilidades sintéticas complementarias al Pd. Diversos complejos de Ru (II) se han empleado en reacciones de acoplamiento entre arenos y moléculas insaturadas, como alquenilaciones, alquinilaciones, arilaciones y carbonilaciones.⁵

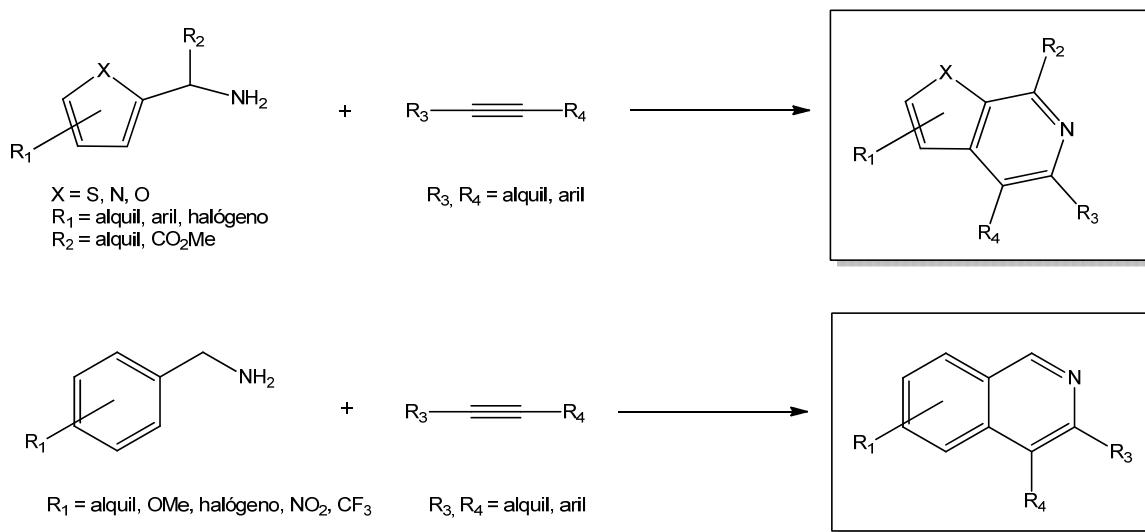
El papel del metal de transición es doble. Por un lado, facilita la ruptura del enlace C-H para que tenga lugar en condiciones relativamente suaves. Por otro, hace posible que las reacciones ocurran con un cierto grado de selectividad. En general, cualquier molécula orgánica tendrá varios enlaces C-H, y en ausencia de metal, una o varias posiciones se activarán preferentemente en función de la distribución de la densidad electrónica en la molécula. Es lo que se conoce como reactividad natural del sustrato. No obstante, existe una estrategia que nos permite “dirigir” la activación hacia algunos enlaces específicos. Cuando la molécula a modificar contiene un grupo funcional con algún átomo dador, como N, O, P ó S, dicho átomo es capaz de coordinarse al metal para formar un complejo, y así sólo las posiciones en los alrededores del metal serán susceptibles de ser activadas.¹⁻⁵ Este grupo se denomina “grupo director” (*Esquema 1*).



Esquema 1: Coordinación del grupo director al átomo metálico para dirigir la activación C-H.

En muchos casos, el grupo director del sustrato de partida forma parte del producto final de la reacción de acoplamiento. Por ejemplo, el acoplamiento entre moléculas aromáticas con grupos directores que contienen N y alquinos internos da lugar a N-heterociclos.⁶ Es de destacar que en todos los casos publicados hasta ahora, el grupo director es una imina o una oxima, de forma que el átomo de N siempre se encuentra sustituido. Esto dejaría fuera del rango de sustratos funcionalizables a las aminas primarias, aunque se conozcan ejemplos de ortometalación.⁷ Las aminas primarias son, en general, estables en presencia del oxígeno y la humedad, accesibles comercialmente en grandes cantidades o fácilmente sintetizables, y disponibles con una gran variedad de sustituyentes y estructuras distintas. Estas ventajas las hacen preferibles a otros grupos directores nitrogenados, como las iminas y oximas citadas antes.

Recientemente, en el grupo de investigación en el que se ha desarrollado este Trabajo Fin de Máster, se ha llevado a cabo el acoplamiento entre un amplio rango de bencilaminas y hetarilmethylaminas con alquinos internos, catalizado por Ru (II).⁸ Esta reactividad constituye el primer ejemplo del uso de aminas primarias como grupos directores. Los productos de la reacción de acoplamiento son isoquinolinas, benzoisoquinolinas y hetaryl[3,2-c]piridinas, con un amplio rango de sustituyentes en diferentes posiciones de los anillos aromáticos (*Esquema 2*).

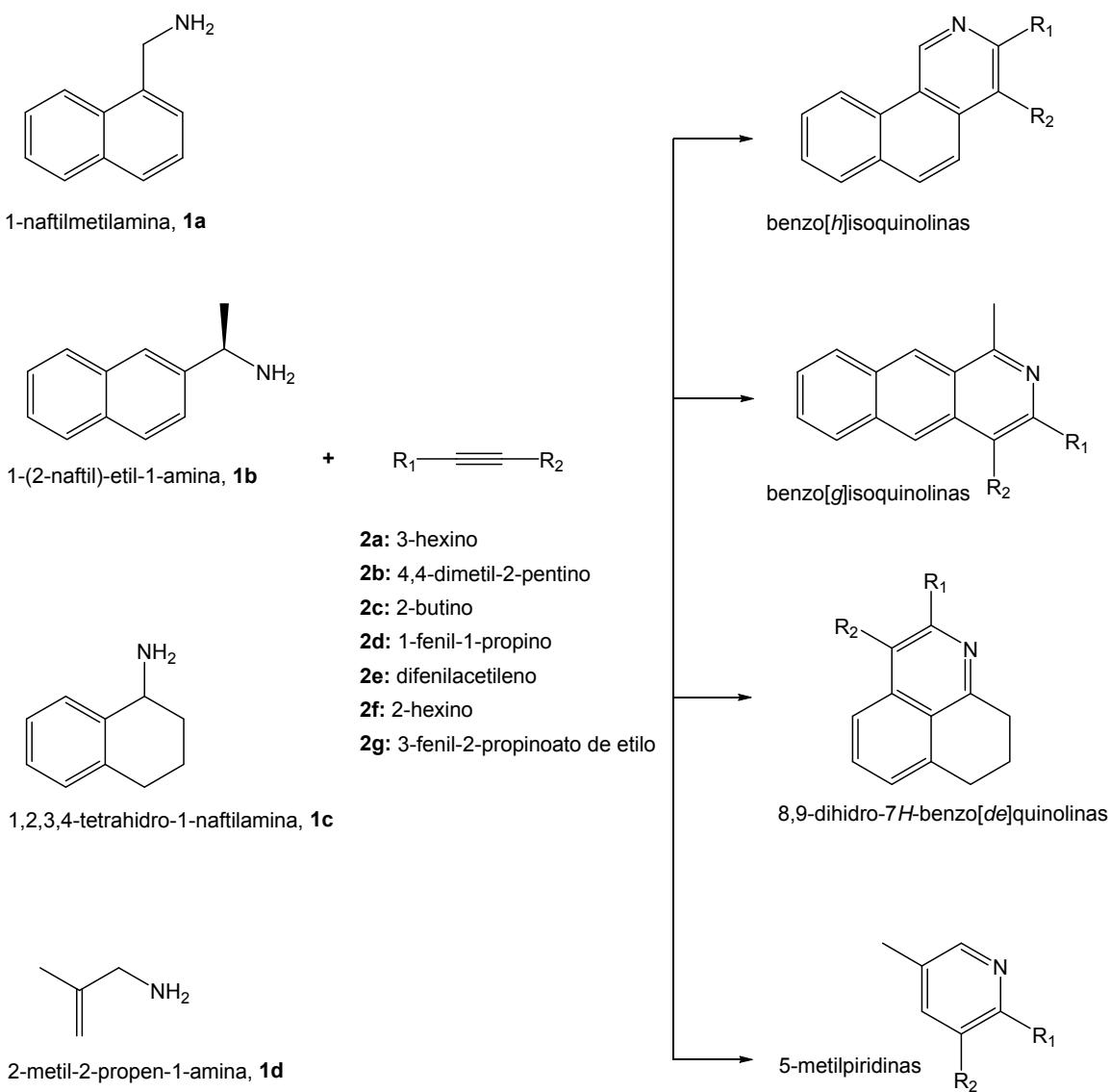


Esquema 2: Síntesis de hetarylpiridinas e isoquinolinas por reacción de acoplamiento entre aminas primarias y alquinos internos.

Las isoquinolinas y sus derivados, entre ellos las benzoisoquinolinas, son una familia de compuestos orgánicos presentes en infinidad de productos naturales con actividad biológica.⁹ Además, constituyen la base estructural de numerosos medicamentos, así que tienen una gran importancia comercial. La síntesis de estos productos por activación y funcionalización de enlaces C-H catalizada por metales de transición supone una alternativa muy interesante a los métodos clásicos de síntesis.

2. OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es ampliar el rango de sustratos funcionalizables mediante la activación de enlaces C-H catalizada por complejos de Ru y dirigida por aminas primarias. En concreto, se estudiará la reacción de acoplamiento entre las aminas primarias y alquinos internos recogidos en el *Esquema 3*, para dar benzoisoquinolinas, 8,9-dihidro-7*H*-benzo[*de*]quinolinas y 5-metilpiridinas.



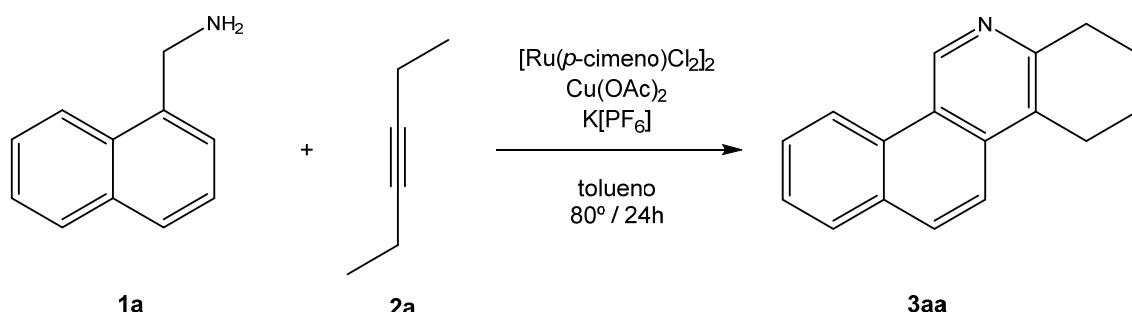
Esquema 3: Resumen de los objetivos propuestos en este trabajo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1 Optimización de las condiciones de reacción para el acoplamiento entre naftilmethylaminas primarias y alquinos internos

En primer lugar se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción para el acoplamiento entre alquinos internos y naftilmethylaminas primarias.

Como proceso test se elige la reacción entre la naftilmethylamina **1a** (1 mmol) y 3-hexino, **2a** (3 mmol). Como punto de partida, se toma el procedimiento y las condiciones previamente optimizadas en nuestro grupo de investigación para la síntesis de complejos ciclorutenados a partir de iminoheterociclos.^{5a} Se emplea tolueno como disolvente, y se añaden los aditivos K[PF₆] (0.1 mmol) y Cu(OAc)₂ (1 mmol), y como catalizador [Ru(*η*⁶-*p*-cimeno)Cl₂]₂ (0.1 mmol). La mezcla se mantiene en agitación durante 24 horas a 80 °C de temperatura (*Ecuación 1*).



Ecuación 1: Procedimiento de síntesis de la benzo[h]isoquinolina **3aa** empleado durante el proceso de optimización.

Concluido el tiempo de reacción, se elimina el disolvente hasta sequedad, y el residuo sólido se somete a cromatografía *flash* en columna de alúmina neutra, eluyendo con diclorometano y después con una mezcla diclorometano/metanol (9:1). Se obtienen dos fracciones que se analizan por RMN. La primera fracción eluida contiene amina de partida **1a** sin reaccionar. La segunda fracción, eluida posteriormente, contiene la benzoisoquinolina **3aa**. Este producto requiere purificación adicional llevada a cabo por cromatografía en columna de sílice y eluyendo con una mezcla de hexano/éter dietílico (5:1 – 1:1). En estas condiciones, el producto **3aa** se obtiene con un rendimiento del 5 %.

3.1.1 Optimización del disolvente

Se estudió la influencia del disolvente en el rendimiento de la reacción descrita en la *Ecuación 1*. Los disolventes evaluados son de diferente polaridad y naturaleza química. Los resultados se resumen en la *Tabla 1*.

Tabla 1: Rendimiento obtenido en la síntesis del producto **3aa** empleando distintos disolventes.

Entrada	Disolvente	Rendimiento
1	Tolueno	5 %
2	Metanol	85 %
3	THF	45 %
4	Hexafluoroisopropanol	20 %

En tolueno el rendimiento fue tan sólo del 5 %. El producto mayoritario fue el resultado de la oxidación de la amina a un grupo nitrilo y la inserción del alquino (rto.:19%) para dar la especie descrita en la *Figura 1*. Éste hecho ya se había observado con anterioridad en el grupo durante la optimización de las condiciones de reacción para la síntesis catalítica de isoquinolinas.⁸ Además, no fue posible la separación de la benzo[*h*]isoquinolina **3aa**, que se obtuvo impura junto con el producto con nitrilo.

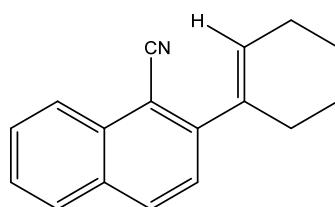


Figura 1: Producto obtenido en la síntesis del producto **3aa** empleando tolueno como disolvente.

Tanto en THF como en metanol se aísla la benzo[*h*]isoquinolina **3aa** como un producto puro, pero con distintos rendimientos. En el caso del THF el rendimiento es del 45% mientras que en el caso del metanol el rendimiento sube hasta el 85%. En hexafluoroisopropanol el rendimiento conseguido es del 20%, pero además del producto **3aa** se obtuvieron diversos subproductos de inserción, todavía sin identificar. Esto muestra que la selectividad de la reacción en este último disolvente es menor.

A la vista de los datos recogidos en la tabla, el mejor rendimiento se obtuvo cuando se empleó metanol como disolvente. La benzo[*h*]isoquinolina **3aa** se aisló fácilmente como un producto puro con un rendimiento del 85 %. Se concluye, por tanto, que el metanol es el mejor disolvente para esta reacción, tanto por selectividad (no se forman subproductos) como por actividad (proporciona un mayor rendimiento).

3.1.2 Optimización del catalizador

La segunda etapa del proceso de optimización consistió en el estudio de la actividad catalítica de varios complejos de Ru (II) en el proceso descrito en la *Ecuación 1*. Todos ellos han sido utilizados previamente como catalizadores en reacciones de activación de enlaces C-H.^{5b} La síntesis de los complejos de Ru (II) se llevó a cabo según los métodos recogidos en la literatura y descritos en la parte experimental. En todos los casos se añadió un 10 % en moles de Ru respecto a la cantidad de naftilmetilamina utilizada. Se empleó metanol en vez de tolueno debido a los resultados conseguidos durante la optimización del disolvente. Los resultados obtenidos se recogen en la *Tabla 2*.

Tabla 2: Rendimiento obtenido en la síntesis del producto **3aa** empleando distintos complejos de Ru como catalizadores.

Entrada	Complejo		Rendimiento
1	A	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$	85 %
2	B	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{OAc})\text{Cl}]$	54 %
3	C	$[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})(\text{OAc})_2]$	62 %
4	D	$[\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_4]$	< 1 %
5	E	$[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$	< 1 %

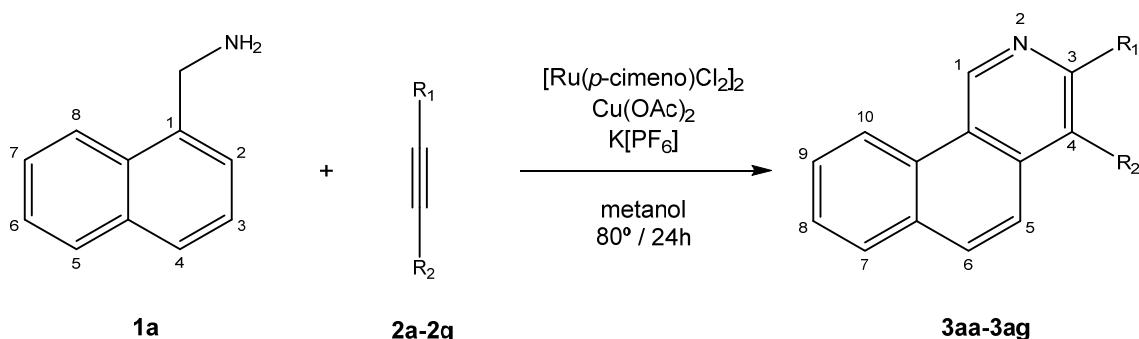
El mayor rendimiento se logró con el complejo **A**, un 85 %. Con los complejos **B** y **C** se obtuvo un rendimiento menor, de un 54 % y un 62 %, respectivamente. Los complejos **D** y **E** no catalizaron la formación de la benzo[*h*]isoquinolina, ya que no se detectó la presencia de este producto por RMN. Estos resultados podrían deberse a que estas especies sigan un mecanismo de activación del enlace C-H distinto a los complejos **A**, **B** y **C**, y que por ello las condiciones empleadas en esta reacción no sean las más adecuadas si se utilizan estos complejos.^{5b}

Resultados y discusión

Por lo tanto, a la vista de los resultados anteriores, se decidió continuar con el estudio de la reacción entre naftilaminas primarias y alquinos internos en metanol y utilizando el complejo **A** como catalizador, ya que éste proporcionó los rendimientos más altos. El resto de los parámetros de reacción (temperatura y tiempo) se mantuvieron de acuerdo a los valores previos publicados.⁸

3.2 Síntesis catalítica de benzo[*h*]isoquinolinas

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, se evaluó la generalidad de la misma. En primer lugar se estudió el proceso de acoplamiento entre la 1-naftilmetilamina (**1a**) y diversos alquinos internos (**2a-2g**) en metanol, cambiando la naturaleza de los sustituyentes. En todos los casos se usó $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ como catalizador, buscando la síntesis de las correspondientes benzo[*h*]isoquinolinas siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 3.1 (*Ecuación 2*).



Ecuación 2: Síntesis de benzo[*h*]isoquinolinas, a partir de **1a** y diversos alquinos internos.

Teniendo en cuenta la estructura de la naftilmetilamina de partida, y la presencia del grupo director CH_2NH_2 en la posición 1, en principio tanto la posición 2 como la posición 8 son susceptibles de sufrir la activación del enlace C-H y posterior inserción del alquino. Sin embargo, la reacción es regioselectiva hacia la posición 2 en todos los casos estudiados, y sólo observamos la formación de las correspondientes benzo[*h*]isoquinolinas.

En la literatura pueden encontrarse ejemplos de la activación del enlace C-H en la posición 2 de la naftilmetilamina **1a**, y de otras aminas primarias similares, para formar metalacíclicos de Pd (II),¹⁰ Rh (III),⁷ Ir (III)⁷ y Ru (II)^{7,11}. Sin embargo, la activación en posición 8 es mucho menos frecuente,⁴ muy probablemente debido a que los metalacíclicos de 6 miembros son en general mucho menos estables, termodinámicamente hablando, que los de 5 miembros. A esta razón hay que añadir que la inserción de un alquino en un ortometalado activado en posición 2 da lugar a un derivado policíclico de 6 miembros cada ciclo, y aromáticos todos ellos (las benzo[*h*]isoquinolinas), mientras que la inserción del alquino cuando el metal se ha incorporado en la posición 8 daría lugar a un ciclo de 7 miembros, mucho menos estable, y además no aromático.

Las benzo[*h*]isoquinolinas obtenidas y los respectivos rendimientos se resumen en la siguiente tabla (*Tabla 3*).

Tabla 3: Productos obtenidos en la reacción de **1a** con alquinos internos.

Alquino	Producto	Rto. (%)
2a 	3aa 	85
2b 	3ab1 	9
	3ab2 	19
2c 	3ac 	31
2d 	3ad 	40
	4ad 	< 5
2e 	4ae 	30

Cuando se emplean los alquinos simétricos **2a** y **2c** se obtiene como único producto el resultado de la inserción de una única molécula de alquino sobre la posición *ortho* de la naftilamina y posterior ciclación para dar la benzo[*h*]isoquinolina.

En el caso de los alquinos no simétricos **2b** y **2d**, la reacción puede dar lugar a dos regioisómeros distintos, según la orientación del alquino al insertarse. Así, el acoplamiento entre **1a** y el alquino **2b** forma los productos **3ab1** y **3ab2**, en proporción 1:2. Para determinar de qué isómero se trataba en cada caso, se realizaron experimentos NOESY-1D selectivos, saturando las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo y *tert*-butilo (*Figura 2*). En el isómero **3ab1**, al saturar la señal a 2.8 ppm, asignada al grupo metilo en posición 4, se observa un claro efecto NOE en la señal a 7.8 ppm, atribuida al protón H₅. Por otro lado, en el isómero **3ab2**, la saturación de la señal a 1.7 ppm, correspondiente al grupo *tert*-butilo, provoca el efecto NOE en la señal a 8.2 ppm, también asignada al protón H₅ de la benzo[*h*]isoquinolina. El isómero mayoritario es **3ab2**, que tiene el grupo *tert*-butilo en la posición más alejada del N piridínico (19% frente a 9%).

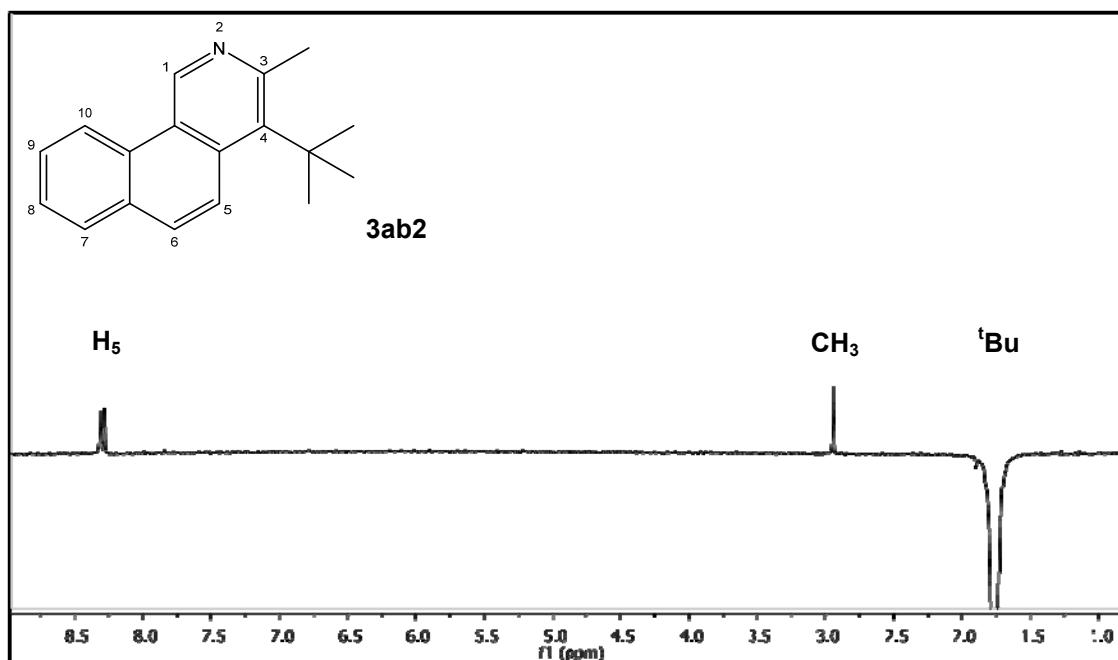


Figura 2: Experimento NOE-1D selectivo para identificar el isómero **3ab2**.

La regioselectividad de la reacción de metalación con el alquino **2b** ha sido estudiada (por el grupo de M. Pfeffer, principalmente) ya que este alquino contiene dos grupos electrónicamente similares pero con unos requisitos estéricos muy diferentes (metilo y *tert*-butilo).¹³ En general, se encuentra que los factores estéricos influyen más

que los electrónicos en la regioselectividad de la inserción. No obstante, el resultado depende tanto del metal que se emplee como de la naturaleza del complejo ciclometalado. Por ejemplo, las reacciones de inserción de **2b** en paladaciclos son altamente regioselectivas, pero la orientación del alquino varía según la estructura y los átomos dadores que contiene el complejo organometálico. Otros trabajos realizados con Ru también muestran que prevalecen los motivos estéricos, y que el alquino se inserta de manera que el grupo más voluminoso se localiza en la posición más alejada del nitrógeno.¹⁴

En trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación se ha estudiado la inserción de alquinos internos en tiofeno-2-metilamina y bencilamina.⁸ Cuando el alquino empleado es **2b**, y son posibles dos productos distintos, se obtiene regioselectivamente el producto con el grupo *tert*-butilo adyacente al nitrógeno. No obstante, en la reacción de la naftilmetilamina **1a** y el alquino **2b**, hemos encontrado mezclas de los dos regiosímeros. Por lo tanto, parece claro que aunque los factores estéricos son los que más influyen en la regioselectividad de la inserción, la orientación final de la reacción no es siempre la misma y el resultado es difícil de predecir.

Por otro lado, cuando el alquino es 2-hexino (**2f**), también no simétrico, sorprendentemente no se observa la formación de la benzo[*h*]isoquinolina. Al analizar el producto obtenido por RMN, no se detectó una señal singlete en torno a 9.5 ppm, correspondiente al H imínico de la benzo[*h*]isoquinolina, sólo se observa una mezcla de productos sin identificar.

En los casos descritos hasta ahora, que involucran alquinos con sustituyentes de tipo alquilo, se produce la inserción selectiva de una sola molécula de alquino. Sin embargo, cuando el alquino contiene grupos fenilo, puede producirse una segunda reacción de inserción en uno de los grupos fenilo recién incorporado a la molécula.

La reacción entre **1a** y 1-fenil-1-propino (**2d**) forma una mezcla de la benzo[*h*]isoquinolina **3ad**, y un segundo componente minoritario, **4ad**, en relación molar 3:1. Mediante experimentos NOESY-1D selectivos, similares a los descritos anteriormente, se determinó que **3ad** es el isómero que tiene el grupo metilo en posición 3 y el grupo fenilo en posición 4. Por otro lado, el compuesto **4ad** resulta del acoplamiento entre la amina y el alquino, pero con la regioselectividad contraria a **3ad**, de forma que el grupo metilo aparece en posición 4, y el fenilo en posición 3. De esta manera se genera un fragmento isoestructural a un ligando fenilpiridina, que puede entonces sufrir la activación de uno de los enlaces en posición *ortho* y la inserción de

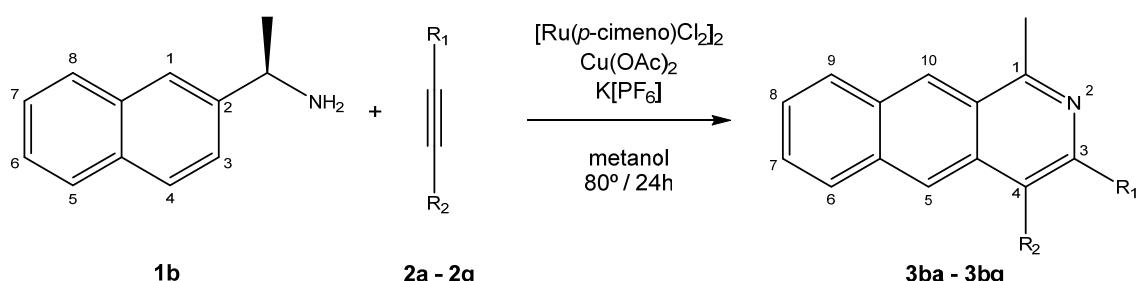
otra molécula de alquino. Como resultado de esta doble inserción se forma el derivado alquenilado **4ad**. Ahora bien, esta segunda adición es formalmente distinta a la primera, pues se trata de una hidroarilación del alquino.¹⁵

Cuando el alquino es difenilacetileno (**2e**) sólo se observa el producto resultante de la doble inserción, **4ae**. Al igual que en el caso anterior, el acoplamiento del primer alquino **2e** y la naftilmetilamina **1a**, y posterior ciclación, da lugar a la formación de la benzo[*h*]isoquinolina. La conjunción del anillo piridínico y el grupo fenilo en posición 3 genera una vez más un fragmento fenilpiridina que sufre una segunda reacción de vinilación mediante la activación de uno de sus enlaces *ortho* C-H y la inserción de otra molécula de alquino para dar el derivado con un grupo 1,2-difenilvinil.

Por último, se probó la reacción entre **1a** y el alquino **2g**, que tiene como sustituyentes un grupo éster y un grupo fenilo. No se observó la formación de la benzo[*h*]isoquinolina esperada al analizar el producto de la reacción por RMN. A la vista de este resultado, podemos concluir que la reacción funciona bien con alquinos que sean ricos en densidad electrónica, ya que cuando el alquino tiene grupos fuertemente atractores, como un grupo éster, no se produce la formación de la benzoisoquinolina. Los alquinos con grupos dadores, como alquilo, y con grupos arilo, forman el producto esperado con rendimientos en torno al 30% en todos los casos, excepto con del 3-hexino **2a**, donde se alcanza un notable 85 %.

3.3 Síntesis catalítica de benzo[g]isoquinolinas

Una vez estudiada la validez del método cuando el grupo director está en la posición 1 de la naftilmetilamina de partida, se plantea examinar el comportamiento del grupo director en la posición 2. Por ello, la siguiente amina primaria utilizada fue (*R*)-(+)-1-(2-naftil)etilamina, **1b**. El objetivo ahora es sintetizar las correspondientes benzo[g]isoquinolinas por reacción con los alquinos internos **2a-2g** (*Ecuación 3*). Se utilizó la amina de partida quiral, enantioméricamente pura, ya que es comercialmente más accesible y económica que el producto racémico y que la correspondiente (2-naftil)metilamina.



Ecuación 3: Síntesis de benzo[g]isoquinolinas partiendo de **1b** y diversos alquinos internos.

Al igual que en el caso de la 1-naftilmetilamina **1a**, en **1b** existen dos posiciones susceptibles de sufrir la activación del enlace C-H y la posterior inserción de la molécula de alquino, las posiciones 1 y 3, situadas ambas en *ortho* respecto al grupo metilamina. Sin embargo, la reacción transcurre de forma selectiva, y sólo se observa la inserción en la posición 3 para dar el sistema lineal de tres anillos fusionados, formando benzo[g]isoquinolinas. Estos productos se identifican fácilmente por RMN ya que se caracterizan por la aparición de dos señales singlete alrededor de 8.5 ppm, correspondientes a los protones aromáticos H_5 y H_{10} . La inserción en 1 daría lugar a benzo[f]isoquinolinas, pero no se han encontrado entre los productos de la reacción. Es de destacar que la inserción es de nuevo completamente regioselectiva hacia una de las posibles posiciones.

La validez de la reacción de acoplamiento de **1b** y alquinos internos es menor que en el caso de la naftilmetilamina **1a**, obteniéndose los productos esperados sólo en el caso de los alquinos **2a**, **2b** y **2f**, todos con sustituyentes alquilo (*Tabla 4*). La reacción con el alquino simétrico **2a** produce la benzo[g]isoquinolina **3ba** con un rendimiento del 91%.

Tabla 4: Productos obtenidos en la reacción de **1a** con alquinos internos.

Alquino	Producto	Rto. (%)
2a 	3ba 	91
2b 	3bb 	20
2f 	3bf1 	7.5
	3bf2 	15

Los productos de las reacciones con los alquinos no simétricos **2b** y **2f** han resultado ser difíciles de purificar y aislar, y los rendimientos conseguidos son menores. En el caso del alquino **2b**, la reacción transcurre con regioselectividad completa hacia el producto que tiene el grupo *tert*-butilo en posición 3 y el metilo en posición 4. Se trata del regiosímero más favorecido estéricamente. Con el alquino **2f** se forman los dos isómeros en diferente proporción (1:2) con mayor proporción del mas impedido estéricamente. Al igual que en el caso de las benzo[*h*]isoquinolinas, la regioselectividad de la inserción es difícil de predecir.

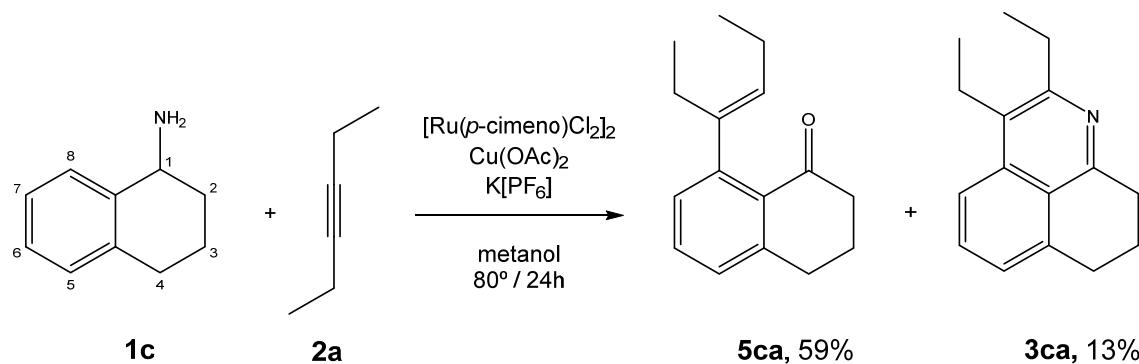
Cuando el alquino tiene uno o dos sustituyentes fenilo, no se detecta la formación de benzo[*g*]isoquinolinas. Tampoco cuando el alquino tiene sustituyentes electroatractores, como en el caso de la naftilmetilamina **1a**.

3.4 Síntesis catalítica de 2,3-dietil-8,9-dihidro-7H-benzo[de]quinolina

Con el objetivo de comparar la reactividad entre distintos tipos de aminas primarias, el siguiente sustrato utilizado ha sido 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina (**1c**). Se trata de una bencilamina conformacionalmente restringida, pues el C bencílico y uno de los C en *ortho* se encuentran unidos por un puente tris(metileno), $-(\text{CH}_2)_3-$. El alquino elegido para llevar a cabo la reacción ha sido 3-hexino (**2a**), ya que ha dado lugar a los mejores rendimientos en el caso de las naftilaminas **1a** y **1b**.

La amina **1c** y el alquino **2a** se hacen reaccionar siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado 3.1 (*Ecuación 4*). Pasado el tiempo de reacción, la mezcla se somete a cromatografía en alúmina neutra empleando como eluyente diclorometano y después una mezcla diclorometano/metanol (9:1). De esta forma se recogen dos fracciones distintas. De la primera fracción, eluida con diclorometano, por evaporación del disolvente se aísla el producto **5ca** como un aceite amarillo. La caracterización por RMN y espectrometría de masas revela que el grupo amino ha sido oxidado a cetona, y además se ha producido la inserción de una molécula de alquino sobre la posición 8. Esta oxidación de la amina primaria a grupo cetona ya ha sido descrita en la literatura.¹⁶

La segunda fracción, eluida con la mezcla diclorometano/metanol, contiene el producto **3ca**. Este producto precisa una posterior purificación por cromatografía en gel de sílice, eluyendo con una mezcla diclorometano/metanol (98:2). Se trata de una tetrahidro-benzo[de]isoquinolina formada por la inserción de una molécula de alquino y ciclación del producto por acoplamiento reductor C-N.

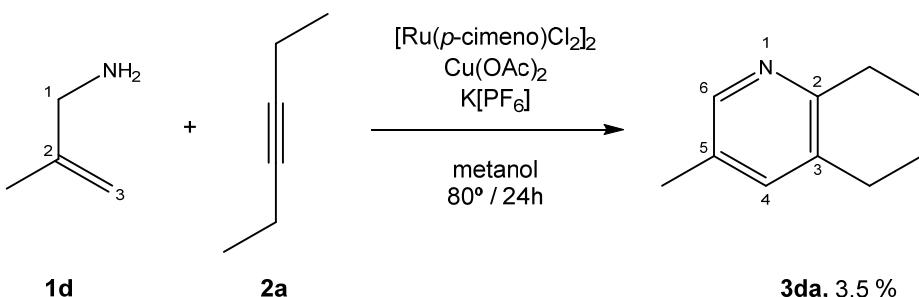


Ecuación 4: Reacción entre **1c** y el alquino **2a**, y rendimientos obtenidos.

De nuevo se observa regioselectividad completa respecto a la activación del enlace C-H en la posición 8 frente a otras posiciones accesibles como la 2. En primer lugar, la metalación en la posición 8 implica la activación de un enlace C(sp²)-H arílico, mientras que la metalación en posición 2 conlleva la activación de un enlace C(sp³)-H alquílico, mucho más costosa energéticamente. Este balance hace que la propia naturaleza del enlace C-H sea un factor discriminante muy importante a la hora de explicar la regioselectividad. Además, la sustitución en 2 daría lugar a un ciclo no aromático de 5 miembros. La formación del anillo piridínico, aromático y de 6 miembros, está claramente favorecida.

3.5 Síntesis catalítica de 2,3-dietil-5-metilpiridina

Por último, se hizo reaccionar la alilamina **1d** con el alquino 3-hexino (**2a**) para dar lugar a la formación de 2,3-dietil-5-metilpiridina, **3da**, siguiendo el procedimiento general (*Ecuación 5*).

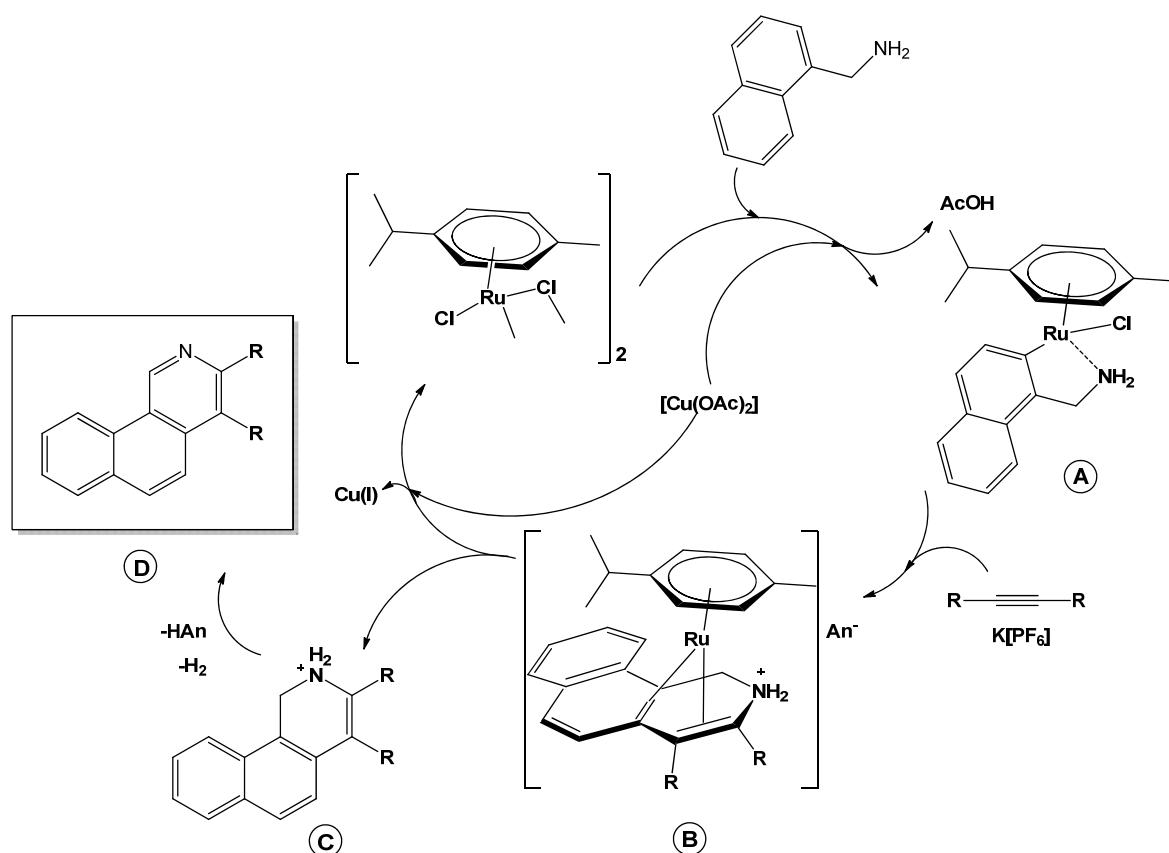


Ecuación 5: Reacción entre **1d** y el alquino **2a**, y rendimiento obtenido.

En trabajos previos realizados en nuestro grupo de investigación, se ha sintetizado 2,3-dietilpiridina a partir de 2-propen-1-amina y el alquino **2a**.⁸ No obstante, en ese caso no fue posible ni la purificación ni el aislamiento de la piridina. La introducción de un sustituyente metilo en el producto de partida hace posible el aislamiento del producto puro **3da**, a pesar de que el rendimiento obtenido es muy bajo (3.5 %). Por lo tanto, sería necesario optimizar las condiciones de reacción para adaptar el procedimiento general y así poder sintetizar otros derivados de piridina a partir de alilaminas.

3.6 Mecanismo propuesto

Recientemente, en el grupo de investigación en el que se ha desarrollado este Trabajo Fin de Máster, se ha llevado a cabo el acoplamiento entre un amplio rango de bencilaminas y heterociclos con alquinos internos para dar isoquinolinas y tieno[3,2-*c*]piridinas. El acoplamiento está catalizado por el complejo de Ru (II) $[\text{Ru}(\eta^6-p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, empleándose como aditivos $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ y $\text{K}[\text{PF}_6]$. Como parte de esta investigación, se llevó a cabo el estudio del ciclo catalítico mediante el seguimiento de la reacción por ^1H -RMN. El mecanismo propuesto, basado en las observaciones experimentales y en trabajos previos,^{5a,14,17} se recoge en el *Esquema 4*, tomando como ejemplo la formación de benzo[*h*]isoquinolinas a partir de **1a** y un alquino interno genérico.



Esquema 4: Mecanismo para la síntesis de heterociclos fusionados catalizada por Ru.

En primer lugar, la naftilmetilamina se coordina al Ru a través del N del grupo director amina. Entonces, tiene lugar la activación de un enlace C-H en el anillo aromático en posición *ortho* respecto al grupo amina, previsiblemente asistida por un ligando acetato, para formar el complejo ciclometalado **A**. La detección de este

intermedio por ^1H -RMN sugiere que el siguiente paso del ciclo es la etapa limitante de la velocidad. A continuación, se propone que $\text{K}[\text{PF}_6]$ promueve la aparición de una vacante de coordinación en el entorno del Ru, que es ocupada por la molécula alquino. Entonces tiene lugar la inserción migratoria de la molécula de alquino en el enlace C-Ru, seguida de eliminación reductora para formar el enlace C-N. De esta manera se genera Ru (0) y se cierra el anillo heterocíclico para dar el intermedio **B**, aunque no se conoce la estructura exacta de esta especie.

La oxidación del intermedio **B** con Cu (II) libera el catión hidropiridonio **C** y regenera la especie catalítica de Ru (II). Por último, por eliminación de HCl y sucesiva deshidrogenación de **C** se obtiene el producto final de la reacción de acoplamiento, la benzo[*h*]isoquinolina **D**.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 Condiciones generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo sin necesidad de atmósfera inerte, salvo en determinados casos particulares para los que se especifican las condiciones de trabajo. Los disolventes, de grado comercial, no fueron destilados o sometidos a purificación adicional. Las separaciones por cromatografía líquida en columna se realizaron sobre óxido de alúmina 90 neutra (50–200 µm) o gel de sílice (70–230 µm). Los productos de partida fueron suministrados por casas comerciales y empleados sin purificación previa.

4.2 Instrumentación

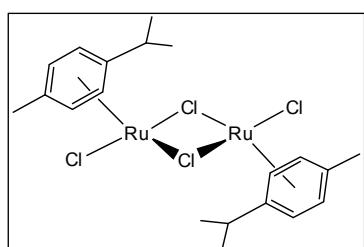
Espectroscopia de resonancia magnética nuclear: Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C (δ en ppm, J en Hz) se midieron en disolución de CDCl_3 a temperatura ambiente, en espectrómetros Bruker AV-300, ARX-300 y AV-400, tomando como referencia la señal del disolvente. La asignación de las señales de ^1H -RMN se realizó mediante experimentos 2D ^1H -COSY y 1D ^1H -NOESY selectivos ($t_{\text{mezcla}} = 1\text{s}$) Una vez asignadas las señales de ^1H , las señales de ^{13}C se identificaron mediante experimentos de correlación HSQC y HMBC.

Espectrometría de masas: Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se determinaron en un espectrómetro Bruker MicroTof-Q con ionización API-ESI y analizador híbrido Q-TOF. Las muestras se introdujeron mediante inyección automática desde HPLC.

4.3 Síntesis de los complejos de rutenio usados como catalizadores

La síntesis de **A**, **B**, **C** y **D** se ha llevado a cabo de acuerdo a procedimientos descritos en la literatura con ligeras variaciones.

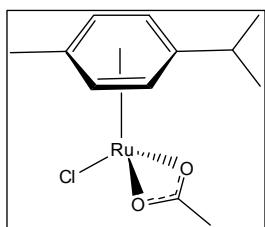
Síntesis de $[\text{Ru}(\eta^6\text{-}p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$, A



Se prepara siguiendo la síntesis descrita en la literatura.¹⁸ A una disolución de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (2000 mg, 7.65 mmol) en etanol (100 ml), se añade (*R*)-5-isopropil-2-metil-1,3-ciclohexadieno (10 ml, 62 mmol). La disolución resultante se calienta a refluo (85 °C), durante 4 horas. La suspensión formada durante el tiempo de reacción se enfriá durante 12 horas. El sólido formado se filtra y se lava con Et_2O (50 ml), obteniéndose **A** como un sólido marrón oscuro. Obtenido: 1760 mg, rto.: 76%.

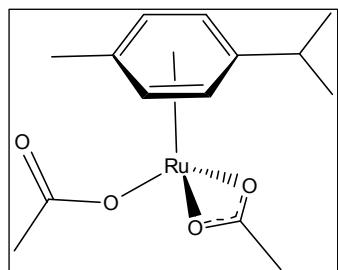
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.41 (d, 2H, C₆H₄, ³J_{HH} = 6.0 Hz), 5.27 (d, 2H, C₆H₄, ³J_{HH} = 6.0 Hz), 2.85 (m, 1H, CH), 2.09 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.21 (d, 6H, ⁱPr-CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

Síntesis de [Ru(η⁶-p-cimeno)(OAc)Cl], B



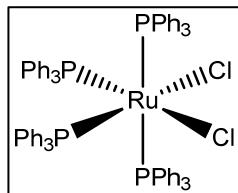
Se emplea el método de preparación recogido en la bibliografía,¹⁹ con pequeñas variaciones. A una disolución de [Ru(η⁶-p-cimeno)Cl₂]₂ (184 mg, 0.3 mmol) en una mezcla diclorometano/acetona (80:20, 20 ml) se añade AgOAc (100 mg, 0.6 mmol), agitando la mezcla resultante durante 40 minutos a temperatura ambiente. La suspensión obtenida se filtra sobre tierra de diatomeas y se lava con diclorometano (20 ml). La evaporación de la disolución a sequedad y posterior tratamiento del residuo con Et₂O (20 ml) da lugar a la formación de un sólido naranja-marrón, cuya recristalización en diclorometano/hexano permite el aislamiento de **B** como un sólido naranja. Obtenido: 118 mg, rto.: 60%. ¹H RMN (300 MHz, CDCl₃): δ 5.61 (d, 2H, C₆H₄, ³J_{HH} = 5.8 Hz), 5.40 (d, 2H, C₆H₄, ³J_{HH} = 5.8 Hz), 2.85 (m, 1H, CH), 2.22 (s, 3H, CH₃), 2.21 (s, 3H, CH₃), 1.31 (d, 6H, ⁱPr-CH₃, ³J_{HH} = 6.9 Hz).

Síntesis de [Ru(η⁶-p-cimeno)(OAc)₂], C



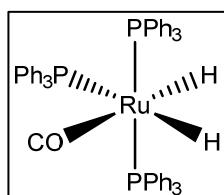
La síntesis de **C** se lleva a cabo siguiendo el mismo método que el descrito para el compuesto anterior,¹⁹ pero ajustando la cantidad de AgOAc. Así, una disolución de [Ru(η⁶-p-cimeno)Cl₂]₂ (184 mg, 0.3 mmol) se trata con AgOAc (200 mg, 1.2 mmol) en una mezcla diclorometano/acetona (80:20, 20 ml) durante 40 minutos a temperatura ambiente para dar lugar a **C** como un sólido marrón oscuro. Obtenido: 164 mg, rto.: 77%. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 5.73 (d, 2H, C₆H₄, ³J_{HH} = 5.8 Hz), 5.52 (d, 2H, C₆H₄, ³J_{HH} = 5.7 Hz), 2.80 (m, 1H, CH), 2.18 (s, 3H, CH₃), 1.85 (s, 6H, CH₃), 1.28 (d, 6H, ⁱPr-CH₃, ³J_{HH} = 7.0 Hz).

Síntesis de [RuCl₂(PPh₃)₄], D



La síntesis se lleva a cabo siguiendo el método recogido en la literatura.²⁰ Una disolución de RuCl₃.3H₂O (0.26 g, 1 mmol) en 60 ml de EtOH y bajo atmósfera de argón, se trata con PPh₃ (1.58 g, 6.0 mmol) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Durante este tiempo precipita un sólido marrón. Tras el tiempo de reacción el sólido se filtra y se lava con MeOH (20 ml) y Et₂O (20 ml) y se seca por succión, dando lugar a **D** como un sólido marrón claro. Obtenido: 155 mg, rto.: 13%.

Síntesis de $[\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3]$, E



La síntesis se lleva a cabo siguiendo el método recogido en la bibliografía.²¹ Una disolución de PPh_3 (1.58 g, 6.0 mmol) en EtOH (70 ml) se calienta a reflujo (85 °C). Sobre esta disolución caliente se añaden, de forma sucesiva, una disolución de $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (0.26 g, 1 mmol) en EtOH (10 ml), otra de KOH (0.3 g, 5.3 mmol) en EtOH (10 ml) y 10 ml (134 mmol) de HCHO. La mezcla resultante se mantiene a reflujo durante 30 minutos y después se deja enfriar hasta temperatura ambiente. De esta forma se observa la precipitación de un sólido gris, que se filtra y se lava de forma sucesiva con EtOH, agua destilada, EtOH y *n*-hexano (10 ml de cada). Este sólido se recristaliza por disolución en la mínima cantidad de tolueno, y la disolución se filtra sobre alúmina neutra. La disolución obtenida se evapora a sequedad, dando lugar a **E** como un sólido blanco. Si es necesario, el sólido resultante se recristaliza por segunda vez en tolueno/metanol. Obtenido: 292 mg, rto.: 32%. $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7.22 – 7.14 (m, PPh_3), 7.09 – 7.00 (m, PPh_3), 7.00 – 6.91 (m, PPh_3), -6.85 (tdd, 1H, H-Ru, $^2J_{\text{HP}} = 30.1$, $^2J_{\text{HH}} = 15.2$, $^2J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz), -8.82 (dtd, 1H, H-Ru, $^2J_{\text{HP}} = 62.8$, $^2J_{\text{HP}} = 28.3$, $^2J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz).

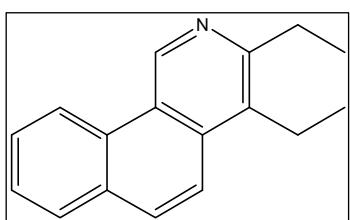
4.4. Síntesis de benzo[*h*]isoquinolinas y benzo[*g*]isoquinolinas

Procedimiento general

A una disolución de la 1-naftilmetilamina **1a** o la 1-(2-naftil)-etil-1-amina **1b** (1 mmol) y del correspondiente alquino **2** (3 mmol) en MeOH (4 ml) se añaden el catalizador **A** $[\text{Ru}(\eta^6-p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ (61.2 mg, 0.1 mmol) y los aditivos $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (181 mg, 1 mmol) y $\text{K}[\text{PF}_6]$ (18.7 mg, 0.1 mmol). La mezcla se calienta a 80 °C durante 24 horas. Tras el tiempo de reacción se elimina el disolvente hasta sequedad y el residuo se somete a cromatografía *flash* en alúmina neutra empleando como eluyente diclorometano (100 ml) y después una mezcla diclorometano/metanol (100 ml, 90:10), recogiéndose dos fracciones distintas. La primera fracción contiene amina (**1a** o **1b**) sin reaccionar. La segunda fracción contiene la benzoisoquinolina, que se aísla por simple evaporación del disolvente. En general es necesaria una segunda purificación, que se lleva a cabo por cromatografía en columna, utilizando gel de sílice como soporte y la mezcla de disolventes especificada en cada caso.

Síntesis de 3,4-dietilbenzo[*h*]isoquinolina (3aa)

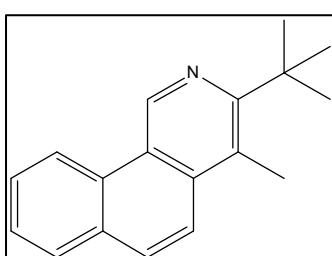
1a (0.16 ml, 1 mmol) reacciona con 3-hexino **2a** (0.33 ml, 3 mmol) utilizando las condiciones generales. El producto **3aa** se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/éter dietílico (5:1 – 1:1) y se obtiene como un aceite amarillo (201 mg, rto.: 85%).



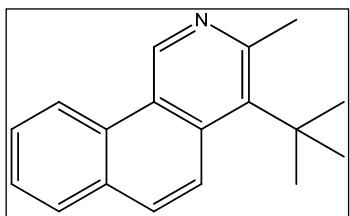
¹H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9.76 (s, 1H, HC=N), 8.61 (d, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz), 7.74 (s, 2H, C_6H_2), 7.73 (d, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz), 7.56 (td, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.45 (td, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 2.97 (q, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 2.94 (q, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 1.29 (t, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 1.20 (t, 3H, CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 156.1 (C), 144.2 (CH), 134.5 (C), 131.2 (CH), 131.1 (C), 130.3 (C), 130.0 (C), 128.6 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 123.2 (C), 121.9 (CH), 121.2 (CH), 28.5 (CH_2), 21.1 (CH_2), 15.3 (CH_3), 14.6 (CH_3). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}$ 236.1439, encontrado 236.1434.

Síntesis de 3-(*tert*-butil)-4-metilbenzo[*h*]isoquinolina (3ab1) y 3-metil-4-(*tert*-butil)benzo[*h*]isoquinolina (3ab2)

1a (0.16 ml, 1 mmol) reacciona con 4,4-dimetil-2-pentino **2b** (0.41 ml, 3 mmol) utilizando las condiciones generales. El producto **3ab** se obtiene como la mezcla de los dos posibles regioisómeros (**3ab1**) y (**3ab2**), que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (3:1). La mezcla se puede separar durante la propia purificación cromatográfica. La primera fracción eluida consiste en el regioisómero **3ab2**, mientras que la segunda consiste en el regioisómero **3ab1**. El producto **3ab2** se obtiene como un aceite naranja (47 mg, rto.: 19%), y el **3ab1** también como un aceite naranja (22.5 mg, rto.: 9%).



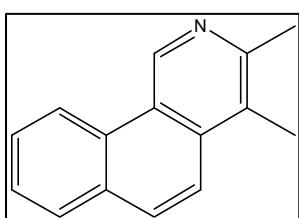
3ab1 ¹H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.80 (s, 1H, HC=N), 8.67 (dd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz), 7.88 – 7.10 (m, 2H, C_6H_2), 7.80 (dd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 7.61 (ddd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.2$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.4$ Hz), 7.52 (ddd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 0.5$ Hz), 2.77 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 9H, CH_3). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 160.9 (C), 142.5 (CH), 136.6 (C), 131.2 (C), 130.8 (C), 129.8 (CH), 128.5 (CH), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 124.9 (C), 122.6 (C), 122.0 (CH), 121.4 (CH), 38.8 (C), 30.9 (CH_3), 16.7 (CH_3). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$ 250.1590, encontrado 250.1608.



3ab2 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.69 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.66 (d, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz), 8.20 (d, 1H, C_6H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz), 7.80 (dd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 7.8$, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz), 7.73 (d, 1H, C_6H_2 , $^3J_{\text{HH}} = 9.5$ Hz), 7.60 (ddd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz), 7.53 (ddd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.1$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 2.85 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 9H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 150.5 (C), 143.3 (CH), 137.4 (C), 135.9 (C), 130.5 (C), 129.9 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 124.7 (CH), 123.8 (C), 122.0 (CH), 36.9 (C), 33.7 (CH_3), 29.0 (CH_3). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$ 250.1590, encontrado 250.1597.

Síntesis de 3,4-dimetilbenzo[*h*]isoquinolina (3ac)

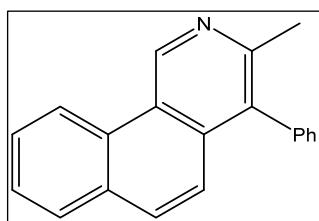
1a (0.16 ml, 1 mmol) reacciona con 2-butino **2c** (0.24 ml, 3 mmol) utilizando las condiciones generales. El producto **3ac** se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1) y se obtiene como un aceite naranja (64 mg, rto.: 31%).



^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 9.82 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.76 (d, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.3$ Hz), 7.94 – 7.85 (m, 3H, $\text{C}_6\text{H}_2 + \text{C}_6\text{H}_4$), 7.71 (ddd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.4$, $^3J_{\text{HH}} = 6.3$, $^4J_{\text{HH}} = 2.7$ Hz), 7.62 (ddd, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, $^3J_{\text{HH}} = 7.1$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 2.75 (s, 3H, CH_3), 2.62 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 151.6 (C), 143.5 (CH), 135.2 (C), 131.3 (CH), 131.1 (C), 129.8 (C), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 126.9 (CH), 125.1 (C), 123.0 (C), 121.9 (CH), 121.2 (CH), 23.1 (CH_3), 14.3 (CH_3). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}$ 208.1121, encontrado 208.1129.

Síntesis de 3-metil-4-fenilbenzo[*h*]isoquinolina (3ad) y (*E*)-4-metil-3-(2-(1-fenilprop-1-en-1-il)fenil)benzo[*h*]isoquinolina (4ad)

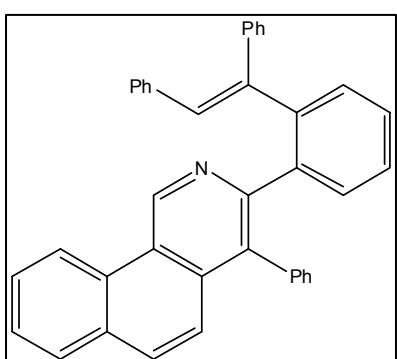
1a (0.16 ml, 1 mmol) reacciona con 1-fenil-1-propino **2d** (0.38 ml, 3 mmol) utilizando las condiciones generales, dando lugar a una mezcla de productos de monoinscripción **3ad** y de di-inscripción **4ad**. El producto **3ad** se puede separar en forma pura de la mezcla por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (1:1). La primera fracción eluida consiste en el producto puro de monoinscripción **3ad**, que se aísla por evaporación de los disolventes, obteniéndose **3ad** como un aceite naranja (100 mg, rto.: 40%). La segunda fracción (10 mg de un aceite naranja) contiene el producto **3ad** como componente mayoritario, contaminado con el producto de di-inscripción **4ad** como minoritario. Esta segunda fracción no pudo ser separada en sus componentes puros.



3ad ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 10.00 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.82 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz), 7.88 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz), 7.79 - 7.72 (m, 2H), 7.67 - 7.62 (m, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 1H), 7.32-7.30 (m, 1H), 2.53 (s, 3H, CH_3). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 151.4 (C), 145.3 (CH), 137.9 (C), 135.3 (C), 131.3 (CH), 131.2 (C), 130.1 (CH), 129.4 (C), 128.7 (CH), 128.7 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 123.2 (CH), 122.9 (C), 121.9 (C), 23.3 (CH_3). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}$ 270.1277, encontrado 270.1261.

Síntesis de (*E*)-3-(2-(1,2-difenilvinil)fenil)-4-fenilbenzo[*h*]isoquinolina (4ae)

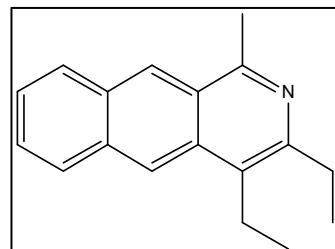
1a (0.16 ml, 1 mmol) reacciona con difenilacetileno **2e** (534.7 mg, 3 mmol) utilizando las condiciones generales. El producto de doble inserción **4ae** se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo (4:1) y se obtiene como un aceite naranja (152 mg, rto.: 30%).



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 9.87 (s, 1H, $\text{HC}=\text{N}$), 8.83 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.2$ Hz), 7.85 (m, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.49 - 7.26 (m, 7H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.15 - 6.98 (m, 6H), 6.98 - 6.89 (m, 2H), 6.72 - 6.65 (m, 2H), 6.36 (s, 1H, $\text{HC}=\text{C}$). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 153.7 (C), 144.9 (CH), 143.8 (C), 142.5 (C), 140.4 (C), 140.2 (C), 137.4 (C), 136.8 (C), 134.7 (C), 132.0 (C), 131.7 (CH), 131.6 (C), 131.5 (CH), 131.2 (CH), 130.7 (CH), 130.3 (CH), 129.8 (CH), 129.3 (C), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.8 (CH), 127.7 (CH), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 127.2 (CH), 126.9 (CH), 126.5 (CH), 126.5 (CH), 123.4 (C), 123.4 (CH), 122.2 (CH). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. $\text{C}_{39}\text{H}_{28}\text{N}$ 510.2216, encontrado 510.2254.

Síntesis de 3,4-dietil-1-metilbenzo[*g*]isoquinolina (3ba)

1b (171 mg, 1 mmol) reacciona con 3-hexino **2a** (0.33 ml, 3 mmol) utilizando las condiciones generales. El producto **3ba** se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/éter dietílico (5:1 - 1:1) y se obtiene como un aceite incoloro (226 mg, rto.: 91%).

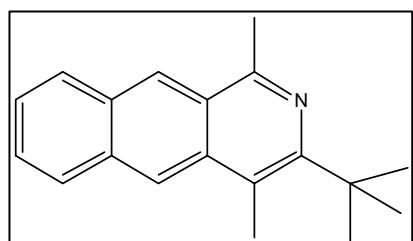


^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.54 (s, 1H, C_6H_2), 8.33 (s, 1H, C_6H_2), 7.90 (d, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz), 7.88 (d, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz), 7.41 (td, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 7.36 (td, 1H, C_6H_4 , $^3J_{\text{HH}} = 8.0$, $^4J_{\text{HH}} = 1.2$ Hz), 3.04

(q, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 2.93 (s, CH₃, 3H), 2.88 (q, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 7.6 Hz), 1.31 – 1.22 (m, 6H, CH₂CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 157.5 (C), 149.9 (C), 133.8 (C), 132.0 (C), 130.8 (C), 128.8 (CH), 128.2 (CH), 127.0 (CH), 126.0 (C), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 124.9 (C), 121.7 (CH), 28.4 (CH₂), 22.8 (CH₃), 20.9 (CH₂), 15.2 (CH₃), 14.9 (CH₃). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₁₈H₂₀N 250.1596, encontrado 250.1590.

Síntesis de 3-(tert-butil)-1,4-dimetilbenzo[g]isoquinolina (3bb)

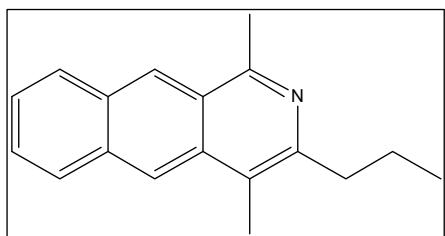
1b (171 mg, 1 mmol) reacciona con 4,4-dimetil-2-pentino **2b** (0.41 ml, 3 mmol) utilizando las condiciones generales. El producto **3bb** se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/éter dietílico (70:30) y se obtiene como un aceite amarillo (53 mg, rto.: 20%).



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.64 (s, 1H, C₆H₂), 8.52 (s, 1H, C₆H₂), 8.04 (d, 1H, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 8.02 (d, 1H, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.3 Hz), 7.54 (td, 1H, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.3, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz), 7.49 (td, 1H, C₆H₄, ³J_{HH} = 8.3, ⁴J_{HH} = 1.4 Hz), 3.07 (s, 3H, CH₃), 2.90 (s, CH₃, 3H), 1.65 (s, 9 H, CH₃). ¹³C RMN (101 MHz, CDCl₃): δ 155.2 (C), 155.0 (C), 134.6 (C), 133.6 (C), 130.9 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 126.8 (CH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 124.5 (C), 121.9 (CH), 120.5 (C), 38.4 (C), 31.4 (CH₃), 23.2 (CH₃), 16.3 (CH₃). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₁₉H₂₂N 264.1747, encontrado 264.1744.

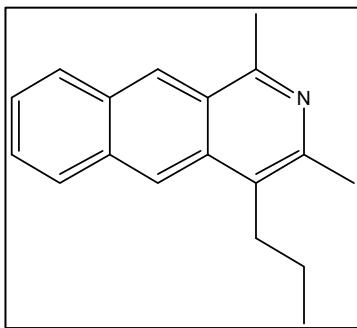
Síntesis de 1,4-dimetil-3-propilbenzo[g]isoquinolina (3bf1) y 1,3-dimetil-4-propilbenzo[g]isoquinolina (3bf2)

1b (171 mg, 1 mmol) reacciona con 2-hexino **2f** (0.33 ml, 3 mmol) utilizando las condiciones generales. El producto **3bf** se obtiene como la mezcla de los dos posibles regioisómeros (**3bf1**) y (**3bf2**), que se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con hexano/éter etílico (4:1 - 1:1). La mezcla de los dos regioisómeros se puede separar durante la propia purificación cromatográfica. La primera fracción eluida consiste en el regioisómero **3bf1** como un aceite naranja (18.5 mg, rto.: 7.5 %), mientras que la segunda consiste en el regioisómero **3bf2** como un aceite naranja (38 mg, rto.: 15 %).



3bf1 ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 8.68 (s, 1H, H_{Ar}), 8.46 (s, 1H, H_{Ar}) 8.09 – 8.00 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 3.06 (s, 3H, CH₃), 3.01 – 2.94 (m, 2H, CH₂), 2.69 (s, 3H, CH₃), 1.85 – 1.74 (m, 2H, CH₂), 1.05 (t, 3H, ³J_{HH} = 7.3 Hz, CH₂CH₂CH₃).

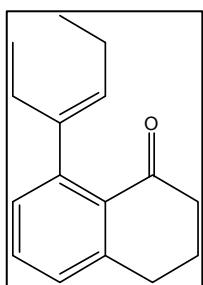
HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₁₈H₂₀N 250.1590, encontrado 250.1591.



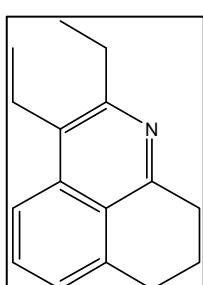
3bf2 ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H, H_{Ar}), 8.46 (s, 1H, H_{Ar}), 8.07 – 8.00 (m, 2H, H_{Ar}), 7.55 (m, 1H, H_{Ar}), 7.50 (m, 1H, H_{Ar}), 3.06 (s, 3H, CH_3), 2.72 (s, 3H, CH_3), 1.85 – 1.81 (m, 2H, CH_2), 1.79 – 1.72 (m, 2H, CH_2), 1.13 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}$ 250.1590, encontrado 250.1587.

4.5 Síntesis de 2,3-dietil-8,9-dihidro-7H-benzo[de]quinolina (3ca) y (*E*)-8-(3-hexenil)-3,4-dihidronaftalen-1(2*H*)-ona (5ca)

A una mezcla de 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilamina **1c** (0.15 ml, 1 mmol) y 3-hexino **2a** (0.33 ml, 3 mmol) se añade una disolución de $[\text{Ru}(\eta^6-p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ (61.2 mg, 0.1 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (181 mg, 1 mmol) y $\text{K}[\text{PF}_6]$ (18.7 mg, 0.1 mmol) en MeOH (4 ml). La mezcla se mantiene a 80 °C con agitación durante 24 horas. Tras este tiempo el disolvente se evapora hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía *flash* en alúmina neutra empleando como eluyente diclorometano (100 ml) y a continuación una mezcla diclorometano/metanol (100 ml, 9:1). Por evaporación del disolvente de la primera fracción se obtiene **5ca** como un aceite amarillo (135 mg, rto.: 59 %). Se elimina el disolvente de la segunda fracción hasta sequedad. El sólido resultante se extrae con *n*-pentano (20 ml), descartándose la fracción insoluble. La disolución de *n*-pentano se evapora a sequedad, y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, empleando como eluyente una mezcla de diclorometano/metanol (98:2), obteniéndose el producto **3ca** como un aceite naranja (30 mg, rto.: 13%).



5ca: ^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 7.35 (m, 1H, C_6H_3), 7.15 (m, 1H, C_6H_3), 6.95 (m, 1H, C_6H_3), 5.14 (t, 1H, $\text{HC}=\text{C}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz), 2.96 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz), 2.61 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz) 2.44 – 2.30 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.27 – 2.16 (m, 2H, CH_2CH_3), 2.15 – 2.02 (m, 2H, CH_2), 1.11 – 1.03 (m, 3H, CH_2CH_3), 0.87 – 0.80 (m, 3H, CH_2CH_3). ^{13}C RMN (75 MHz, CDCl_3): δ 198.3 (C), 146.7 (C), 145.3 (C), 145.1 (C), 144.9 (C), 132.0 (CH), 130.38 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 40.6 (CH_2), 30.8 (CH_2), 25.2 (CH_2), 23.0 (CH_2), 21.2 (CH_2), 14.4 (CH_3), 13.3 (CH_3). HRMS (ESI-TOF) m/z: $[\text{M} + \text{H}]^+$ calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}$ 226.1587, encontrado 226.1567.

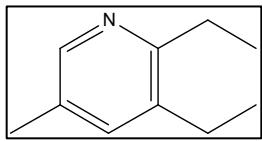


3ca: ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3): δ 7.80 (m, 1H, H_{Ar}), 7.61 – 7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.29 – 7.25 (m, 1H, H_{Ar}), 3.24 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.4$ Hz), 3.12 (t, 2H, CH_2 , $^3J_{\text{HH}} = 6.2$ Hz), 3.05 (q, 2H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 2.99 (q, 2H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 2.24 – 2.12 (m, 2H, CH_2), 1.36 (t,

3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz), 1.31 (t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.6$ Hz). ^{13}C RMN (101 MHz, CDCl_3): δ 157.4 (C), 152.4 (C), 144.5 (C), 139.1 (C), 135.4 (C), 129.6 (CH), 123.8 (C), 123.6 (CH), 120.7 (CH), 34.4 (CH_2), 30.8 (CH_2), 28.5 (CH_2), 23.4 (CH_2), 20.9 (CH_2), 15.2 (CH_3), 15.0 (CH_3). HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₁₆H₂₀N 226.1590, encontrado 226.1570.

4.6 Síntesis de 2,3-dietil-5-metilpiridina (3da)

A una mezcla de 2-metil-2-propen-1-amina **1d** (0.07 ml, 1 mmol) y 3-hexino **2a** (0.33 ml, 3 mmol), se añade una disolución de $[\text{Ru}(\eta^6-p\text{-cimeno})\text{Cl}_2]_2$ (61.2 mg, 0.1 mmol), Cu(OAc)₂ (181 mg, 1 mmol) y K[PF₆] (18.7 mg, 0.1 mmol) en MeOH (4 ml). La mezcla se mantiene a 80 °C con agitación durante 24 horas. Tras este tiempo el disolvente se evapora hasta sequedad. El residuo se somete a cromatografía *flash* en alúmina neutra empleando como eluyente diclorometano (100 ml) y después una mezcla diclorometano/metanol (100 ml, 9:1). Se elimina el disolvente de la segunda fracción hasta sequedad. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo en gradiente con una mezcla hexano/acetato de etilo (5:5 a 2:8). El producto **3da** se obtiene como aceite incoloro (5 mg, rto.: 3.5 %).



^1H RMN (300 MHz, CDCl_3): δ 8.21 (s, 1H, H_{pir}), 7.24 (s, 1H, H_{pir}), 2.78 (q, 2H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 2.62 (q, 2H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 2.27 (s, 3H, CH_3), 1.25 (t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz), 1.21 (t, 3H, CH_2CH_3 , $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz).

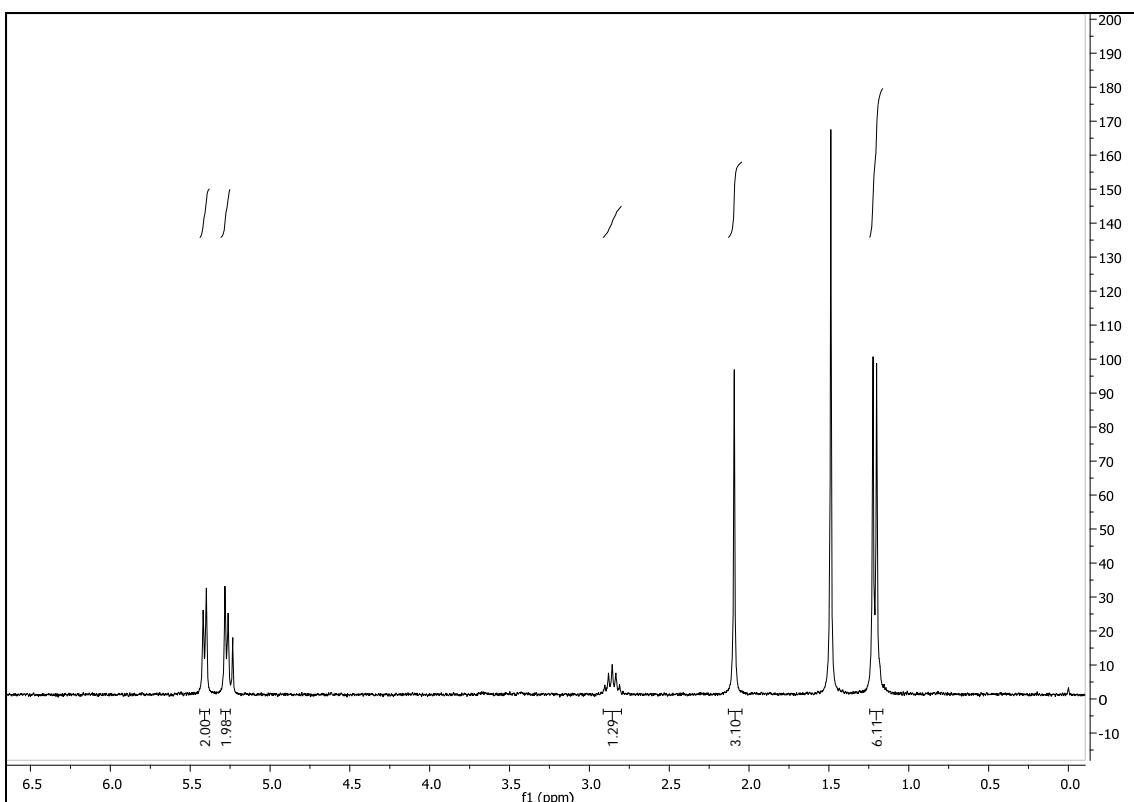
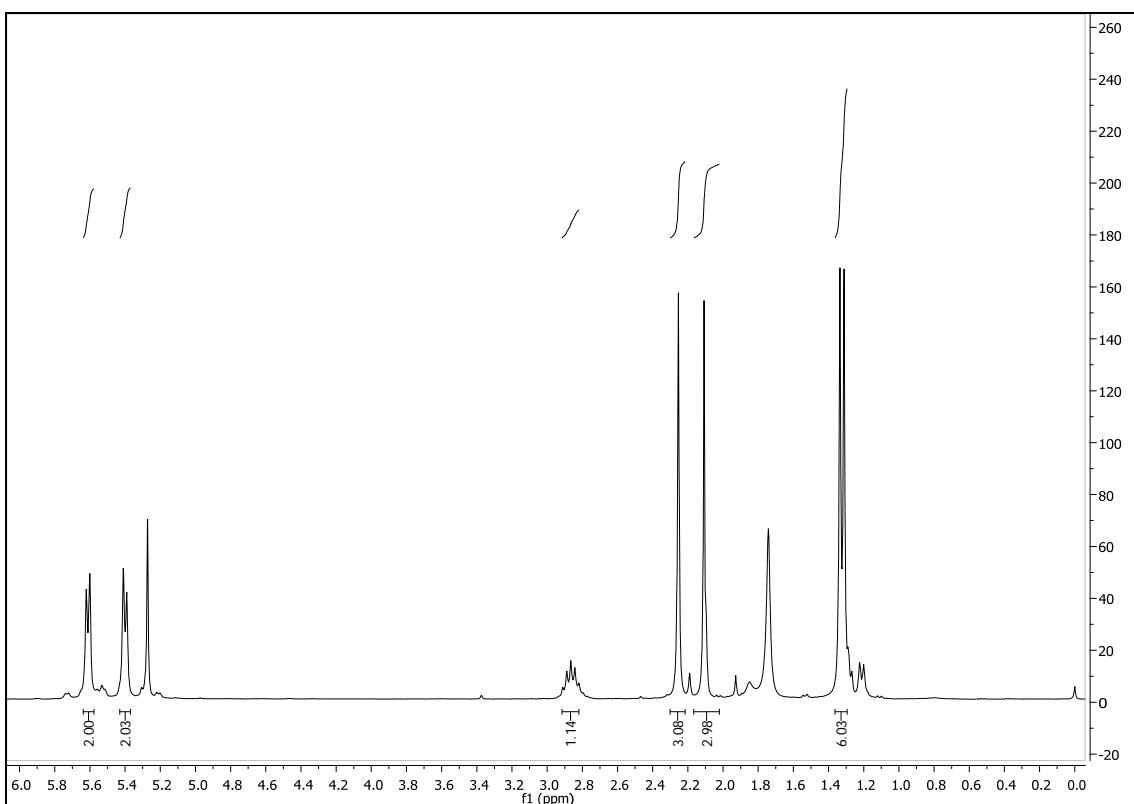
5. CONCLUSIONES

- Se han sintetizado benzo[*h*]isoquinolinas, benzo[*g*]isoquinolinas, 8,9-dihidro-7*H*-benzo[*d*]quinolinas y 5-metilpiridinas por acoplamiento entre alquinos internos y naftilmethylaminas, tetrahidronaftilmaminas y alilaminas primarias, respectivamente. En este proceso general, catalizado por rutenio, las aminas primarias actúan como eficaces grupos directores.
- En todos los casos estudiados, la incorporación del metal al esqueleto orgánico por activación del enlace C-H, la formación del enlace Ru-C y la posterior inserción del alquino, son completamente regioselectivas hacia una de estas posiciones. En las reacciones de 1-naftilmethylamina y 1-(2-naftil)-etil-1-amina, sólo se observa la inserción en posición *ortho* respecto al grupo amino, mientras que en la 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilmamina, la inserción se produce únicamente en posición 8.
- El derivado 1-naftilmethylamina reacciona con una variedad de alquinos internos con sustituyentes alquilo y fenilo para dar las correspondientes benzo[*h*]isoquinolinas, pero no con alquinos que contienen grupos atractores de tipo éster. En los acoplamientos con alquinos no simétricos, se observan mezclas de los dos posibles regiosómeros en distinta proporción. En las reacciones con alquinos con sustituyentes fenilo, se produce una segunda inserción de otra molécula de alquino mediante un proceso de hidroarilación para formar un derivado alquenilado.
- El derivado 1-(2-naftil)-etil-1-amina reacciona con diferentes alquinos internos para dar benzo[*g*]isoquinolinas. Sin embargo, sólo se produce el acoplamiento con alquinos con sustituyentes de tipo alquilo. La reacción con el alquino no simétrico 4,4-dimetil-2-pentino es regioselectiva, observándose un solo isómero, mientras que la reacción con 2-hexino produce una mezcla de los dos isómeros posibles.
- La reacción de acoplamiento entre 1,2,3,4-tetrahidro-1-naftilmamina y 3-hexino produce una mezcla de productos. El producto mayoritario proviene de la inserción de una molécula de alquino sobre el sustrato, y posterior oxidación del grupo amino a grupo ceto. El producto minoritario es la 2,3-dietil-8,9-dihidro-7*H*-benzo[*d*]quinolina, resultado del acoplamiento reductor entre el C y el N y la aromatización del nuevo ciclo formado.
- El acoplamiento entre 2-metil-2-propen-1-amina y 3-hexino forma 2,3-dietil-5-metilpiridina. Aunque es posible aislar este producto, el rendimiento conseguido es muy bajo.

6. REFERENCIAS

1. **a)** N. Chatani, *Directed Metallation, Top. Organomet. Chem.* vol. 24, Springer, 1^a edición, 2007; **b)** K. M. Engle, T. S. Mei, M. Wasa, J. Q. Yu, *Acc. Chem. Res.*, 2012, **45**, 788; **c)** J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.*, 2011, **40**, 4740.
2. **a)** D. Aguilar, L. Cuesta, S. Nieto, E. Serrano, E. P. Urriolabeitia, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 3441; **b)** N. Kuhl, M. N. Hopkinson, J. Wencel-Delord, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2012, **51**, 10236; **c)** M. Albrecht, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 575; **d)** C. S. Yeung , V. M. Dong, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 1215; **e)** G. Song, F. Wang, X. Li, *Chem. Soc. Rev.*, 2012, **41**, 3651.
3. **a)** D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 624; **b)** L. Ackermann, *Acc. Chem. Res.*, 2012, DOI: 10.1021/AR3002798; **c)** A. S. K. Hashmi, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 3180; **d)** L. Cuesta, E. P. Urriolabeitia, *Comm. Inorg. Chem.*, 2012, **33**, 55.
4. T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.*, 2010, **110**, 1147.
5. **a)** L. Cuesta, T. Soler, E. P. Urriolabeitia, *Chem. Eur. J.*, 2012, **18**, 15178; **b)** P. B. Arockiam , C. Bruneau, P. H. Dixneuf , *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 5879.
6. **a)** T. K. Hyster , T. Rovis, *Chem. Commun.*, 2011, 47, 11846; **b)** L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.*, **13**, 2011, 6548; **c)** N. Guimond, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 12050; **d)** R. K. Chinnagolla, S. Pimparkar, M. Jeganmohan, *Org. Lett.*, **14**, 2012, 3032; **e)** T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 10565.
7. J. B. Sortais, N. Pannetier, A. Holuigue, L. Barloy, C. Sirlin, M. Pfeffer, N. Kyritsakas, *Organometallics*, 2007, **26**, 1856.
8. P. Villuendas, E. P. Urriolabeitia, *J. Org. Chem.*, 2013, **78**, 5254.
9. **a)** G. E. Ullyot, US Patent 2612503-19520930, 1952; **b)** A. Galat, *J. Am. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 3654; C) WO Patent 2010102219-20100910.
10. J. Albert, J. M. Cadena, J. Granell, G. Muller, D. Panyella, C. Sañudo, *Eur. J. Inorg. Chem*, 2000, 1283.
11. J. B. Sortais, V. Ritleng, A. Voelklin, A. Holuigue, H. Smail, L. Barloy, C. Sirlin, G. K. M. Verzijl, J. A. F. Boogers, A. H. M. de Vries, J. G. de Vries, M. Pfeffer, *Org. Lett.*, 2005, **7**, 1247.
12. A. R. B. Rao, S. Pal, *J. Organomet. Chem.*, 2013, **713**, 67.
13. J. Spencer, M. Pfeffer, N. Kyritsakas, J. Fischer, *Organometallics*, 1995, **14**, 2214.
14. H. C. L. Abbenhuis, M. Pfeffer, J. P. Sutter, A. de Cian, J. Fischer, H. L. J. Li, J. H. Nelson, *Organometallics*, 1993, **12**, 4464.
15. D. J. Schipper, M. Hutchinson, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 6910.

16. K. C. Nicolaou, C. J. N. Mathison, T. Montagnon, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 5192.
17. W. Ferstl, I. K. Sakodinskaya, N. Beydon-Sutter, G. L. Borgne, M. Pfeffer, A. D. Ryabov, *Organometallics*, 1997, **16**, 411.
18. M. A. Bennett, A. K. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton*, 1974, 233.
19. M. Melchart, A. Habtemariam, S. Parsons, S. A. Moggach, P. J. Sadler, *Inorg. Chim. Acta*, 2006, **359**, 3020.
20. P. S. Hallman, T. A. Stephenson, G. Wilkinson, *Inorg. Synth.*, 1970, **12**, 237.
21. N. Ahmad, J. J. Levison, S. D. Robinson, M. F. Uttilky, E. R. Wonchoba, G. W. Parshall, *Inorg. Synth.*, 1974, **15**, 45.

ANEXO: Espectros de Resonancia Magnética Nuclear**Figura 1: Espectro ^1H -RMN de complejo A****Figura 2: Espectro ^1H -RMN de complejo B**

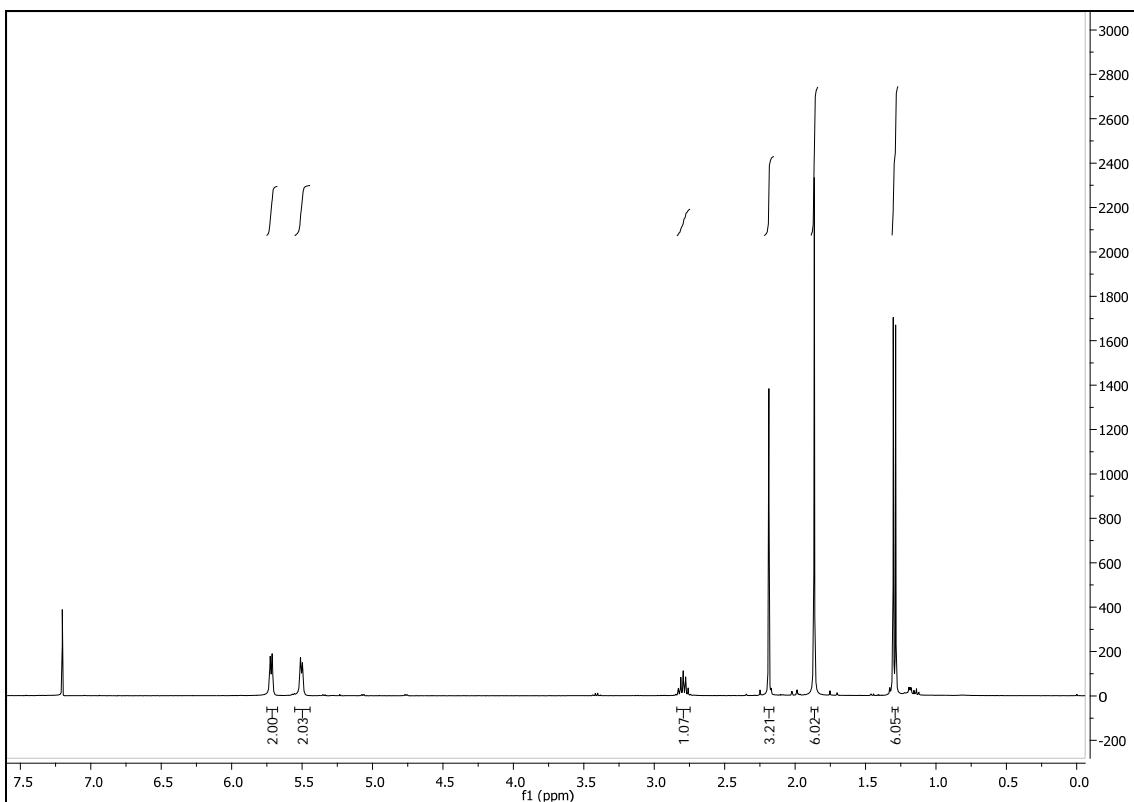


Figura 3: Espectro ^1H -RMN de complejo C

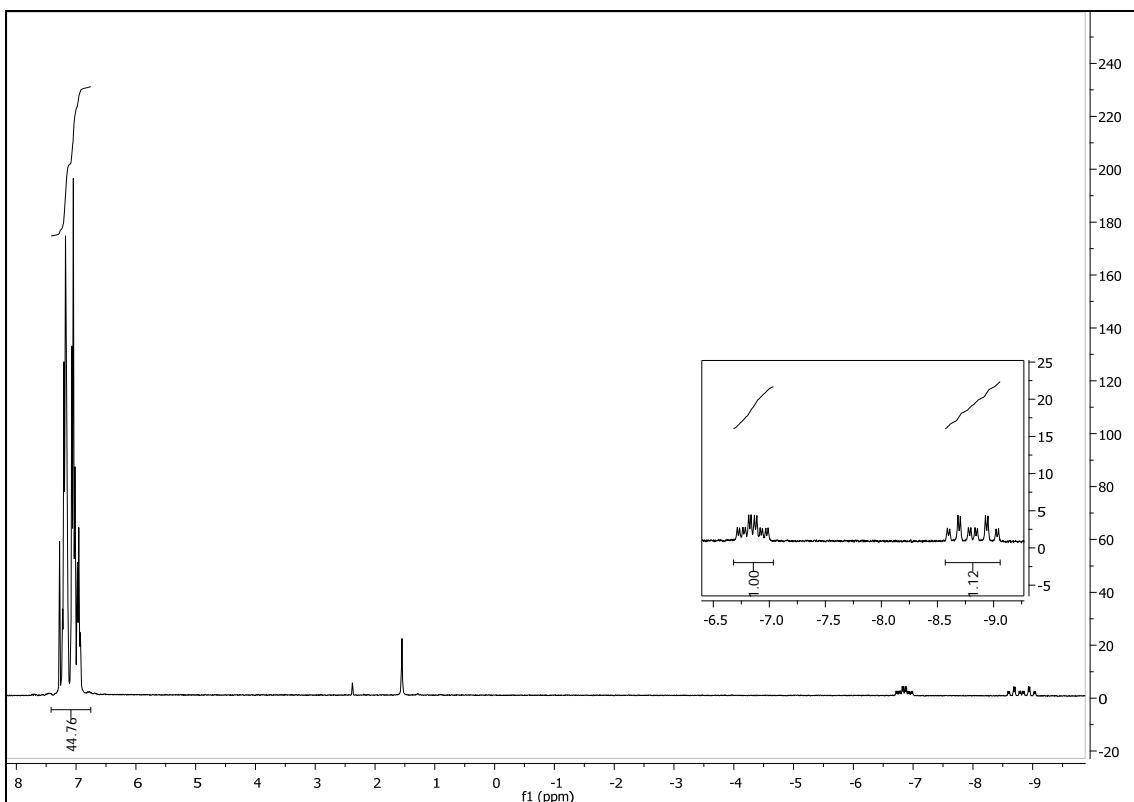


Figura 4: Espectro ^1H -RMN de complejo E

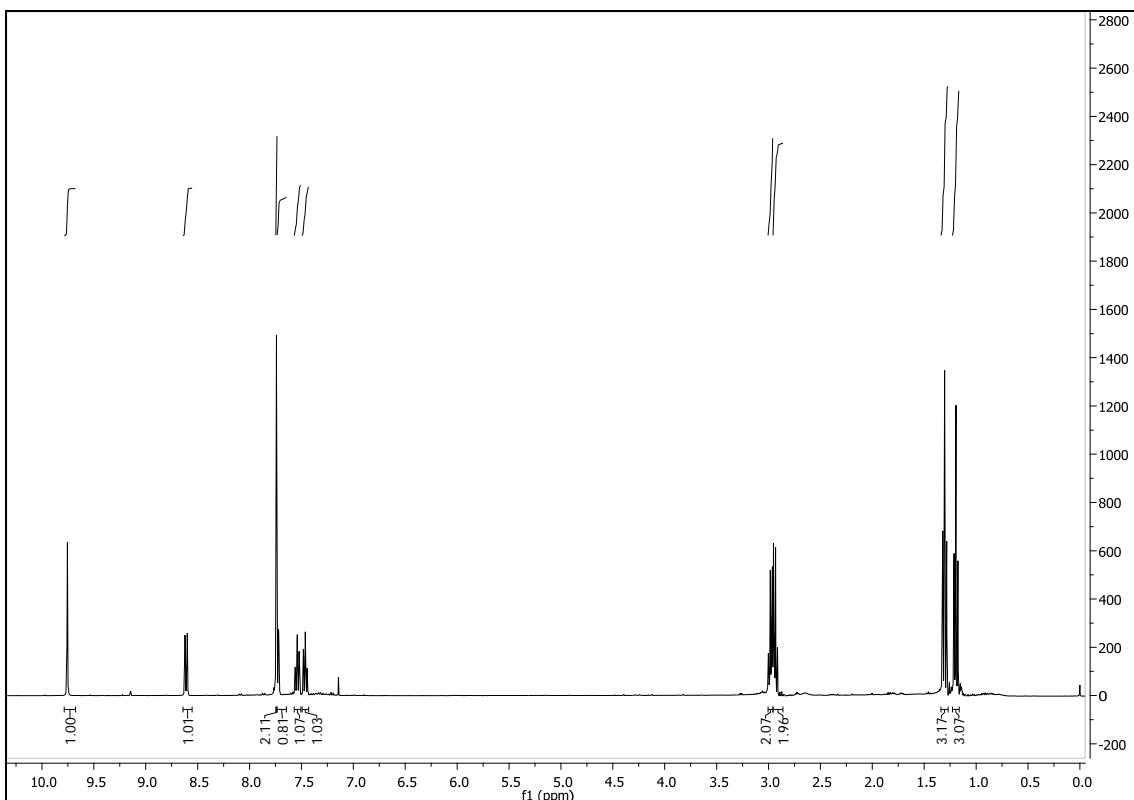


Figura 5: Espectro ^1H -RMN de 3aa

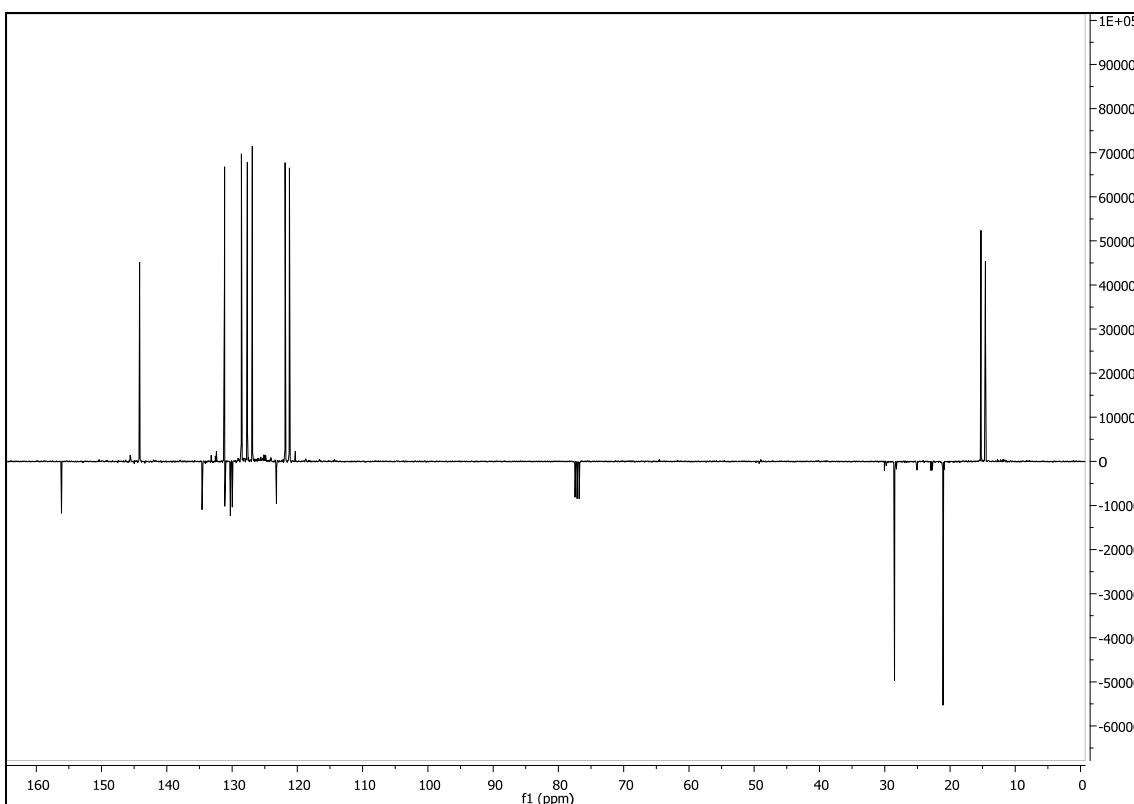


Figura 6: Espectro ^{13}C -RMN de 3aa

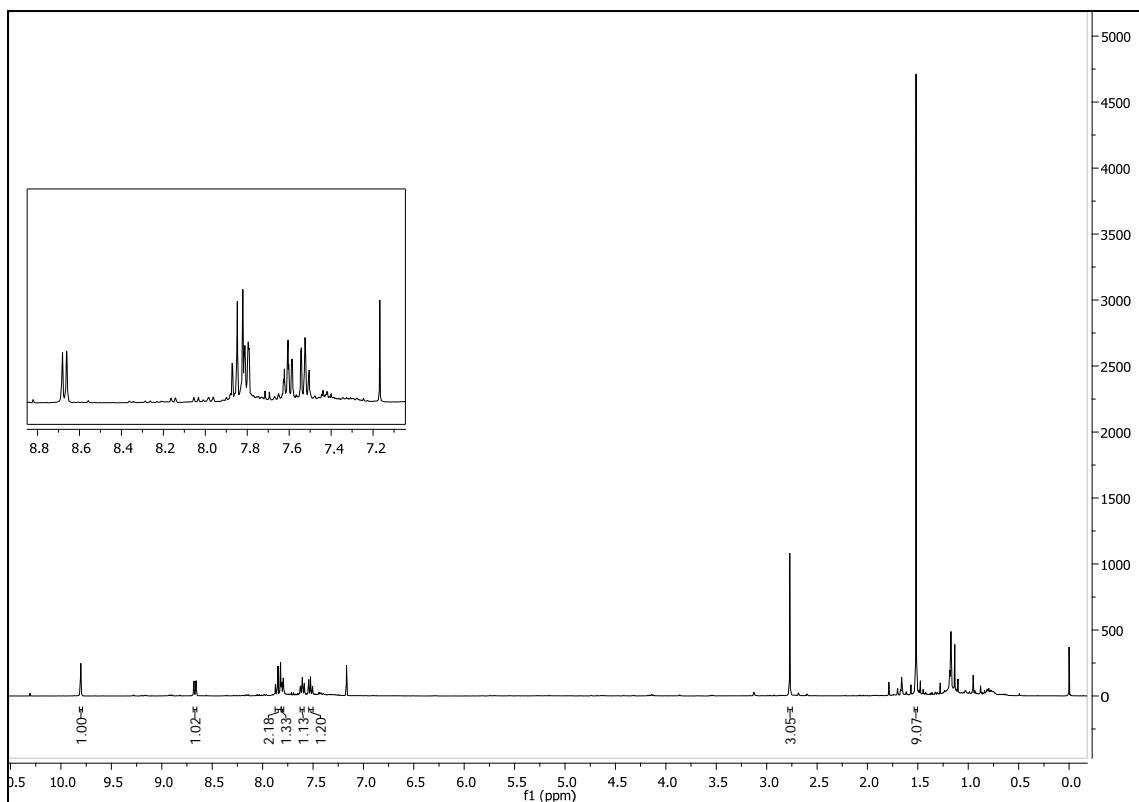


Figura 7: Espectro ^1H -RMN de 3ab1

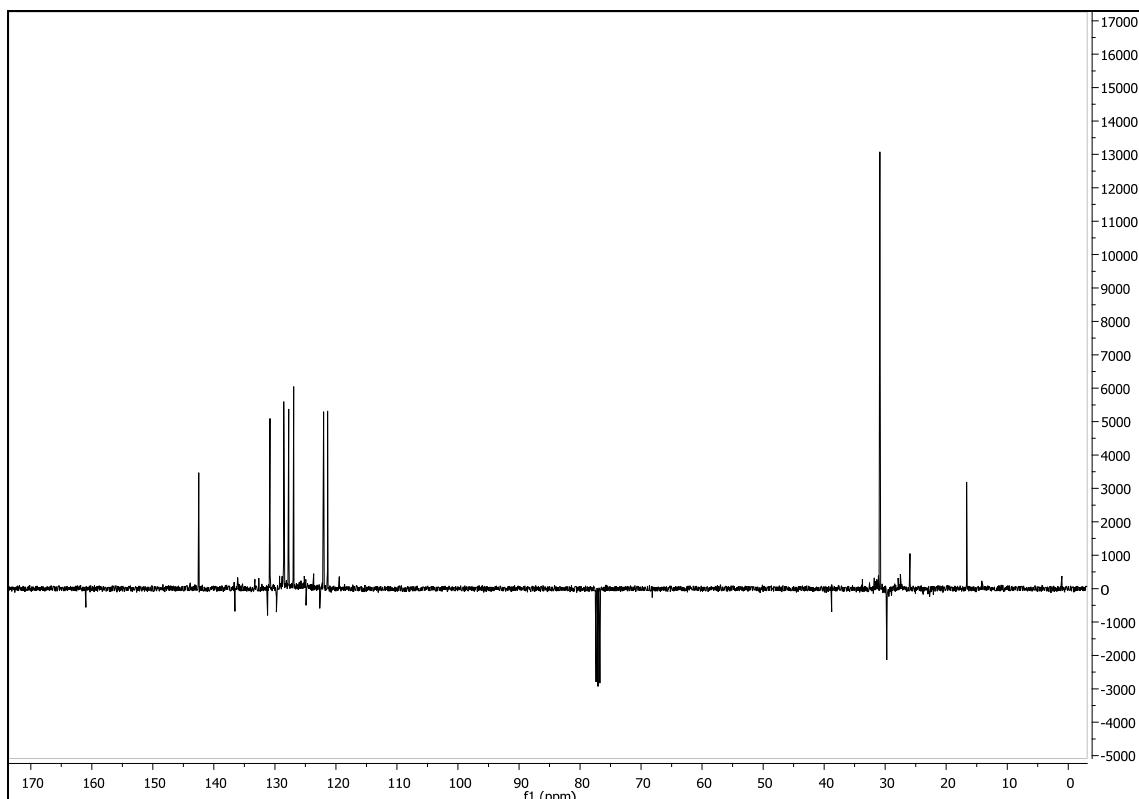


Figura 8: Espectro ^{13}C -RMN de 3ab1

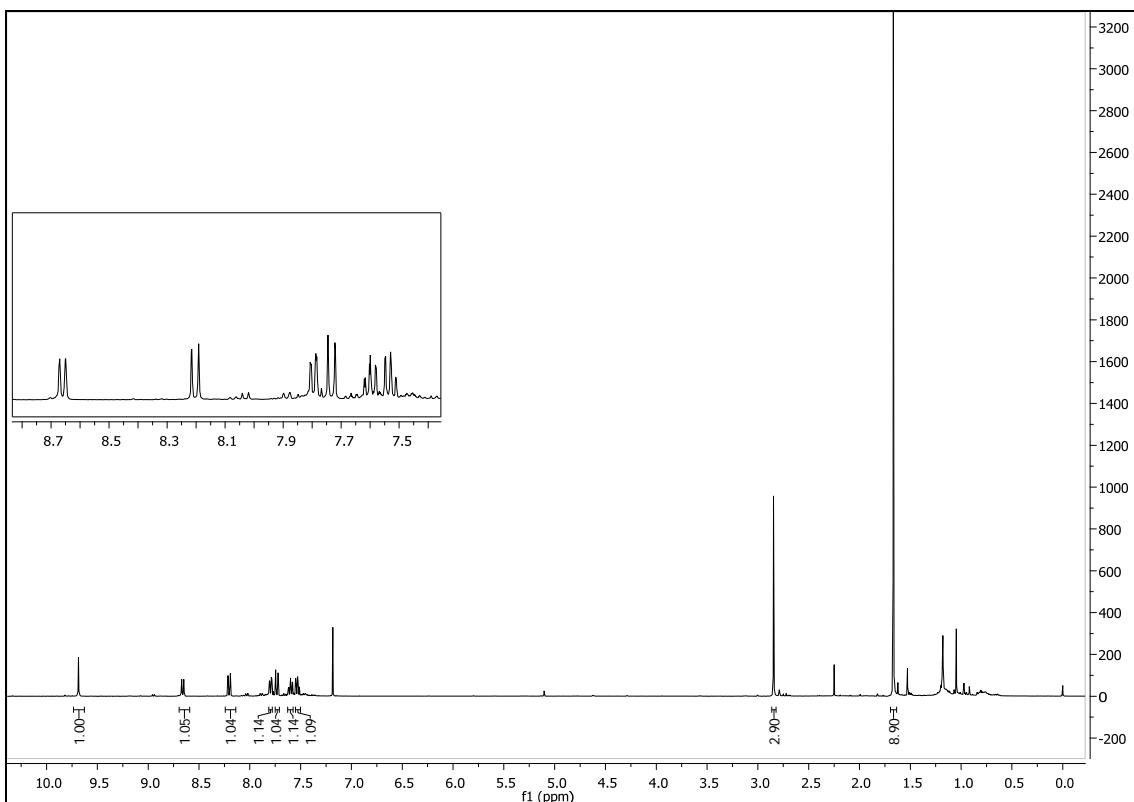


Figura 9: Espectro ^1H -RMN de **3ab2**

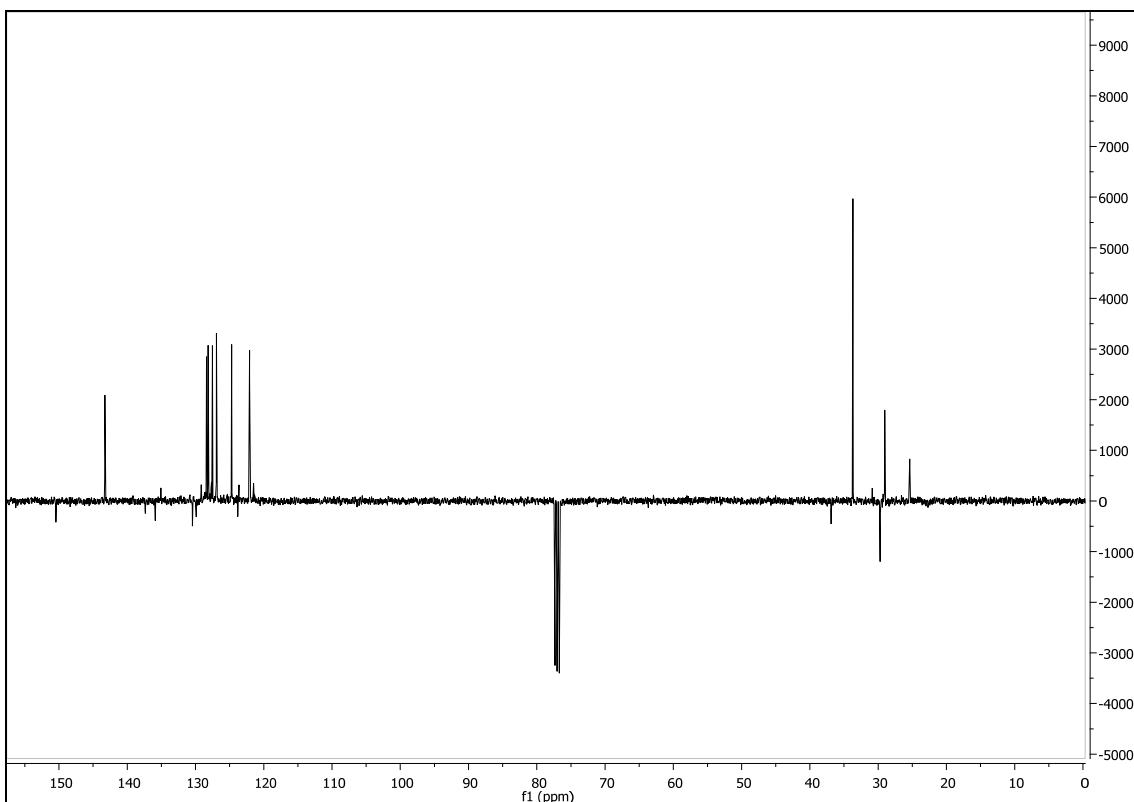


Figura 10: Espectro ^{13}C -RMN de **3ab2**

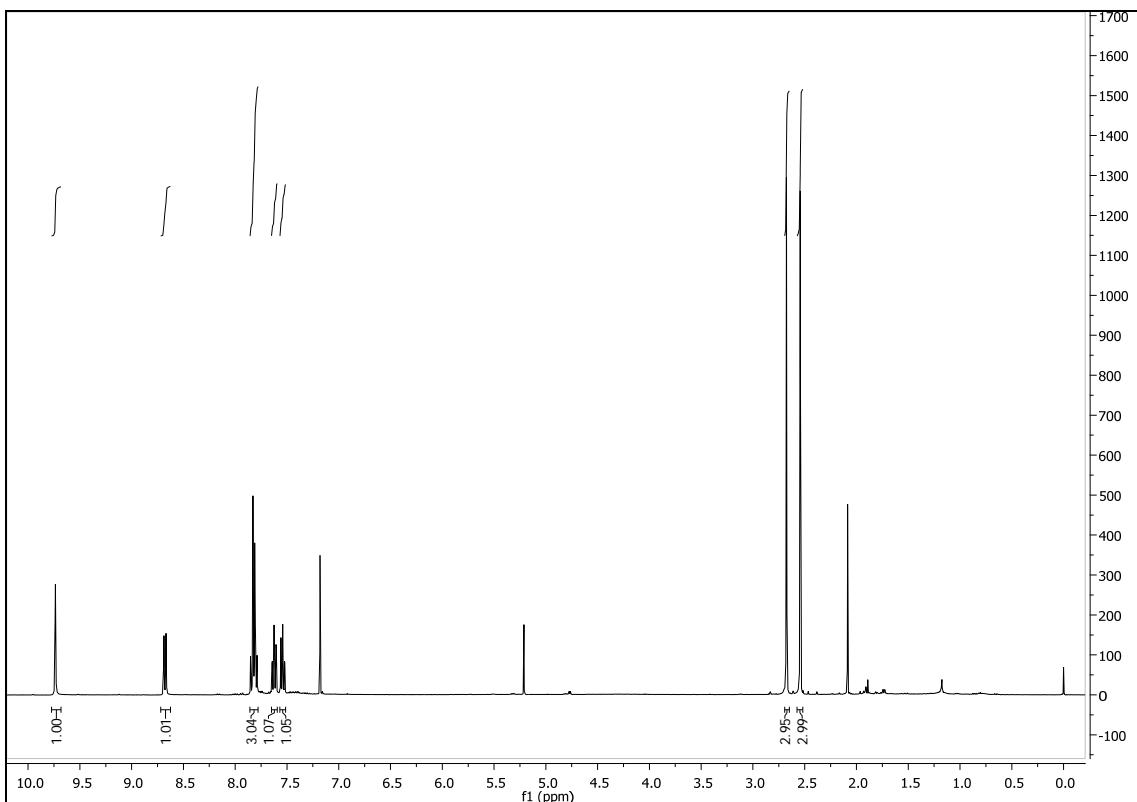


Figura 11: Espectro ¹H-RMN de **3ac**

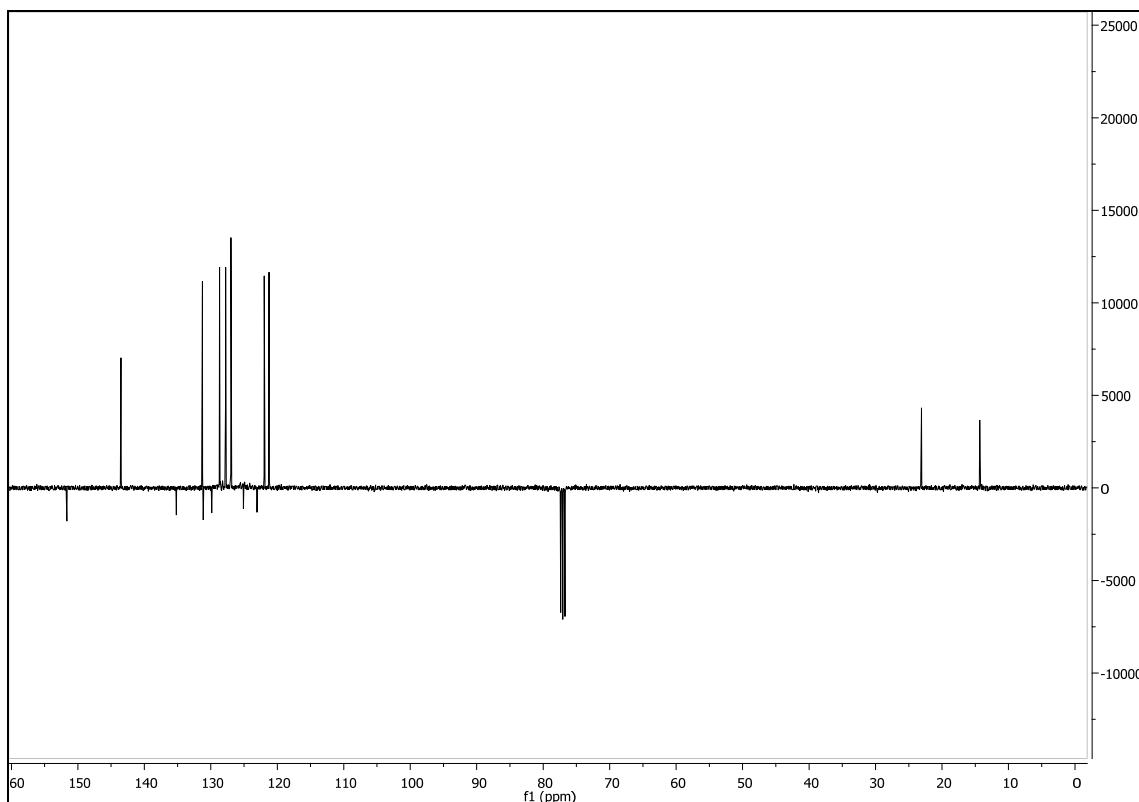


Figura 12: Espectro ¹³C-RMN de **3ac**

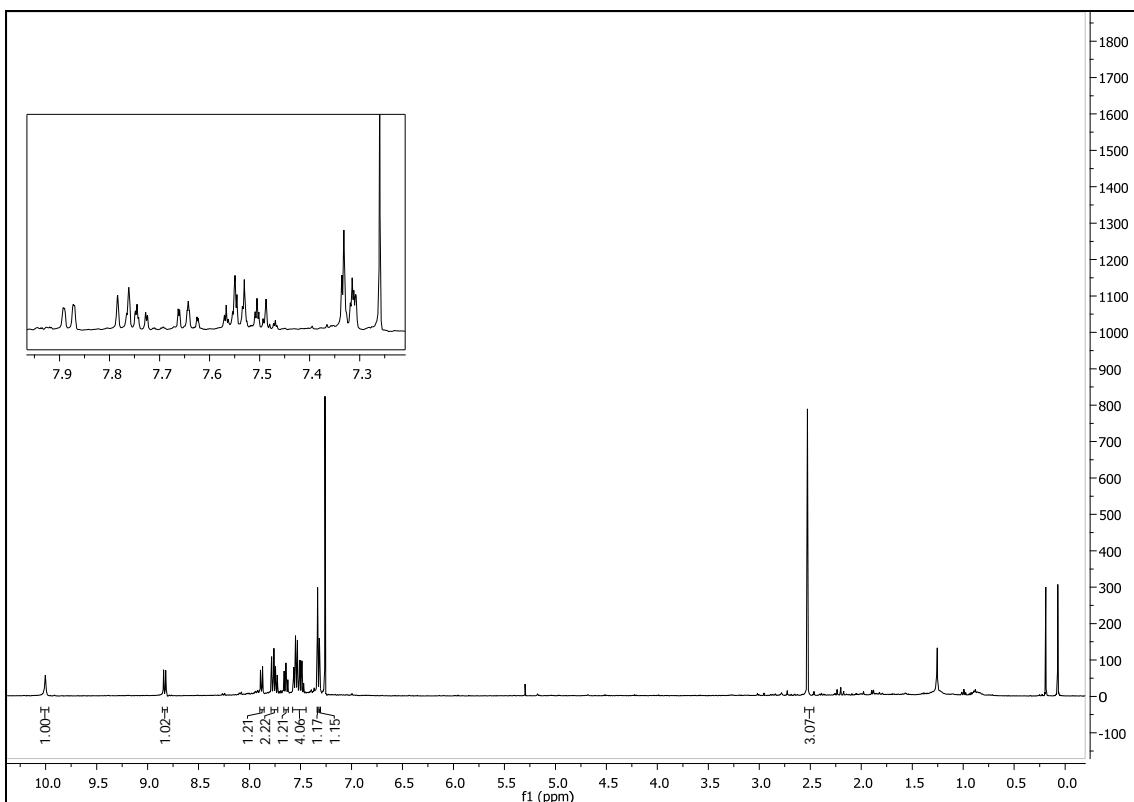


Figura 13: Espectro ¹H-RMN de 3ad

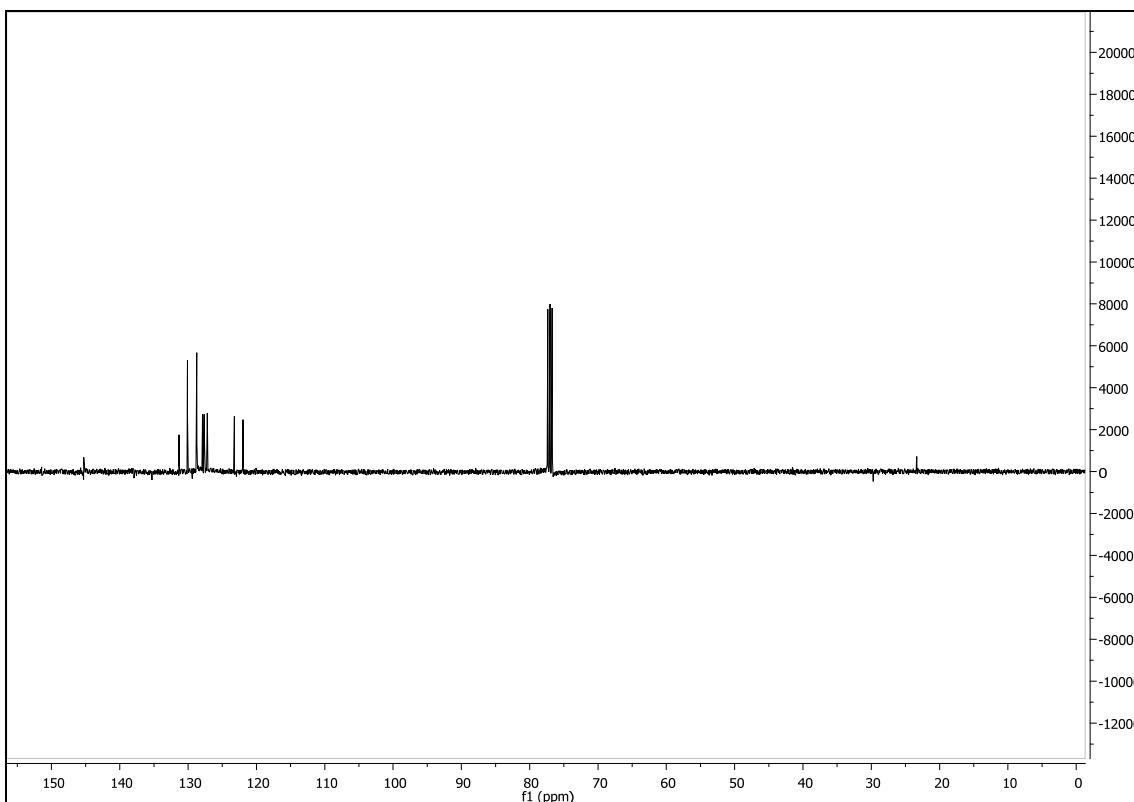


Figura 14: Espectro ¹³C-RMN de 3ad

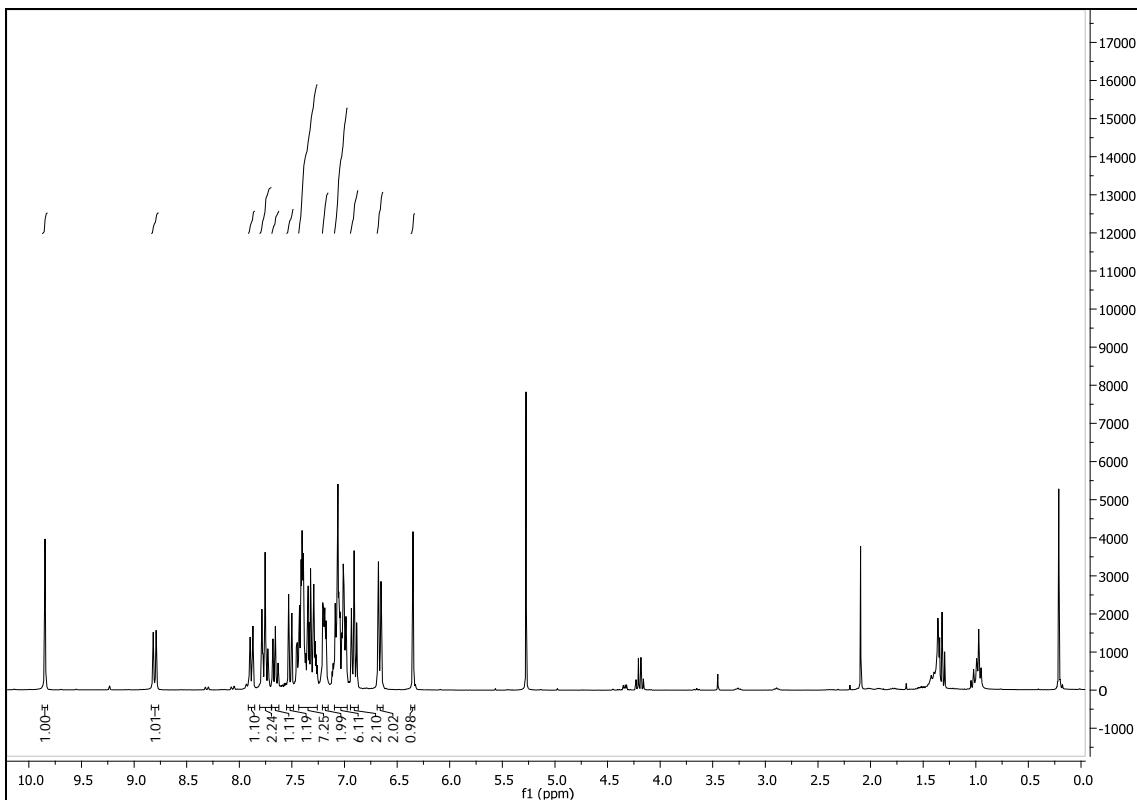


Figura 15: Espectro ¹H-RMN de **4ae**

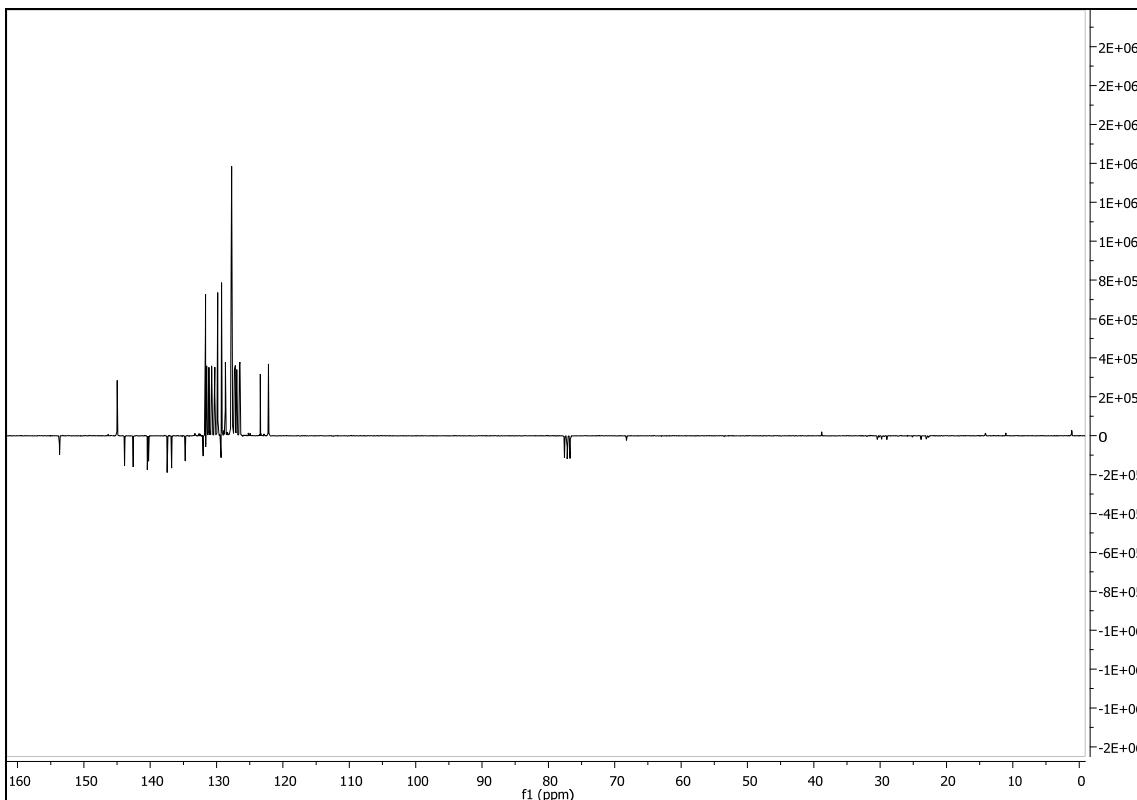


Figura 16: Espectro ¹³C-RMN de **4ae**

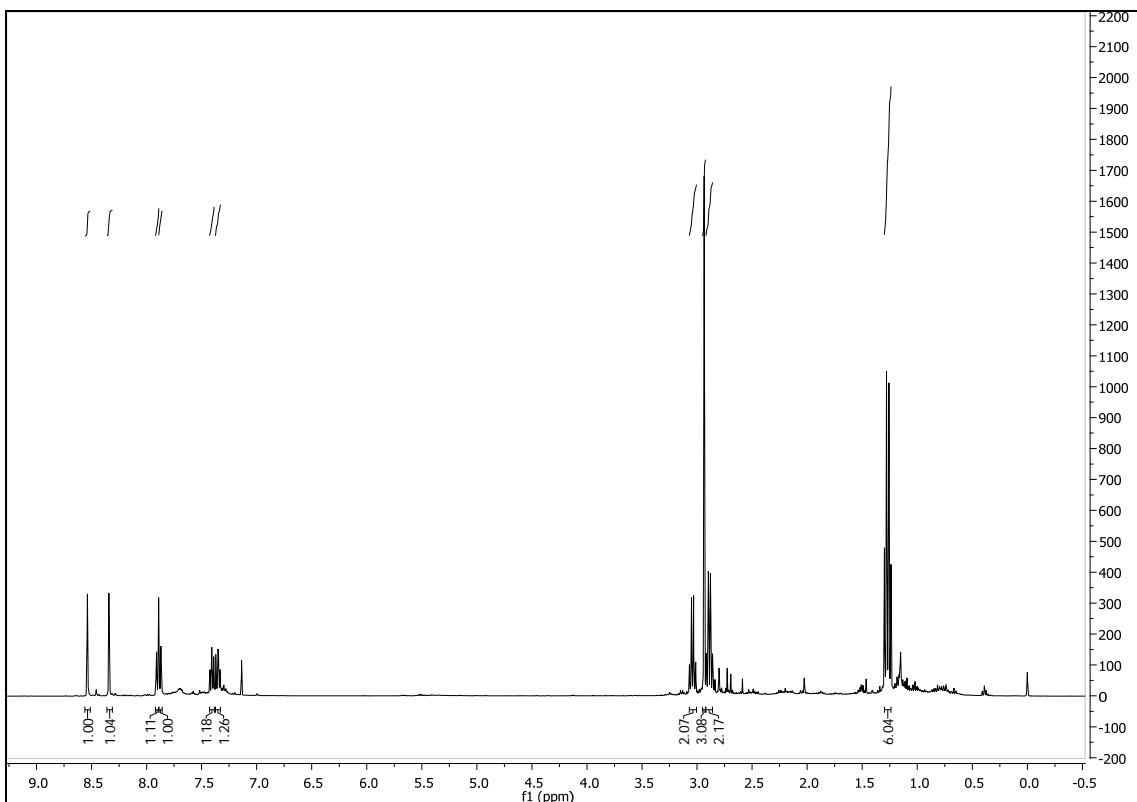


Figura 17: Espectro ¹H-RMN de 3ba

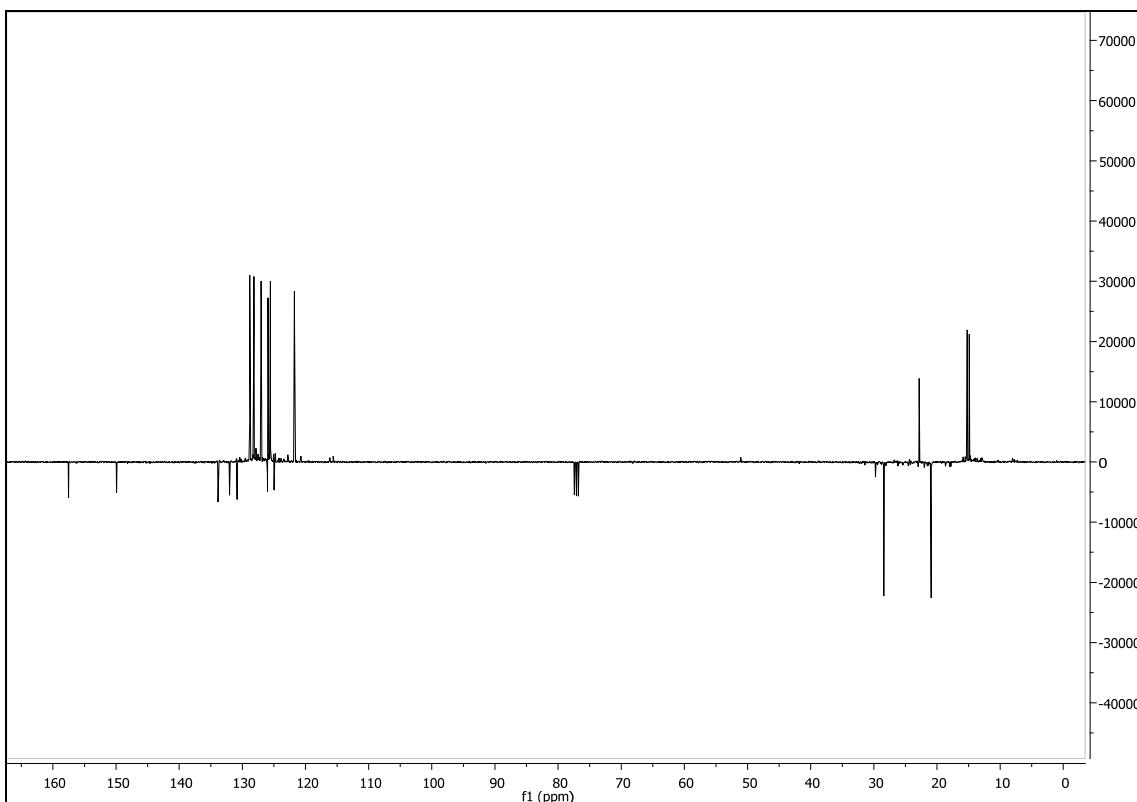


Figura 18: Espectro ¹³C-RMN de 3ba

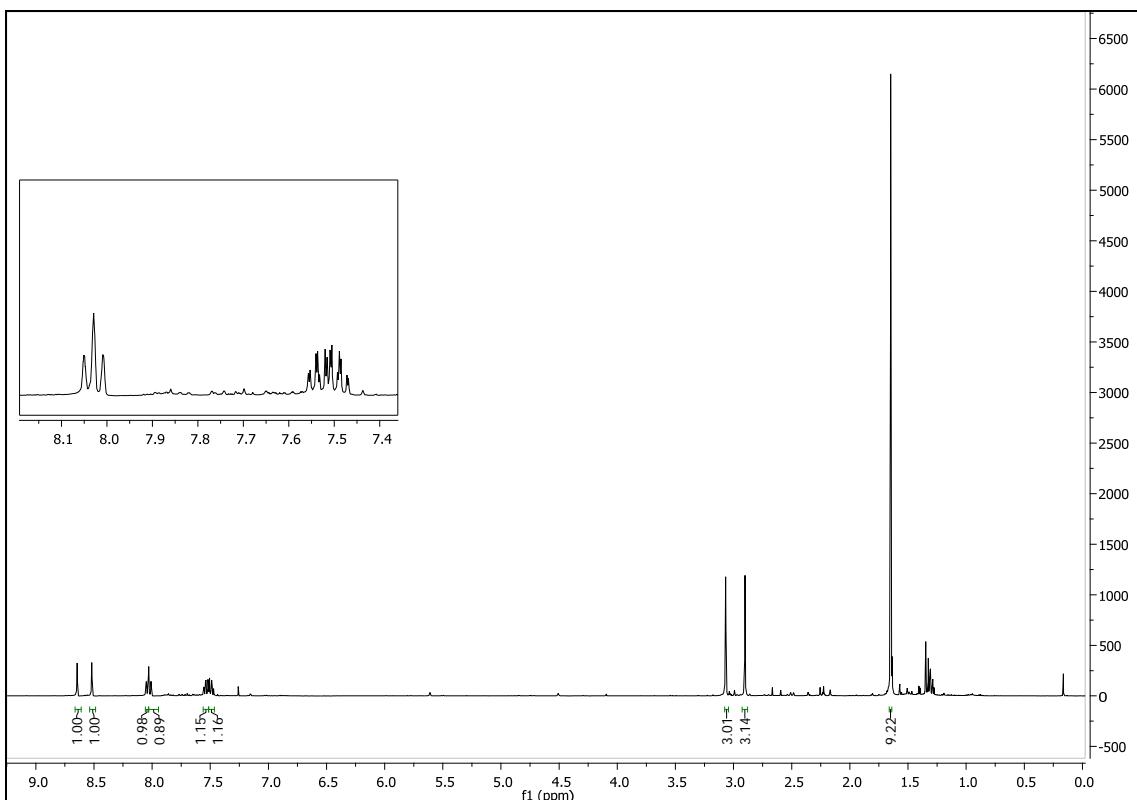


Figura 19: Espectro ^1H -RMN de **3bb**

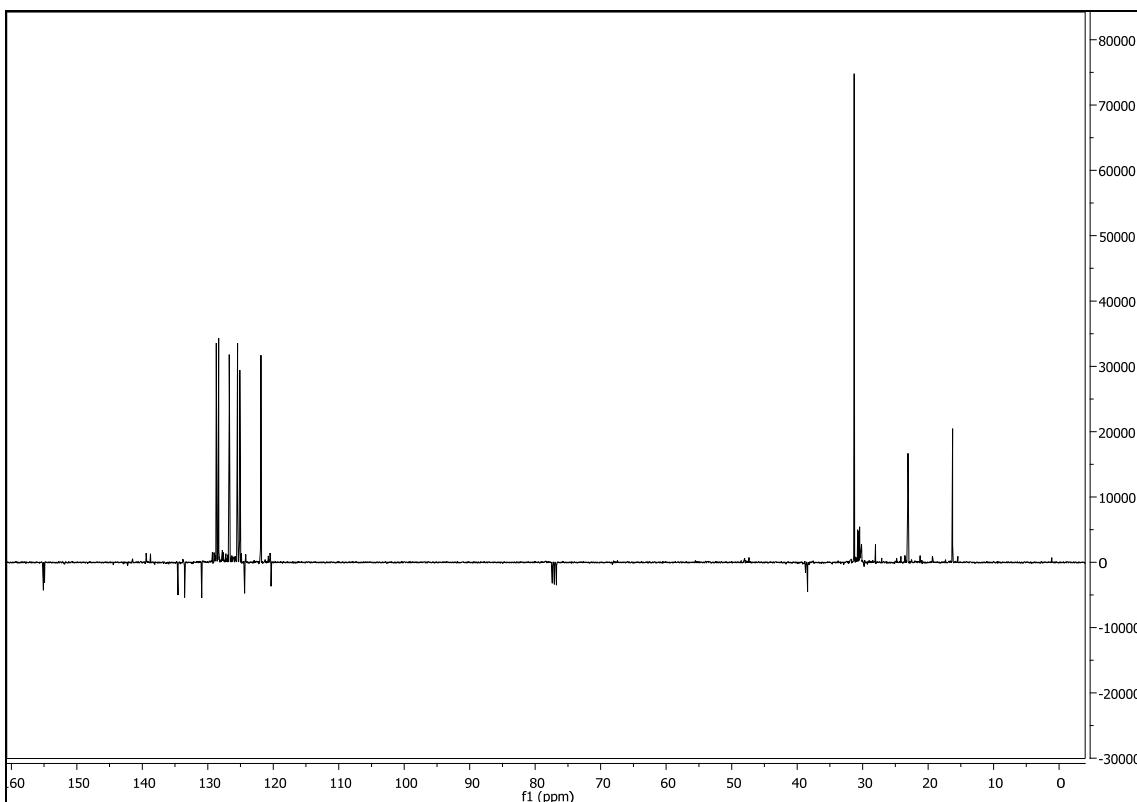
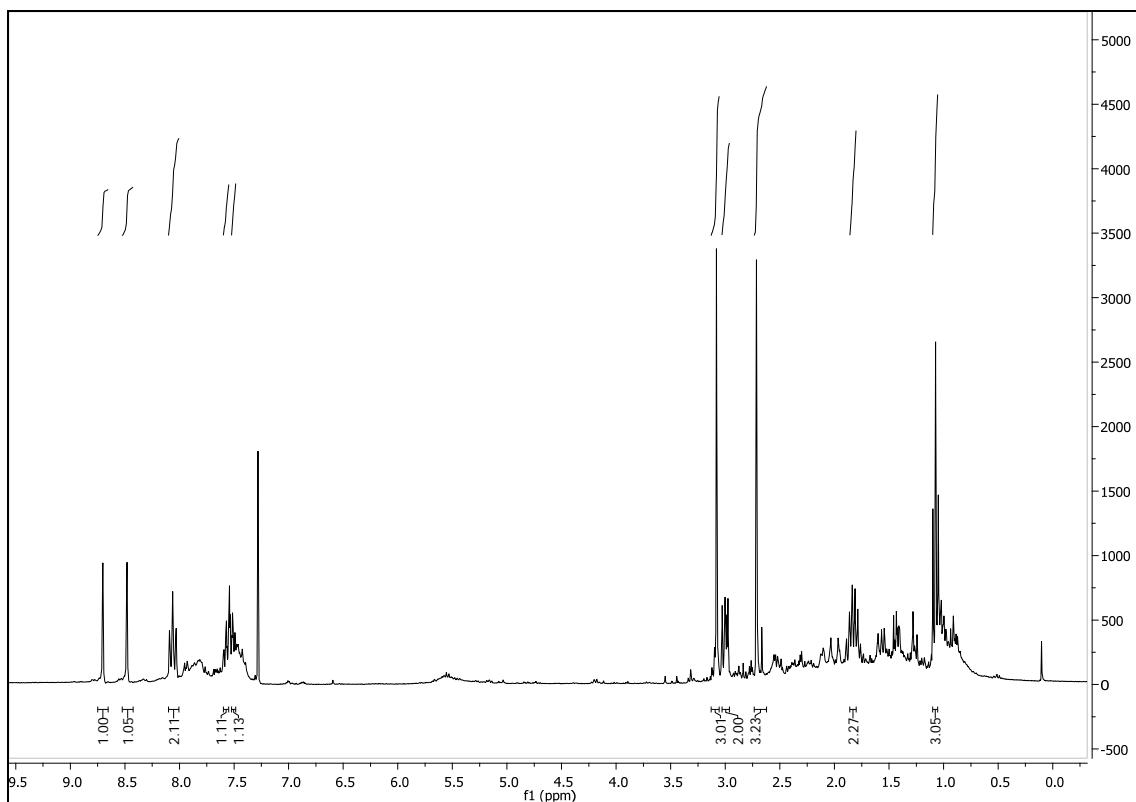
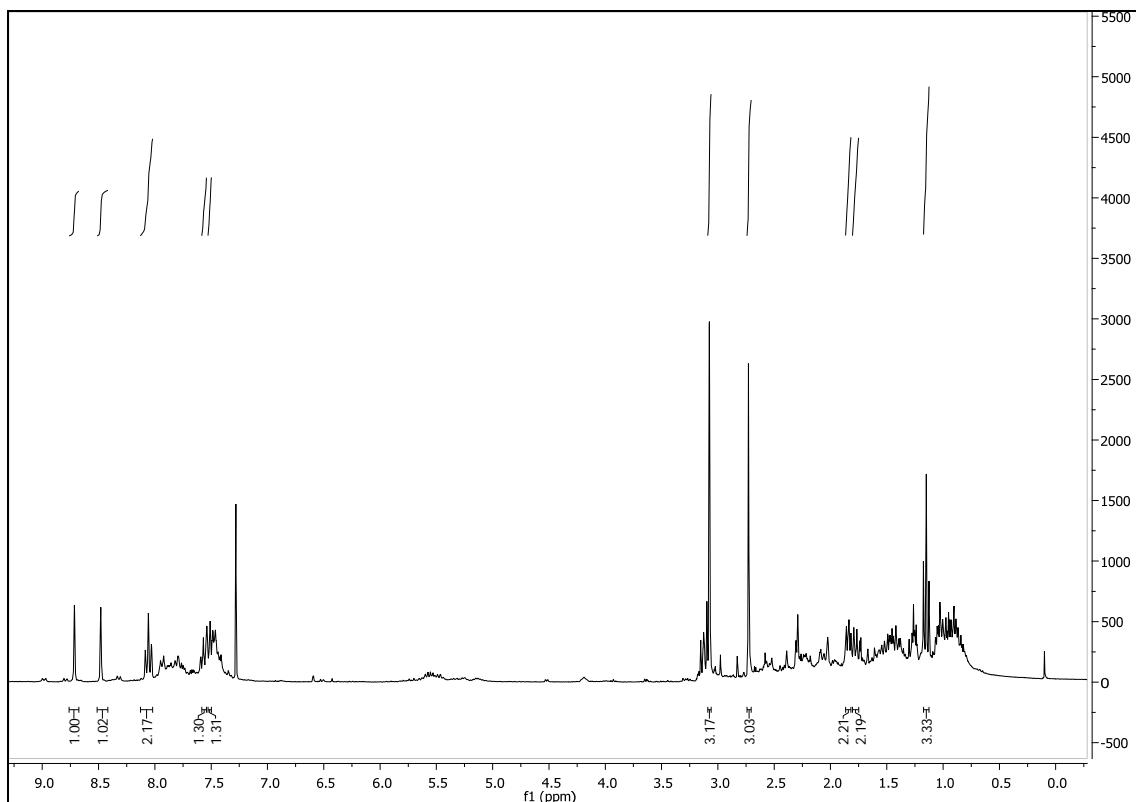


Figura 20: Espectro ^{13}C -RMN de **3bb**

**Figura 21:** Espectro ^1H -RMN de **3bf1****Figura 22:** Espectro ^1H -RMN de **3bf2**

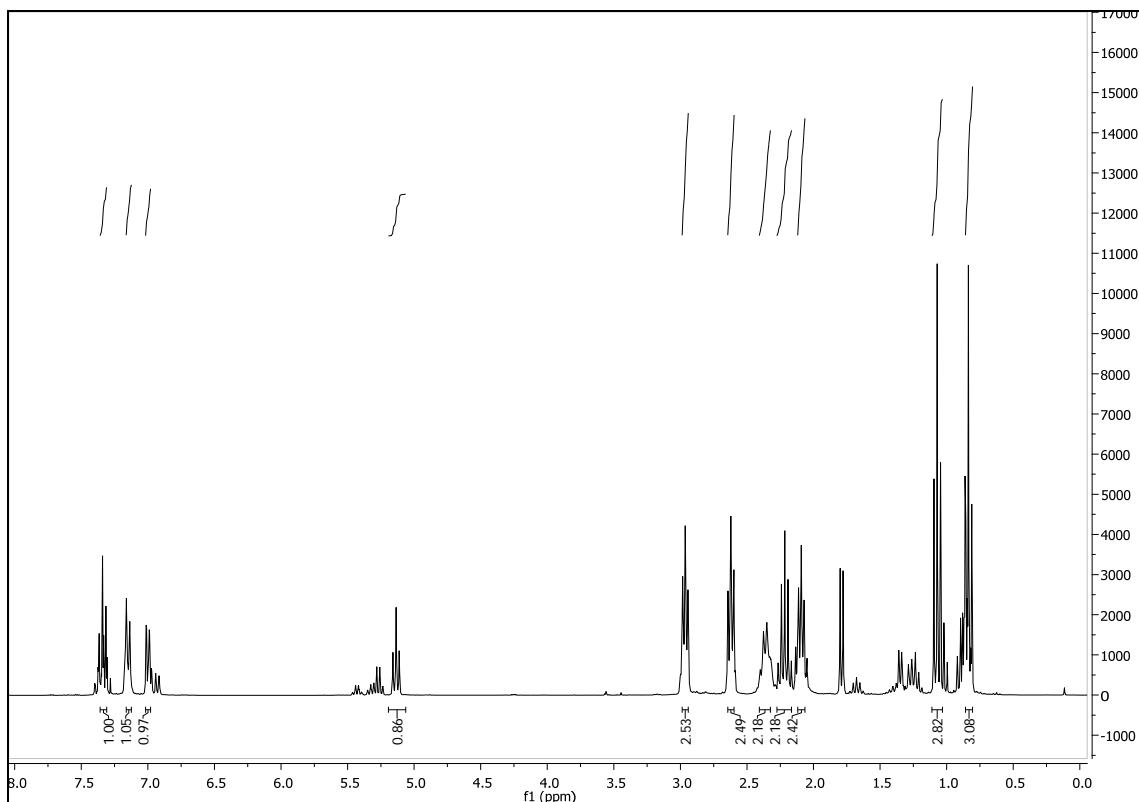


Figura 23: Espectro ¹H-RMN de **5ca**

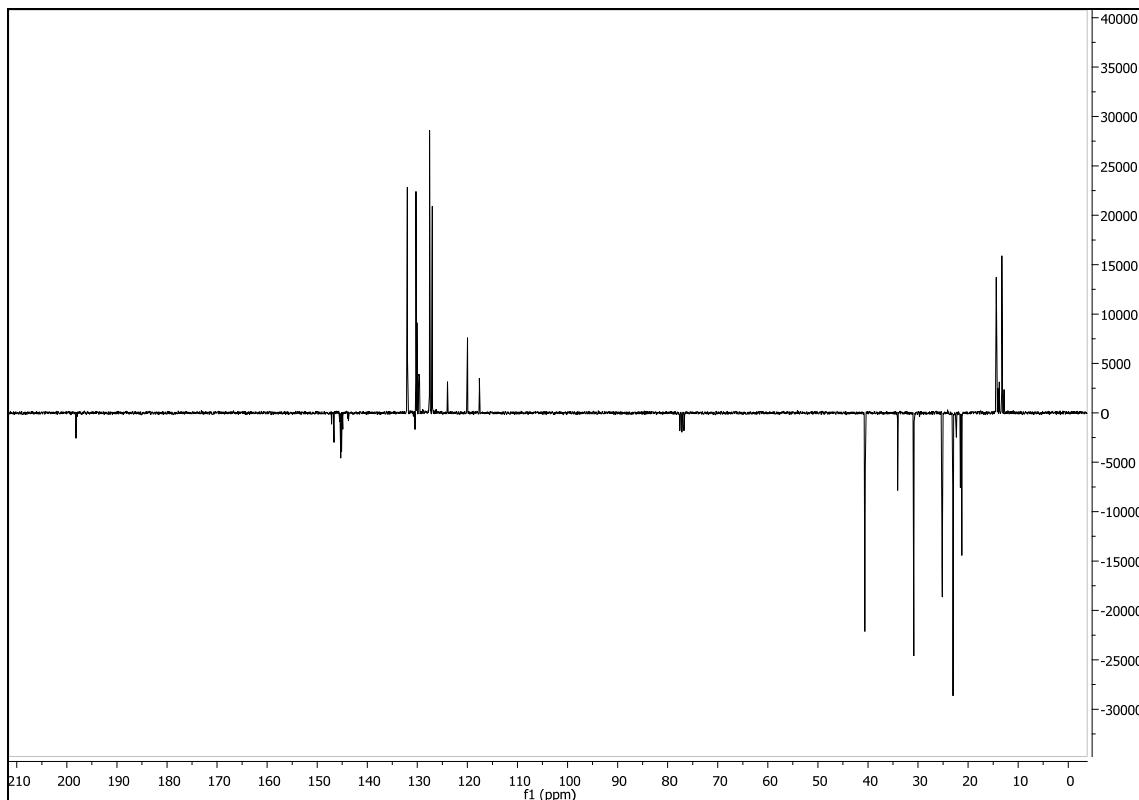


Figura 24: Espectro ¹³C-RMN de **5ca**

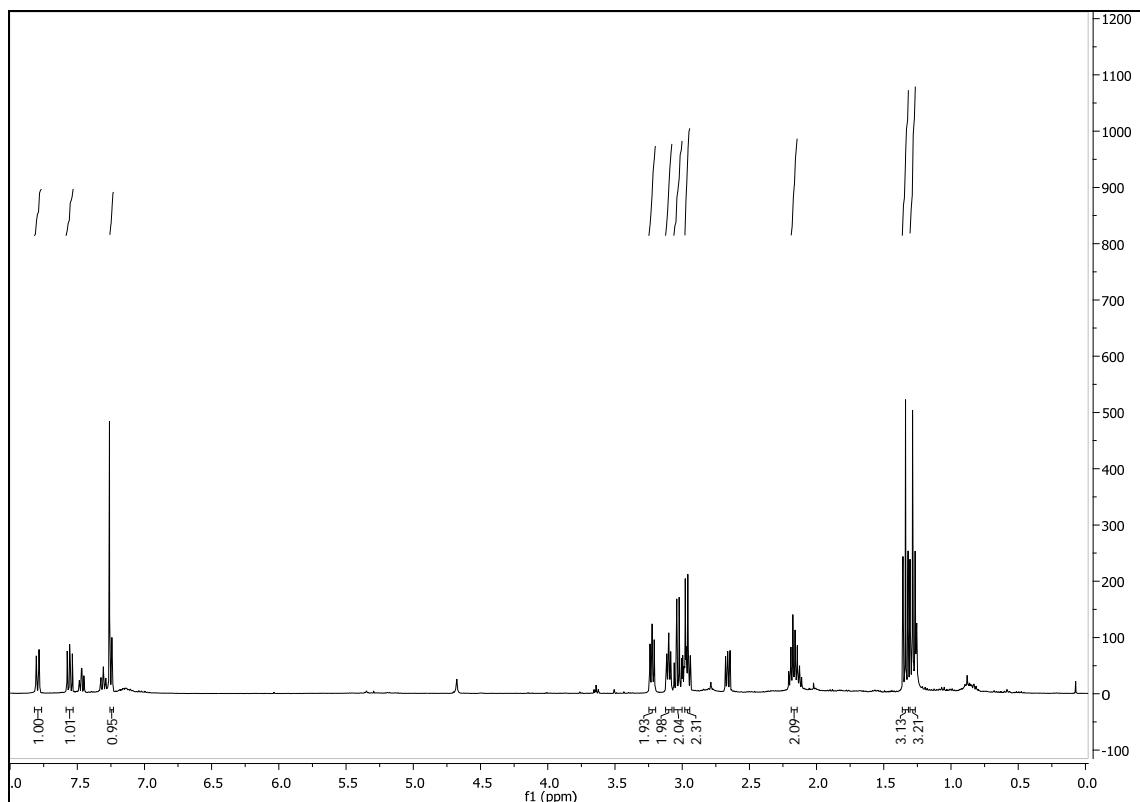


Figura 25: Espectro ¹H-RMN de 3ca

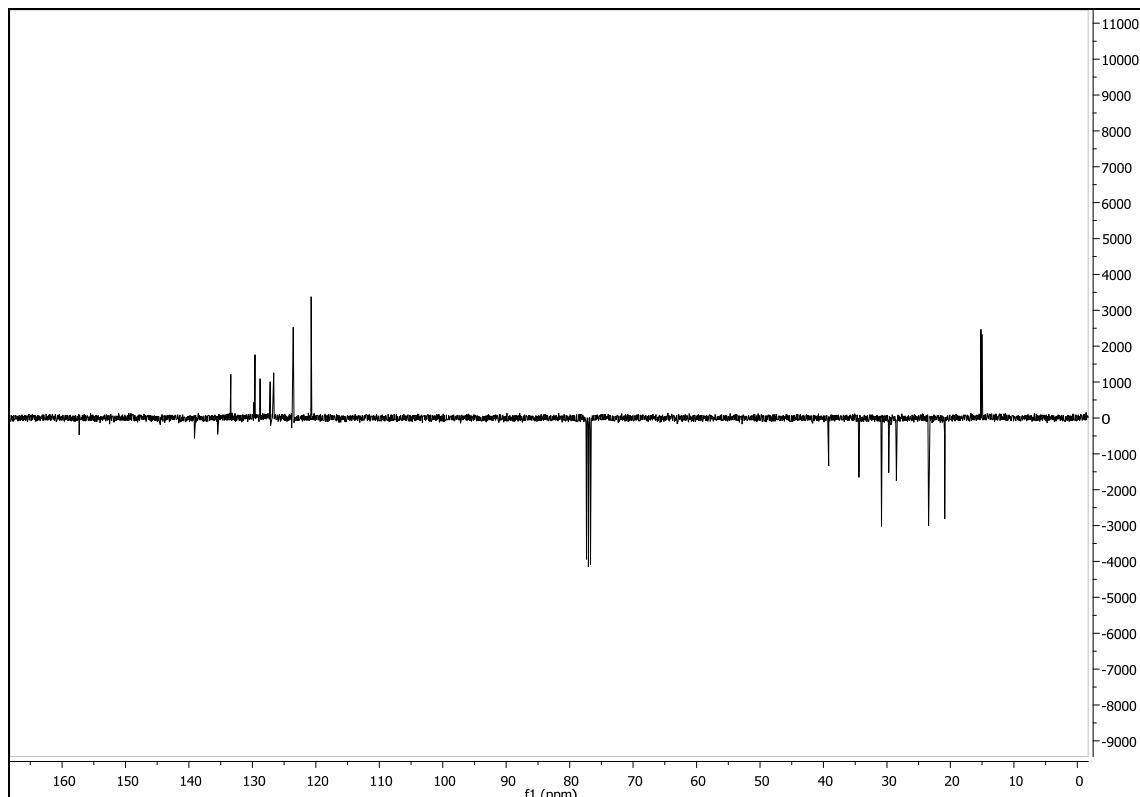


Figura 26: Espectro ¹³C-RMN de 3ca

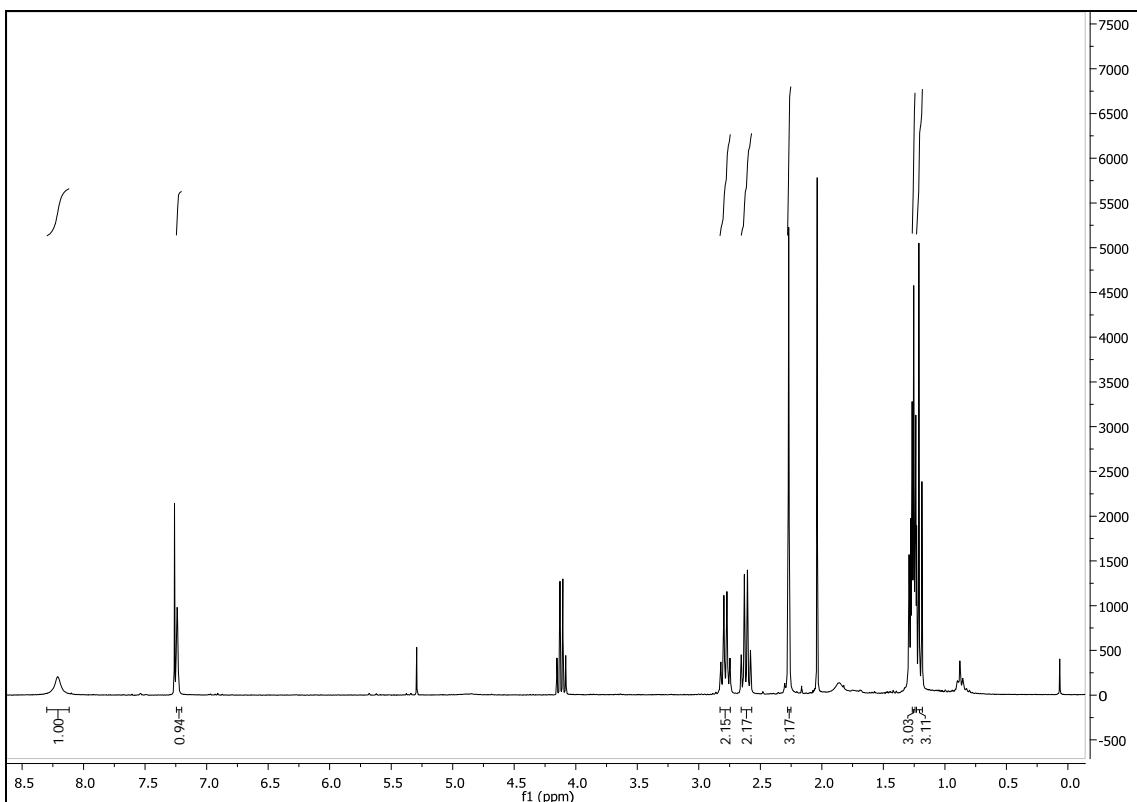


Figura 27: Espectro ^1H -RMN de **3da**