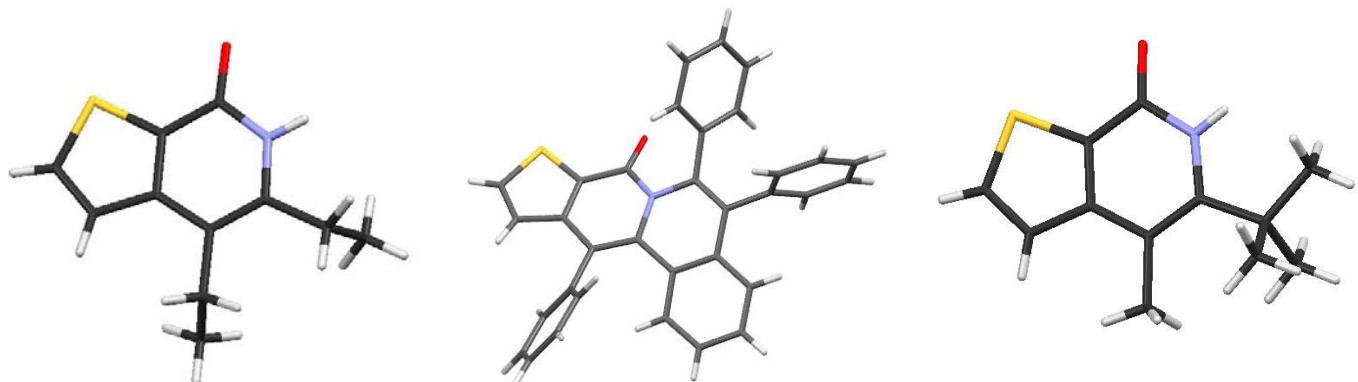


SÍNTESIS DE TIENOPIRIDINONAS MEDIANTE ACOPLAMIENTO DE 2-TIOFENOCARBOXAMIDA CON ALQUINOS INTERNOS CATALIZADA POR RUTENIO



CLARA CARRERA JIMÉNEZ

Directores: Esteban Urriolabeitia y Pedro Villuendas

Ponente: Josefina Jiménez

Departamento de Química Inorgánica

Facultad de Ciencias

Universidad de Zaragoza

Junio de 2015

El presente Trabajo de Fin de Grado en Química titulado “Síntesis de tienopiridinonas mediante acoplamiento de 2-tiofenocarboxamida con alquinos internos catalizada por rutenio” ha sido realizado en el Departamento de Química Inorgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza por Clara Carrera Jiménez bajo la supervisión de Esteban Urriolabeitia y Pedro Villuendas, como directores, y de Josefina Jiménez como ponente.

RESUMEN

Se ha llevado a cabo la reacción de acoplamiento entre tiofeno-2-carboxamida y alquinos internos, para sintetizar tienopiridinonas de forma catalítica utilizando un complejo de Ru (II). Se ha optimizado este proceso y se ha comprobado la versatilidad y regioselectividad de la reacción utilizando alquinos internos con diferentes sustituyentes de tipo alquilo y arilo. Los productos del acoplamiento han sido caracterizados por técnicas de RMN, IR, espectrometría de masas y difracción de rayos X.

ABSTRACT

The reaction between thiophene-2-carboxamide and internal alkynes was carried out, in order to obtain thienopyridinones catalytically using a Ru (II) complex. The process was optimized and the versatility and regioselectivity of the reaction were tested using internal alkynes with several alkyl and aryl substituents. The products of the coupling were characterized using NMR, IR, mass spectrometry and X-ray diffraction techniques.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Objetivos	5
2.1. Objetivos científicos	5
2.2. Objetivos formativos	5
3. Resultados y discusión	6
3.1. Optimización de la reacción catalítica de formación de tieno[2,3-<i>c</i>]piridin-7(6<i>H</i>)-onas	6
3.2. Caracterización espectroscópica de los productos de catálisis 3a y 4a	8
3.3. Alcance de la reacción de síntesis de tieno[2,3-<i>c</i>]piridin-7(6<i>H</i>)-onas	10
3.4. Determinación estructural de 3a, 3c y 5e mediante difracción de rayos-X	13
4. Parte experimental	17
4.1. Condiciones generales	17
4.2. Instrumentación	17
4.3. Síntesis del catalizador [RuCl(μ-Cl)(η^6-p-cimeno)]₂	18
4.4. Síntesis de tieno[2,3-<i>c</i>]piridin-7(6<i>H</i>)-onas (3a-3e)	18
4.4.1. Procedimiento general	18
4.4.2. Síntesis de 4,5-dietiltieno[2,3-<i>c</i>]piridin-7(6<i>H</i>)-ona (3a) y (E)-3-(hex-3-en-3-il)tofen-2-carboxamida (4a)	19
4.4.3. Síntesis de 4,5-dimetiltieno[2,3-<i>c</i>]piridin-7(6<i>H</i>)-ona (3b)	20
4.4.4. Síntesis de 5-(tert-butil)-4-metiltieno[2,3-<i>c</i>]piridin-7(6<i>H</i>)-ona (3c)	20
4.4.5. Síntesis de (E)-4-metil-5-(2-(1-fenilprop-1-en-2-il)fenil)tieno[2,3-<i>c</i>] piridin-7(6<i>H</i>)-ona (3d)	21
4.4.6. Síntesis de 5,6,12-trifenil-8<i>H</i>-tieno[3',2':4,5]pirido[2,1-<i>a</i>]isoquinolin-8-ona (5e) y (E)-5-(2-(1,2-difenilvinil)fenil)-4-feniltieno[2,3-<i>c</i>]piridin-7(6<i>H</i>)-ona (3e)	21
5. Conclusiones	22
6. Bibliografía	23
ANEXO: Espectros RMN y tablas cristalográficas	

1. INTRODUCCION

Los compuestos heterocíclicos que contienen una unidad de tipo piridinona fusionada con otro anillo presentan un alto interés pues poseen una notable actividad farmacológica. En el caso de tiofenos fusionados, dicha unidad estructural es la base para la preparación de otros compuestos, más elaborados, que se han empleado para el tratamiento, modulación y/o prevención de enfermedades asociadas a la acción de la serotonina, como la enfermedad de Alzheimer o los trastornos cognitivos.¹ También este tipo de moléculas se han utilizado en otras aplicaciones, como la regulación del metabolismo celular, en el tratamiento de la diabetes de tipo 2,² del cáncer,³ e incluso de la malaria, mostrando en este caso excepcional actividad inhibidora contra *Plasmodium falciparum*.⁴ Todos estos ejemplos muestran el potencial farmacológico de este tipo de moléculas. En la Figura 1 se muestran los esqueletos básicos de dos isómeros de tiofenos fusionados con piridinonas.

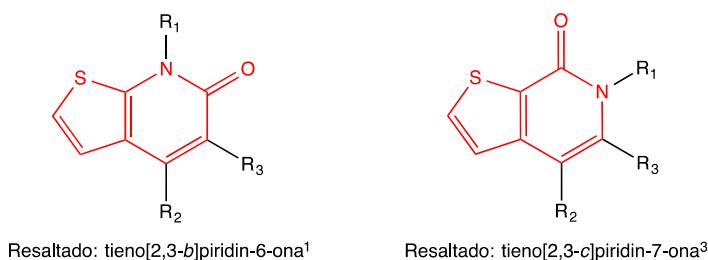


Figura 1: Unidad tiofeno fusionada con una piridinona, en dos formas isoméricas distintas.

La síntesis de las tienopiridinonas puede llevarse a cabo siguiendo los mismos métodos clásicos que otros heterociclos relacionados (quinolinonas e isoquinolinonas).^{5,6a} Estas vías de síntesis contemplan dos desconexiones muy evidentes que implican el enlace del carbono carbonílico con el nitrógeno (enlace amida, desconexión I) o con el anillo aromático (desconexión II).^{5,6a} Ambas se representan en la Figura 2.

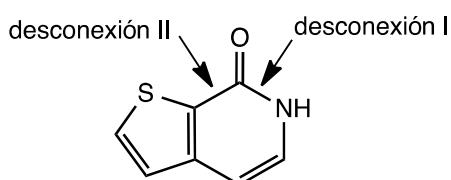


Figura 2: Desconexiones más evidentes para la síntesis de tienopiridinonas

Además, existen muchos otros métodos más específicos para la síntesis de tienopiridinonas. Sólo por mencionar algunos ejemplos relevantes se pueden enumerar: la transposición de Curtius seguida de ciclación de 3-(tiofen-3-il)acrioloil azida,^{6b} la condensación del ácido 2-aminofteno-3-carboxílico con aldehídos aromáticos y el ácido de Meldrum,^{6c} la ciclación intramolecular de determinados deshidroaminoácidos,^{6d} la hidrólisis y posterior reactividad con fosgeno de 2-aminofteno-3-carboxilatos de metilo,^{6e} o la reacción en cadena de derivados de dimetilaminopropenoil ciclopropano con el reactivo de Lawesson.^{6f} Todos estos métodos se muestran en la Figura 3.

Sin embargo, estas síntesis pueden presentar una serie de dificultades, como pueden ser que (a) transcurren en condiciones muy enérgicas (en ocasiones incluso son necesarias temperaturas de 230 °C para que la reacción tenga lugar);^{6b} (b) precisan de productos de partida altamente prefuncionalizados, que presenten simultáneamente varios grupos de tipo halogenuro, éster y/o amina para lograr una mayor reactividad y selectividad;^{6c,6d} (c) implican varias etapas, haciendo la síntesis larga y tediosa y disminuyendo el rendimiento global del proceso;^{6c,6d} o (d) requieren reactivos no accesibles comercialmente cuya síntesis puede ser muy compleja^{6f} o de gran toxicidad y difíciles de manejar como, por ejemplo, fosgeno.^{6e}

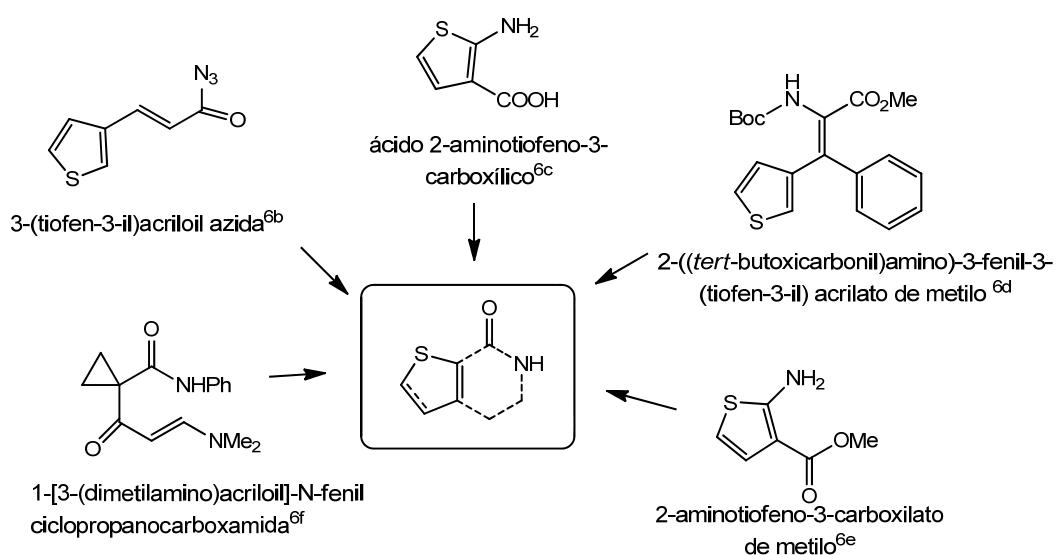


Figura 3. Ejemplos de sustratos de partida para la síntesis de tienopiridinonas.

Una aproximación alternativa a la síntesis de tienopiridinonas se basa en la funcionalización de enlaces C-H, pues permite diseñar métodos de síntesis no disponibles por vías clásicas. Estas reacciones emplean metales de transición que facilitan la ruptura de enlaces C-H para que ésta tenga lugar en condiciones relativamente suaves. De este modo, permiten la formación de nuevos enlaces C-C y C-heteroátomo, a través de un enlace C-Metal, en las posiciones donde inicialmente había enlaces C-H, sin necesidad de funcionalizaciones previas. Dada la abundancia de enlaces C-H en una molécula, esto puede generar serios problemas de selectividad. Para evitarlos, es importante la presencia de un “grupo director” en el sustrato, es decir, de un grupo funcional que posea algún átomo dador (N, O, P o S), que modifique su reactividad natural. Este cambio se debe a la coordinación de dicho grupo al metal formando un complejo, de modo que únicamente las posiciones situadas en los alrededores del metal serán susceptibles de ser activadas.

De este modo, utilizando estrategias de funcionalización de enlaces C-H a través de complejos organometálicos, es posible llevar a cabo una desconexión adicional, que se muestra en la Figura 4. Por ejemplo, en la síntesis de compuestos similares muy estudiados, como isoquinolinonas y/o piridinonas sustituidas, la vía alternativa más conocida es el acoplamiento entre benzamidas y alquinos internos.⁷⁻¹¹

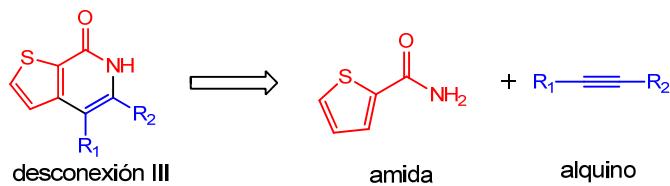


Figura 4. Desconexión 3, acoplamiento oxidativo amida-alquino (catalizado por complejos organometálicos)

En esta área, existen ciertos antecedentes bibliográficos que conviene detallar para contextualizar nuestro trabajo. Se conocen ejemplos de reacciones de acoplamiento oxidante de amidas con alquinos catalizadas por complejos metálicos de paladio,⁸ rodio⁹ o rutenio,¹⁰ siendo en ocasiones necesario añadir un oxidante capaz de regenerar la especie catalítica. En la Figura 5 se resumen los antecedentes más notables.

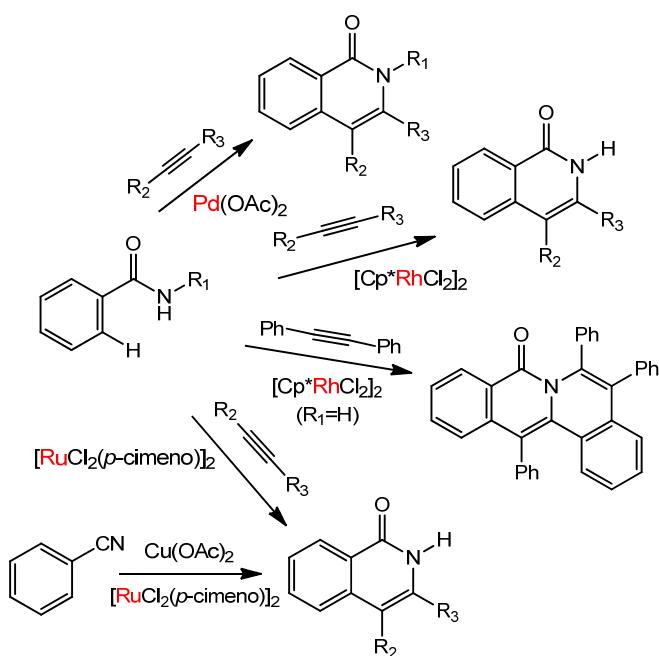


Figura 5. Antecedentes del acoplamiento oxidante entre amidas y alquinos internos.

Tal y como se refleja en la Figura 5, cuando se utilizan complejos de Pd la reacción sólo tiene lugar cuando el N está protegido, lo que introduce etapas adicionales de síntesis.⁸ En el caso de catalizadores de rodio, el comportamiento se repite, pues la práctica totalidad de los ejemplos descritos poseen el N protegido, bien con grupos alquilo, bien con grupos alcóxido.⁹ Curiosamente, en los pocos casos en que se utiliza una amida primaria se produce la inserción múltiple del alquino.^{9e,f}

La utilización de rutenio en reacciones de funcionalización C-H se ha desarrollado de manera exponencial en los últimos años debido a que rodio y paladio tienen un coste bastante elevado.¹⁰ En comparación, el rutenio presenta una muy alta reactividad unida a un bajo coste, lo que le convierte en un metal candidato a ser utilizado como catalizador de este tipo de procesos no solo en laboratorio, sino también en aplicaciones industriales.¹⁰

En la literatura encontramos para rutenio un comportamiento similar al descrito anteriormente para rodio y paladio: en la mayor parte de los casos estudiados las amidas utilizadas están N-protectoras.¹¹ Cabe destacar que, en general, el sustituyente del N se trata de un grupo alquilo, lo que, además de introducir etapas adicionales de síntesis, limita la posterior reactividad del heterociclo. Un caso singular es el de las N-alcoxibenzamidas, que tienen especial importancia pues contienen en sí mismas el grupo oxidante y no es necesario emplear otro aditivo adicional.^{11a-c,e}

Por tanto, el uso de amidas primarias en procesos de acoplamiento oxidante con alquinos está muy escasamente desarrollado. Hay que tener en cuenta la gran ventaja que supone poder utilizar este tipo de amidas libres, pues son más baratas, accesibles comercialmente (o fácilmente sintetizables a partir de los ácidos correspondientes) y se pueden utilizar directamente sin funcionalización adicional. Sin embargo, existen muy pocos precedentes que describan su reactividad, o la de sus derivados, en reacciones de acoplamiento oxidante frente a alquinos internos. De los datos encontrados en la bibliografía (ver Figura 5), cuando el grupo NH₂ está libre y se utiliza Rh como catalizador, se produce la inserción de dos moléculas de alquino, generando un compuesto policíclico.^{9e,f} Hasta donde nosotros sabemos, tan solo existe un único ejemplo descrito en la literatura en el que una amida primaria (3,4-dimetoxibenzamida) reacciona con un único equivalente de alquino interno, en un proceso catalizado por rutenio, para dar lugar a una isoquinolinona (Figura 5). Hay que puntualizar que esta reacción ha sido llevada a cabo en el contexto de demostración de un mecanismo, en el que se genera *in-situ* la propia benzamida a partir del nitrilo correspondiente.¹²

Por todo esto, en este trabajo se pretende dar mayor generalidad al acoplamiento entre amidas primarias y alquinos internos catalizado por rutenio. Se persigue, igualmente, poder comprobar la selectividad de la monoinscripción de alquinos aromáticos para dar lugar a NH-tienopiridinonas, es decir, aquellas no sustituidas en el N. Se elige tiofeno-2-carboxamida como producto de partida pues ya había una reacción con sustratos de tipo arilo mientras que los heterociclos no han sido en absoluto estudiados en este tipo de procesos.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivos científicos

El principal objetivo del presente trabajo es la síntesis de heterociclos con el esqueleto fusionado tienopiridinona, puesto que dichos productos presentan interés gracias a su actividad biológica y farmacológica. Para ello se pretende:

- (a) Realizar la síntesis de la forma más eficaz posible, por lo que se estudiará la utilización de métodos catalíticos.
- (b) Optimizar las condiciones de reacción y el procedimiento experimental, buscando obtener el máximo rendimiento.
- (c) Realizar la síntesis de la manera más económica posible: partir de sustratos no modificados (amidas primarias y alquinos) y utilizar rutenio como catalizador de los procesos de activación de enlaces C-H.
- (d) Comprobar la versatilidad de la reacción ensayando con diferentes reactivos.

2.2. Objetivos formativos

Además de los objetivos de carácter puramente científico, este trabajo tiene otros no tan explícitos y que corresponden a las competencias básicas y a la formación inherente de un TFG de carácter experimental:

- (a) Realizar un riguroso trabajo bibliográfico que ponga en contexto la síntesis a realizar: por qué se busca la formación de estas tienopiridinonas y cuál es su interés, qué deficiencias o problemas se deberían minimizar, y qué mejoras se aportan con respecto a lo ya descrito.
- (b) Conocer la química organometálica asociada a los metales utilizados y comprender las etapas elementales que tienen lugar en el diseño catalítico (adiciones oxidantes, eliminaciones reductoras, inserciones migratorias, etc), así como recordar la química orgánica clásica que afecta a los grupos funcionales del sustrato.
- (c) Familiarizarse con un buen número de operaciones básicas de laboratorio que implican la realización experimental de reacciones catalíticas: técnicas de síntesis, tratamiento de disolventes, métodos de separación y purificación (cromatografías en columna, cristalización).
- (d) Realizar todas estas operaciones bajo las condiciones de seguridad adecuadas.
- (e) Conocer las técnicas de caracterización estructural necesarias para identificar los productos, y así ser capaz de interpretar los resultados obtenidos y diseñar nuevos experimentos. Entre dichas técnicas se incluyen: espectrometría de masas, espectroscopias de resonancia magnética nuclear o de infrarrojo, y las asociadas a difracción.
- (f) Analizar de forma crítica los datos obtenidos y redactar la escritura de la memoria asociada al trabajo realizado completan los objetivos de formación de este TFG.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Optimización de la reacción catalítica de formación de tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-onas 3

El primer paso que se ha de dar en todo proceso catalítico es la optimización de las condiciones de reacción, es decir, determinar cuáles son los parámetros que permiten que nuestro producto de interés se obtenga con el máximo rendimiento y selectividad (químico-, regio-, estereo-). Dicha optimización se lleva a cabo sobre una reacción modelo. En este caso en concreto se ha elegido el acoplamiento entre tiofeno-2-carboxamida **1** y el alquino **2a**, pues trabajos previos muestran que este alquino es adecuado para este tipo de procesos: presenta pocas reacciones laterales, da lugar a una respuesta clara en RMN a la hora de determinar si se ha llevado a cabo la reacción o no y qué tipo de productos se han generado, es fácil de manipular y es estable, entre otras ventajas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Optimización de las condiciones de acoplamiento oxidante entre **1** y **2a**.

Entrada	Disolvente	Oxidante	T, °C	t, h	Distribución (%) 1/3a/4a/otros
1	MeOH	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	100	22	50/50/-/-
2	t-AmOH	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	100	22	46/36/18/-
3	HFIP	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	100	22	83/17/-/-
4	t-AmOH	Cu(OAc) ₂ (2 eq)	100	22	61/39/-/-
5	t-AmOH	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	120	22	25/50/25/-
6	t-AmOH	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	140	22	33/47/20/-
7	Tolueno	Cu(OAc) ₂ (1 eq)	120	22	-/60/40/-
8	Tolueno	Cu(OAc) ₂ (2 eq)	120	22	-/70/20/10
9	Tolueno	Cu(OAc) ₂ +K ₂ CO ₃	120	22	-/78/9/13
10	Tolueno	PhI(OAc) ₂ +K ₂ CO ₃	120	22	32/68/-/-
11	Tolueno	Cu(OAc) ₂ +2NaOAc	120	22	-/87/6/7

Como punto de partida, se eligieron aquellas condiciones de reacción con mejor resultado en precursores relacionados.^{13,14} Para bencilaminas, heteroarilmetilaminas y naftilmetilaminas estas condiciones fueron: el empleo del complejo [Ru(μ -Cl)Cl(η^6 -*p*-cimeno)]₂ como catalizador (10% mol), K[PF₆] (10% mol) como aditivo, metanol como disolvente, Cu(OAc)₂ equimolar como inductor de la activación C-H y como oxidante y una temperatura de 100 °C, además de un tiempo de reacción entre 6 y 24 h según el tipo de precursor.^{13,14}

Utilizando estas condiciones experimentales, la reacción de **1** (1 mmol) con **2a** (2 mmol) produce, tras 22 h de reacción y el tratamiento de la mezcla final según se describe en la parte experimental, una conversión del 50% de **1** en la 3,4-diethyl-tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona **3a** (entrada 1, Tabla 1).

Dada esta baja conversión se procede a modificar algunos parámetros de reacción. El cambio de disolvente es normalmente crítico en este tipo de procesos, y, por ello, se realizó un barrido probando diferentes alcoholes. Cuando se utiliza 2-metil-2-butanol (*tert*-amil alcohol, entrada 2), de naturaleza más polar y menos prótica que el metanol, se obtiene una conversión del producto de partida similar (46%). Sin embargo, no se obtiene un único producto de reacción sino una mezcla de la tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona **3a** (36%) y del producto de hidroarilación **4a** (18%). El empleo de hexafluoroisopropanol (HFIP), de carácter más polar y más prótico, supone un descenso adicional en la reactividad puesto que sólo se obtiene una conversión a **3a** del 17% (entrada 3). De estos resultados se podría deducir que los disolventes de naturaleza polar y prótica no son adecuados para este proceso.

Con el objeto de descartar la influencia de otras variables en estos disolventes, se estudió el efecto de la temperatura y de la concentración de oxidante en el caso del *tert*-amil alcohol. A 120 °C la conversión mejora notablemente, obteniéndose un 50% de **3a** y un 25% de **4a** (entrada 5). Sin embargo, el aumento de la temperatura hasta 140 °C no logró superar estos resultados (47% de **3a** y 20% de **4a**, entrada 6). Por otro lado, el aumento de la concentración de cobre no produce ninguna mejoría notable, quedando la conversión en el 39% (entrada 4). De todo ello, se deduce que en disolventes alcohólicos no es posible alcanzar una conversión completa.

A continuación, se ensaya el tolueno como disolvente, lo que supone un cambio radical en la polaridad del medio de reacción. De este modo, se consigue agotar el producto de partida, obteniendo una conversión total que supone un 60% de producto **3a** y un 40% de subproducto **4a** (entrada 7).

Una vez conseguida la conversión completa de **1**, el nuevo objetivo es minimizar la cantidad del producto de hidroarilación **4a** y favorecer la formación de la tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona **3a**. Para ello, es necesario tener en cuenta que el derivado de hidroarilación **4a** resulta de la protodesmetalación del intermedio vinílico formado tras la inserción migratoria y que estaría favorecido por la presencia de ácido o fuentes de H. Por tanto, parece lógico pensar que la minimización de la concentración de ácido en el medio debería minimizar a su vez, o disminuir, la proporción del producto de hidroarilación **4a** frente al derivado de acoplamiento oxidante **3a**. Además, un aumento de la concentración de Cu²⁺ debería favorecer la eliminación reductora por acoplamiento C-N en el intermedio metalado y la regeneración de la especie activa.

Así, se decide aumentar la proporción de Cu(OAc)₂ respecto al sustrato hasta 1:2 (entrada 8). La reacción sigue teniendo lugar con conversión total y, efectivamente, aumenta la proporción de **3a** (70%) frente al subproducto de hidroarilación **4a** (20%).

Sin embargo, se generan también otros derivados de hidroarilación (en torno al 10%), cuya caracterización completa no ha sido posible debido a su obtención en tan baja proporción.

Con el objetivo de conocer si la mejora en el rendimiento se debe a la presencia de base o de un exceso de cationes cobre, se utiliza como aditivo un equivalente de K_2CO_3 , el cual, al ser insoluble, proporcionará en cada momento la cantidad de base necesaria y evitará problemas de competencia en la coordinación de los grupos acetato al complejo de rutenio (entrada 9). De este modo, se consigue una mayor disminución del subproducto **4a**, cuya formación se reduce a un 9%, indicativo de que la presencia de base en el medio de reacción es clave en la selectividad del proceso. Por otro lado, la presencia de cobre es igualmente necesaria, como queda claro cuando se cambia el oxidante y se sustituye $Cu(OAc)_2$ por $PhI(OAc)_2$ (entrada 10). Este compuesto también posee el potencial necesario para la regeneración de la especie de rutenio (II) y es capaz de liberar acetatos en el medio de reacción. Sin embargo, la sal de yodo (III) no logra que la reacción transcurra con conversión total y, aunque consigue evitar la formación del subproducto **4a**, se obtiene un elevado porcentaje de producto de partida.

Finalmente, y dado que se ha demostrado que la presencia de $Cu(OAc)_2$ es totalmente necesaria, así como la presencia de un segundo equivalente de base para minimizar reacciones laterales, se decide ensayar alguna alternativa al empleo de K_2CO_3 . El acetato de sodio $NaOAc$ parece la propuesta más lógica, utilizando dos equivalentes (entrada 11). En estas condiciones, la reacción continúa ocurriendo con conversión completa y se mejora la formación del producto **3a** hasta un 87%, minimizando la formación de productos de hidroarilación. Posteriores modificaciones no lograron mejorar estos resultados.

Por consiguiente, las mejores condiciones de reacción entre **1** (1 mmol) y **2a** (2 mmol) para dar el producto de acoplamiento oxidante **3a** implican la utilización de $[RuCl_2(\eta^6-p\text{-cimeno})]_2$ como catalizador (0.1 mmol), el uso de tolueno como disolvente, una temperatura de 120 °C, y el empleo de KPF_6 (0.1 mmol), $Cu(OAc)_2$ (1 mmol) y $NaOAc$ (2 mmol) como aditivos.

3.2. Caracterización espectroscópica de los productos de catálisis **3a** y **4a**

La caracterización del producto 3,4-dietil-tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona **3a** es directa a partir de los datos de HRMS, RMN e IR. El espectro de 1H RMN de **3a** (ver Anexo) muestra un único conjunto de señales, lo que indica que estamos ante un único compuesto, que se obtiene como un único isómero. La presencia de 2 señales en la zona aromática de **3a** muestra que el precursor **1** ha perdido un H, y que en esa posición se produce la incorporación del alquino.

La constante de acoplamiento $^3J_{HH}$ entre los dos protones remanentes del anillo tiofeno (5.2 Hz) en **3a** es una constante típica $^3J_{HaHb}$ ($^3J_{H4H5}$ en Figura 6),¹⁵ lo que implica que el H que se ha eliminado en **1** es el localizado en posición 3. Por tanto, el enlace C-H activado en dicho precursor es el adyacente al grupo amida $C(O)NH_2$, quien, tal y como se esperaba, actúa como grupo director. De este modo, la orientación de la reacción se basa en la presencia del grupo amida, que dirige la funcionalización a la posición β (H_3), en principio menos reactiva.

Se modifica así la activación esperada en un anillo de tiofeno, según la cual debería ser la posición β (H_5) la más reactiva en reacciones de sustitución electrofílica en el anillo de tiofeno.

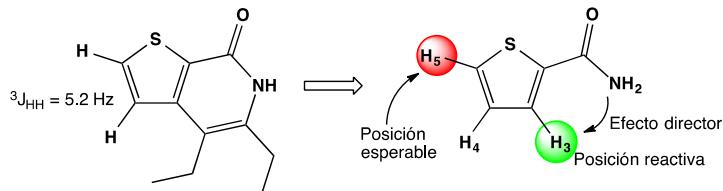


Figura 6. Estructura propuesta para la 3,4-dietil-tieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona **3a**.

La presencia del grupo NH es evidente en el espectro ^1H RMN pues aparece un singlete ancho desapantallado (11.16 ppm), mientras que la presencia de dos grupos etilo químicamente inequivalentes, y sus integrales relativas frente a las señales aromáticas, muestran la incorporación del alquino **2a** al esqueleto de **1** en relación molar 1:1. La pérdida de 2H en **1** para formar **3a** indica que la reacción transcurre mediante acoplamiento oxidante, formándose un compuesto bicíclico. El espectro de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN muestra la presencia de señales en buen acuerdo con las esperadas para **3a**, con la excepción de que no se observa señal alguna correspondiente al grupo carbonilo. La existencia del grupo C=O, por otro lado, se puede demostrar mediante la observación de una absorción muy intensa en el espectro IR a 1632 cm^{-1} , típica de la tensión C=O en amidas muy conjugadas.¹⁵ Todos estos datos espectroscópicos sugieren que la estructura de **3a** es la mostrada en la cabecera de la Tabla 1 y en la Figura 6.

La caracterización del subproducto de hidroarilación **4a** se lleva a cabo con facilidad a través de sus datos de HRMS, RMN e IR. El espectro de ^1H RMN de **4a** (ver Anexo) muestra un único conjunto de señales, indicativo de su obtención como un único isómero. La zona aromática presenta una apariencia similar a la obtenida en el producto **3a**, característica de la activación C-H en la posición 3 del tiofeno. Se observan, a su vez, dos grupos etilos químicamente inequivalentes. Por otro lado, la presencia de una señal a un desplazamiento químico correspondiente al de los protones alquenílicos, acoplada con uno de los CH₂ etílicos, nos indica que no se ha producido la formación del enlace C-N, sino la protodesmetalación del vinil derivado, formado tras la activación del enlace C-H en posición 3 y posterior inserción migratoria. El resultado de la reacción es la olefinación de **1** en la posición 3.

La presencia del grupo amida no se consigue identificar por RMN, pero se demuestra al observar en el espectro de IR una banda de absorción muy intensa a 1650 cm^{-1} . Esta posición, típica de amidas unidas a grupos arilo,¹⁵ está desplazada a más alta energía en el espectro IR que su equivalente de **3a** ya que presenta una menor conjugación.

Puesto que la formación del subproducto de hidroarilación **4a** sugiere un mecanismo similar al producto de cicloadición hasta la etapa de inserción migratoria (incluyendo ésta), cabría esperar que **4a** se obtuviera como el estereoisómero *E*. Para verificarlo, se realizaron experimentos NOESY-1D selectivos (ver Anexo) que permiten conocer la posición relativa de los grupos del alqueno.

Así, al irradiar selectivamente una de las señales correspondientes a los CH₂ (2.35 y 2.16 ppm), se observa un claro efecto NOE en la otra, indicativo de su proximidad geométrica. También se observa dicho efecto en los grupos CH₃ adyacentes a cada uno, y sólo la saturación de la señal a 2.16 ppm altera la señal del H alquenílico. Además, al irradiar la señal de este H (5.53 ppm), se provoca un efecto NOE en un único grupo etilo (2.16 y 0.99 ppm). Todo ello confirma que los grupos etilo se encuentran mutuamente en cis y el alqueno, es, por tanto, el estereoisómero *E*, tal como aparece en la Tabla 1.

3.3. Alcance de la reacción de síntesis de tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-onas

Una vez que se dispone de las condiciones de reacción óptimas, y una vez que se han caracterizado los productos de reacción, se procede a estudiar el alcance de la misma. En este trabajo se ha estudiado el rango de alquinos para el cual la reacción tiene validez. Así, en primer lugar, se hizo reaccionar **1** con alquinos internos cuyos sustituyentes fueran de tipo alquilo, 2-butino **2b** y 4,4-dimetil-2-pentino **2c**, en las condiciones optimizadas, dando lugar a la formación de los productos de acoplamiento **3b** y **3c** según se muestra en la Figura 7. Su identificación y caracterización se realizó a partir de sus datos analíticos y espectroscópicos, de manera idéntica a su equivalente **3a**.

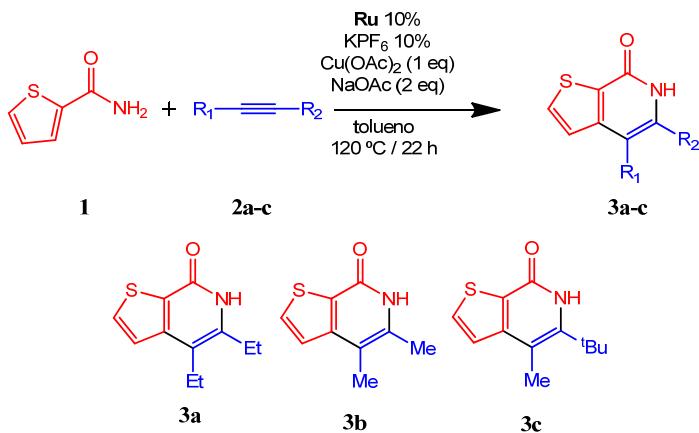


Figura 7. Alcance de la reacción para alquinos alquílicos, ricos en densidad electrónica.

Cuando se emplean alquinos simétricos, **2a** y **2b**, sólo es posible obtener un único isómero del producto de acoplamiento oxidante (**3a**, **3b**) por ciclación. Sin embargo, en el caso de alquinos no simétricos se debe considerar la posible formación de dos regiosímeros, puesto que el alquino puede orientarse de dos formas al realizar la inserción. La reacción de **1** con **2c** tuvo lugar de forma regioselectiva 100%, pues el correspondiente producto **3c** se obtuvo como un único isómero, que se identificó gracias a experimentos NOESY-1D selectivos (ver Anexo). De este modo, la perturbación de la señal correspondiente al grupo metilo (2.37 ppm) provoca un claro efecto NOE en las señales a 7.19 y 1.38 ppm, atribuidas, respectivamente, a un protón del tiofeno y a los hidrógenos del grupo *tert*-butilo. Por otro lado, si se perturba la señal correspondiente a este último grupo, sólo se observa efecto NOE en la señal del grupo metilo.

Por tanto, el regioisómero formado es aquel que tiene el grupo metilo en la posición intermedia entre el anillo de tiofeno y el grupo *tert*-butilo, tal y como se muestra en la Figura 7. Aunque no se han llevado a cabo más experimentos de reactividad con otros alquinos ricos en densidad electrónica parece que la reacción presenta cierta generalidad, pues incluso con un alquino muy impedido estéricamente como **2c** la reacción funciona con buenos resultados.

A continuación, se llevó a cabo la reacción de **1** con 1-fenil-1-propino **2d**, en las condiciones optimizadas, tal como aparece en la Figura 8. Esta reacción presenta importantes diferencias con las comentadas anteriormente pues los datos de HRMS y RMN de **3d** muestran que incorpora dos unidades de alquino. También se generan otros compuestos en muy baja proporción, que no pudieron ser caracterizados.

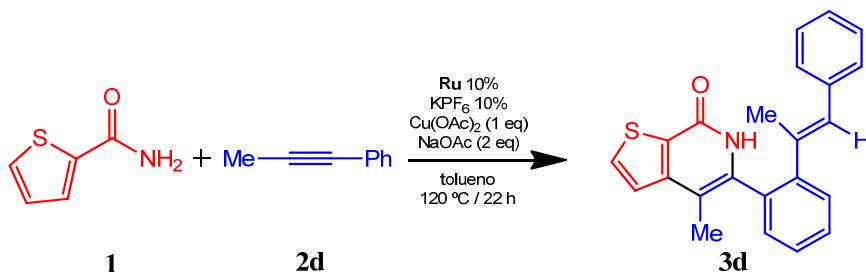


Figura 8. Reactividad de **1** con 1-fenil-1-propino **2d**.

La caracterización de **3d** es posible a partir de los datos de HRMS y RMN. El espectro de ^1H RMN muestra la presencia de un solo conjunto de señales, lo que demuestra que **3d** es un único regioisómero. Esto es notable, teniendo en cuenta que el alquino es asimétrico y que se insertan dos equivalentes. Por tanto, la reacción es regioselectiva 100%. La presencia de anillos aromáticos complica ligeramente el espectro de ^1H RMN de **3d** (ver Anexo). No obstante, se puede distinguir en dicha zona un doblete más desapantallado (7.62 ppm, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz), característico del anillo del tiofeno sustituido en las posiciones 2 y 3. El valor de la constante $^3J_{\text{HH}}$ confirma la funcionalización del enlace C-H de **1** en posición 3.

La presencia de señales asignadas a dos grupos metilo (2.03 y 1.81 ppm) es el factor clave para demostrar que se ha llevado a cabo la inserción de dos moléculas de alquino. Por otro lado, se observa un singlete muy ancho y muy desapantallado (9.98 ppm), asignado al NH, y otro singlete en la zona de alquenos conjugados (6.40 ppm), asignado al protón olefinico C=C(H), indicativo este último de que la segunda molécula de alquino reacciona para dar un producto de hidroarilación. La forma del protón alquenílico (singlete) permite concluir que este protón se localiza en posición geminal a un fenilo y no a un metilo, pues en este último caso su multiplicidad sería un cuartete.¹⁶ Estos hechos confirman que **3d** presenta la estructura señalada en la Figura 8.

Este proceso de formación del producto de di-inserción **3d** es consecuencia de la estructura del producto de mono-inserción. La reacción parece transcurrir con acoplamiento oxidante de **1** con un primer equivalente de alquino **2d** para dar lugar a una 3-fenil-tienopiridinona.

Tal como se muestra en la Figura 9 esta primera inserción ha de ocurrir con total regioselectividad, colocando el grupo fenilo (más voluminoso) adyacente al átomo de nitrógeno, al igual que en **3c**, donde el fragmento *tert*-butilo se coloca adyacente al N. Por tanto, aunque se podrían generar dos isómeros distintos en la primera inserción, según la posición de los sustituyentes del alquino, sólo uno de ellos podría generar el intermedio adecuado.

Tras la primera inserción y eliminación reductora, el N de la 3-fenil-tienopiridinona formada dirige una segunda activación C-H, esta vez a la posición *ortho* del anillo fenílico. Una vez incorporado el átomo de Ru al fenilo, puede producirse una segunda inserción migratoria. Es muy destacable que esta segunda inserción también tenga lugar con total regioselectividad. La protodesmetalación de este segundo intermedio de inserción genera el producto de hidroarilación.

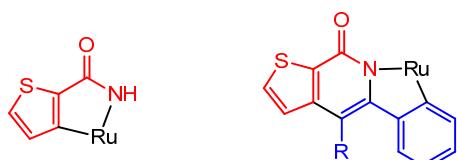


Figura 9. Plausibles intermedios de reacción (no aislados) propuestos en la síntesis de **3d**.

Finalmente se hizo reaccionar **1** con difenilacetileno **2e**, utilizando las condiciones optimizadas, proceso que se recoge en la Figura 10. En este caso la reacción es aún más compleja pues no sólo se logra la doble inserción del alquino, formando un compuesto **3e** de estructura similar a **3d**, sino que se consigue el acoplamiento oxidante de dos moléculas de **2e**, generando un derivado de tienopiridoisoquinolinona (compuesto **5e**).

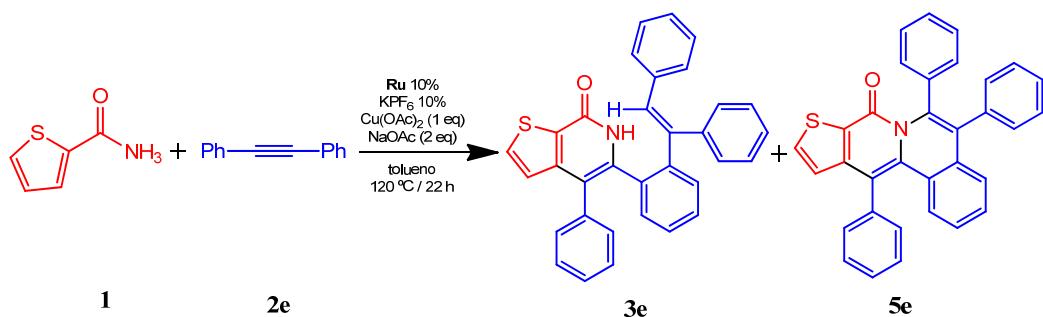


Figura 10. Reactividad de **1** con difenilacetileno **2e**.

La caracterización de **3e** se lleva a cabo siguiendo un razonamiento similar al realizado para **3d**, utilizando las medidas de HRMS y RMN. El valor encontrado de masa exacta (HRMS) sugiere la incorporación de dos alquinos a la unidad tiofeno-2-carboxamida. Por otro lado, en la zona aromática del espectro de ^1H RMN de **3e** (ver Anexo) se pueden identificar los dos dobletes correspondientes al anillo de tiofeno disustituido en las posiciones 2 y 3 (7.54 y 6.97 ppm). El número de protones aromáticos coincide igualmente con la inserción de dos alquinos, pero proporciona poca información estructural dado el gran solapamiento. El espectro de ^1H RMN también muestra las señales asociadas al NH (8.39 ppm) y a un protón (con estructura de singlete) en posición olefínica (5.85 ppm).

El espectro de ^{13}C RMN muestra la presencia de señales correspondientes a tres grupos Ph y un sistema C_6H_4 . Todos estos hechos sugieren una estructura para **3e** similar a la descrita para **3d**, mostrada en la Figura 10, así como mecanismos de síntesis paralelos. Así, el primer equivalente de alquino **2e** se consume en una primera reacción de acoplamiento oxidante, dando lugar a una 4,5-difeniltienopiridinona intermedia. El nitrógeno de esta especie orienta una nueva activación C-H en el anillo fenílico en 3, promovida por el rutenio, en la que se inserta el segundo equivalente de alquino. La protodesmetalación subsiguiente completa la reacción de hidroarilación.

La identificación de **5e** se logra gracias a los datos de HRMS y RMN. Los valores de HRMS muestran la incorporación de dos alquinos pero también la pérdida de dos H en la masa atómica respecto al valor de **3a**. Es decir, se han producido dos acoplamientos oxidantes. El espectro de ^1H RMN de **5e** (ver Anexo) muestra únicamente señales en la zona aromática, lo que implica que no es un producto de hidroarilación y que el N es terciario ya que no hay señal asignada al grupo NH. Se distinguen con facilidad los dos dobletes característicos del tiofeno sustituido en 2 y 3 (7.55 y 6.97 ppm). El espectro de ^{13}C RMN muestra la presencia de un sistema C_6H_4 y de 3 fenilos químicamente inequivalentes. Con estos datos, y teniendo en cuenta los hechos claves de la ausencia del protón NH y del protón olefínico, se propone la estructura mostrada en la Figura 10.

Tanto **3e** como **5e** tienen un origen mecanístico común, la doble inserción del alquino. Es en la última etapa, tras la segunda inserción migratoria, cuando tiene lugar la etapa determinante de la formación de productos. En este caso se forman tanto el producto de protodesmetalación **3e**, como el producto de eliminación reductora **5e**.

La caracterización estructural de los derivados tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-onas **3** se ha completado con la determinación estructural por difracción de rayos-X de 3 compuestos representativos, cuya discusión se presenta a continuación.

3.4. Determinación estructural de **3a**, **3c** y **5e** mediante difracción de rayos-X

Se obtuvieron cristales adecuados para la determinación estructural por difracción de rayos-X de los compuestos **3a**, **3c** y **5e** por evaporación lenta de sus disoluciones en acetato de etilo a temperatura ambiente. Los detalles relativos a la toma de datos y resolución y refino de las estructuras aparecen en la Parte Experimental, y las tablas cristalográficas se encuentran resumidas en el Anexo.

En la Figura 11 (izquierda) se muestra un diagrama de la estructura molecular del compuesto **3a** que consiste, tal y como se dedujo de los datos espectroscópicos, en un anillo de tiofeno fusionado con otro anillo de tipo piridinona, por lo que el acuerdo entre los datos en disolución y en estado sólido es total. En las posiciones 4 y 5 del anillo piridinona se observa la presencia de los grupos etilo, lo que confirma el acoplamiento oxidativo del alquino 3-hexino con la tiofeno-2-carboxamida.

Dos unidades de **3a** se agrupan mediante enlaces de hidrógeno formando dímeros en estado sólido, tal y como se muestra en la Figura 11 (derecha). Dichos enlaces se establecen entre el oxígeno del grupo carbonilo de una molécula y el grupo NH de la otra. Los valores de distancias y ángulos de enlace O···N = 2.09 Å, O···H = 1.91 Å y ángulo N-H···O = 174.2° sugieren, de acuerdo con la clasificación de Steiner, que dichos enlaces de hidrógeno pueden considerarse de fortaleza moderada (4-15 kcal.mol⁻¹).¹⁷

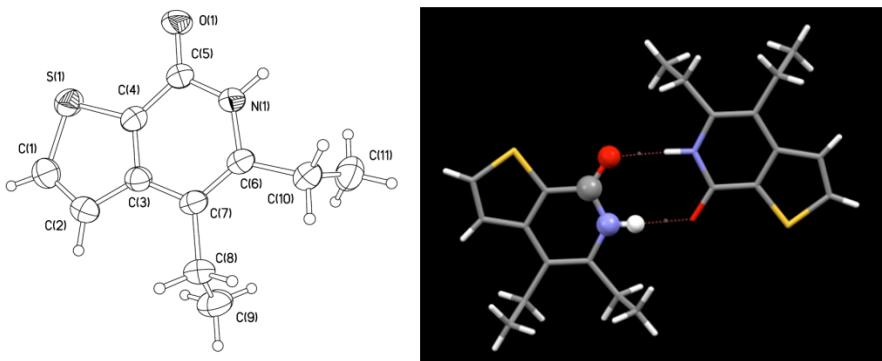
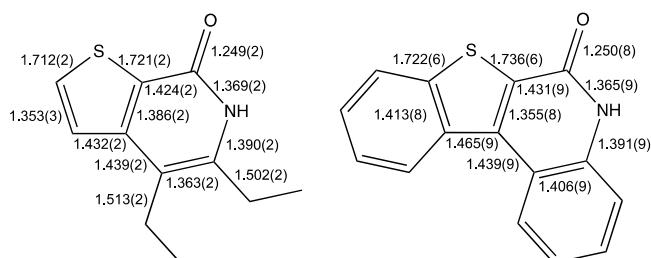


Figura 11. Diagrama molecular del compuesto **3a** y dímero formado por enlaces de hidrógeno

El monómero **3a** aislado puede considerarse plano, como se deriva del valor del ángulo diedro formado por los dos mejores planos (construidos por mínimos cuadrados) que contienen a los átomos S1, C2, C3, C4 y C5 (tiofeno) y O1, C5, N1, C6, C7, C3 y C4 (piridinona), que es de 1.29(8)°. Obviamente, los grupos etilo se encuentran fuera de este plano, lo que se deduce fácilmente de los valores de los ángulos diedros C9-C8-C7-C3 (82.45°) y C11-C10-C6-C7 (105.69°).

Los valores de distancias C-C y C-S dentro del fragmento de tipo tiofeno no varían de forma significativa respecto a los descritos en el único ejemplo de molécula estructuralmente análoga encontrado en la bibliografía, un compuesto de tipo benzo[*b*]tieno[2,3-*c*]quinolona.¹⁸ En la Figura 12 se presenta una breve comparativa de distancias. Dentro del grupo tiofeno la diferencia existente entre las distancias de enlace C1-C2 (1.353 (3) Å) y C3-C4 (1.386 (2) Å) demuestra que existe una cierta deslocalización en la molécula que afecta al enlace C3-C4, más largo que el enlace C1-C2, previsiblemente debido a que C3-C4 pertenece a la cara del anillo tiofeno que se fusiona con la piridinona y, por tanto, se deslocaliza a lo largo de los enlaces C6-C7 y C5-O1.



Dentro del fragmento de tipo piridinona, los valores de distancias C-C confirman la deslocalización electrónica entre los carbonos de tipo sp^2 (C4-C5: 1.424(2) Å, C3-C4: 1.386(2) Å, C3-C7: 1.439(2) Å, C6-C7: 1.363(2) Å). Dichas distancias coinciden de forma general con la distribución de distancias larga-corta-larga-corta, esperadas para un sistema conjugado no aromático de este tipo, donde el orden de enlace se considera intermedio entre 1 y 2.¹⁹ Las distancias C=O (1.249(2) Å) y C-N (1.369(2) Å) en el grupo amida son idénticas, dentro del error experimental, a las existentes en la estructura citada anteriormente (Figura 12).¹⁸ Cabe destacar la especial importancia de la distancia correspondiente a C5-O1, mayor que la encontrada en su equivalente en δ -lactamas,¹⁹ indicando, de este modo, la conjugación del grupo carbonilo y la disminución de su orden de enlace.

El producto **3c** también fue caracterizado mediante difracción de rayos X. En la Figura 13 se muestra un diagrama molecular, que muestra una estructura que concuerda en su totalidad con la determinada a partir de los datos espectroscópicos. La presencia inequívoca del grupo *tert*-butilo en la posición más cercana al nitrógeno confirma la regioselectividad de la reacción.

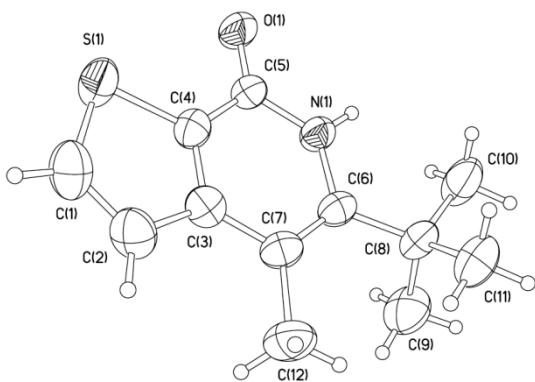


Figura 13. Diagrama molecular del compuesto **3c**

Las distancias de enlace entre los átomos de los anillos fusionados son idénticas, dentro del error experimental, a las halladas en **3a**. No obstante, los ángulos sí difieren debido a la presencia de un grupo *tert*-butilo, quien, al ser un sustituyente de mayor volumen, altera muy ligeramente la planaridad de la molécula, tal y como se observa en el ángulo diedro de 5.6(1) $^\circ$ que forman los mejores planos construidos por mínimos cuadrados con los anillos de tiofeno (S1, C1, C2, C3 y C12) y piridinona (C3, C4, C6, N1, C7, C5 y O1). Al igual que en el producto **3a**, también se observan enlaces de hidrógeno entre dos moléculas, aunque dichas interacciones son más débiles en **3c** (las distancias N···O y O···H son 2.93 y 2.15 Å, respectivamente, y el ángulo N-H···O es de 159.7°).¹⁷

La estructura molecular de **5e**, representada en la Figura 14 (izquierda), confirma sin lugar a dudas el acoplamiento oxidativo de la tiofeno-2-carboxamida con dos moléculas de difenilacetileno, formando un compuesto policíclico fusionado de tipo tienopiridoisoquinolinona.

A diferencia de lo que se observa en los productos **3a** y **3c**, en **5e** no se forman enlaces de hidrógeno, muy previsiblemente debido a la ausencia del grupo NH. La unidad asimétrica de la celdilla unidad de esta estructura contiene dos moléculas diferenciadas, iguales dentro del error experimental. En ambas, los anillos tiofeno y piridinona fusionados permanecen prácticamente coplanares, puesto que los ángulos entre los mejores planos, calculados por mínimos cuadrados, de los anillos tiofeno (S1, C1, C2, C3, C4 y S2, C101, C102, C103, C104) y los correspondientes a las piridinonas (C3, C4, C33, O1, N1, C12, C5 y C103, C104, C133, O2, N2, C112, C105) son 1.7 (2) $^{\circ}$ en una molécula, y 2.09 (6) $^{\circ}$ en la otra. Cabe destacar que a pesar de esta coplanaridad, incluso visualmente se observa que el nitrógeno se desvía de su plano molecular (Figura 14 derecha).

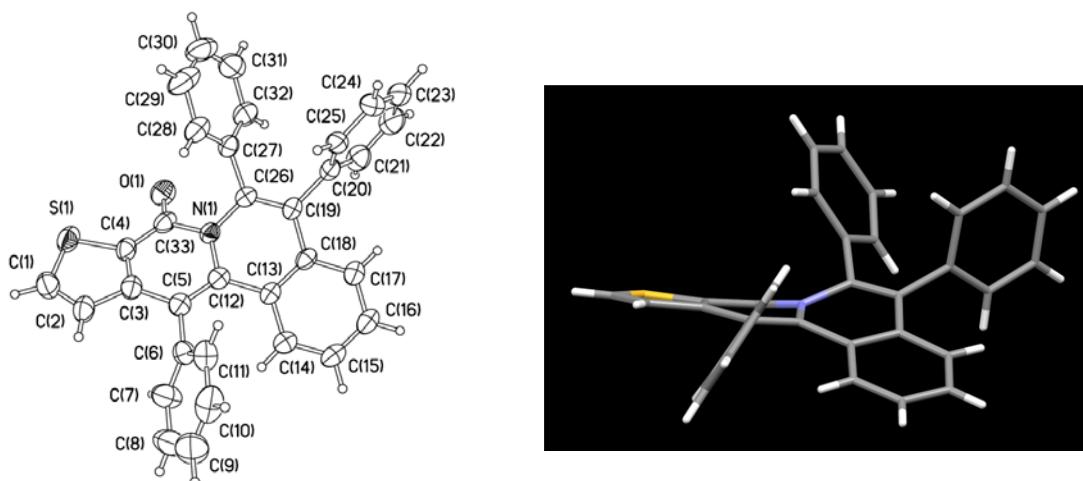


Figura 14. Diagrama molecular del compuesto **5e** (izquierda) y otra perspectiva de la molécula **5e**, en la que se observa la distorsión del sistema tetracíclico.

Sin embargo, más allá del sistema bicíclico tienopiridinona la molécula pierde la planaridad completamente, y el sistema isoquinolina fusionado con la tienopiridinona es copланар. En concreto, los valores de los ángulos diedros formados entre el mejor plano calculado por mínimos cuadrados que contiene al sistema tienopiridinona (S1, C1, C2, C3, C4, O1, C33, N1, C12, C5) y los planos que definen al sistema isoquinolina (N1, C26, C19, C18, C13 y C12, por un lado, C18, C17, C16, C15, C14 y C13, por otro, y finalmente el sistema bicíclico completo) son 25.6(1) $^{\circ}$, 31.0(1) $^{\circ}$ y 29.0(1) $^{\circ}$. Por otro lado, los anillos fenilo se encuentran girados unos 60 $^{\circ}$ respecto al plano que contiene el anillo al que están enlazados, probablemente para minimizar repulsiones intramoleculares. Por ejemplo, el anillo C6-C11 se encuentra girado 65.3 $^{\circ}$ respecto al plano que contiene el anillo piridinona. Hay que destacar que esta molécula es muy similar a la determinada para el tetraciclo derivado de 8*H*-isoquinolin[3,2-*a*]isoquinolin-8-ona.^{9f} En concreto, las distancias de enlace encontradas para el anillo isoquinolinona en dicha molécula son idénticas, dentro del error experimental, a sus correspondientes en **5e**, al igual que los enlaces C-N y C-O del grupo amida.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Condiciones generales

Todas las reacciones se llevaron a cabo en tubos de Young sin necesidad de atmósfera inerte. Los disolventes empleados eran de grado comercial y no fueron destilados ni sometidos a purificación adicional. Las cromatografías en capa fina (TLC) se realizaron sobre sílica gel DC-Fertigfolien Polygram® SIL G/UV₂₅₄ dopada con un activador de fluorescencia verde para UV (254 nm) y depositada en láminas de poliéster. Las separaciones y purificaciones por cromatografía líquida en columna se realizaron sobre gel de sílice (70–230 µm) u óxido de alúmina 90 neutra (50–200 µm). Los productos de partida tiofeno-2-carboxamida, alquinos, Cu(OAc)₂, NaOAc y K[PF₆] se adquirieron en diversas casas comerciales y se emplearon sin purificación previa.

4.2. Instrumentación

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear. Los espectros de RMN de ¹H y ¹³C{¹H} (δ en ppm, J en Hz) se midieron en espectrómetros Bruker AV-300, ARX-300 y AV-400 a 25 °C, utilizando disoluciones de los compuestos en CDCl₃. Tanto los espectros de ¹H como los de ¹³C se referenciaron respecto a la señal del disolvente. La asignación de las señales de ¹H se realizó mediante experimentos bidimensionales 2D ¹H-¹H-COSY y monodimensionales 1D ¹H-NOESY selectivos (tiempo de mezcla $d_8 = 1$ s). Una vez asignadas las señales de ¹H, las señales de ¹³C se identificaron mediante experimentos de correlación bidimensional 2D ¹H-¹³C-HSQC y ¹H-¹³C-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.

Espectroscopia de Infrarrojo. Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro Perkin Elmer FTIR Spectrum 100, dotado de un accesorio de reflectancia total atenuada (UATR). La ventanapectral medida fue la comprendida entre 4000 y 250 cm⁻¹.

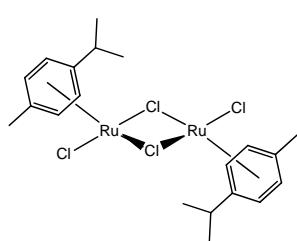
Difracción de rayos-X de monocristal. Toma de datos. Los monocristales de los compuestos **3a**, **3c**, y **5e**, de morfología y tamaño adecuados para su estudio por difracción de rayos-X, se obtuvieron por evaporación lenta de las correspondientes disoluciones en acetato de etilo. En cada caso se seleccionó un cristal (dimensiones especificadas en las tablas correspondientes), se colocó en el extremo de una fibra de vidrio en una orientación al azar, y se fijó al mismo con una resina epoxi. Las medidas de difracción se llevaron a cabo a 25 °C en un difractómetro Oxford Diffraction XCalibur2 (servicio de la Universidad de Zaragoza) utilizando la radiación Mo-Kα ($\lambda = 0.71073$ Å) filtrada a través de un monocromador de grafito. En todos los casos se adquirió un hemisferio de datos, basado en barridos de los ángulos ω y ϕ .

La intensidad de cada uno de los picos de difracción en cada una de las imágenes adquiridas para los distintos valores de los ángulos ω y ϕ se integraron utilizando el programa CrysAlis RED,²⁰ y todas las intensidades así integradas fueron objeto de una corrección de absorción utilizando el programa SADABS.²¹

Resolución de la estructura y refino. Las estructuras se resolvieron mediante la utilización de métodos directos.²² Todos los átomos, excepto los hidrógenos, se refinaron con parámetros de desplazamiento anisotrópico, es decir, como elipsoides. En el caso de los hidrógenos, fueron introducidos en posiciones ideales calculadas y después tratados como átomos "jinete" respecto a los átomos a los que estuvieran enlazados, lo que significa que los movimientos de ambos átomos están sincronizados. El parámetro de desplazamiento isotrópico de cada hidrógeno tiene un valor igual a 1.2 ó 1.5 veces el parámetro de desplazamiento isotrópico equivalente del átomo al que está enlazado. Por tanto, los hidrógenos se refinan como esferas, y no como elipsoides. Las estructuras en conjunto se refinaron según el valor de F_o^2 (F_o = factor estructura observado), y se utilizaron todas las reflexiones durante el refino por mínimos cuadrados.²³

4.3. Síntesis del catalizador $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$

Se prepara siguiendo la síntesis descrita en la literatura.²⁴ 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 reflujo (85 °C) durante 4 horas. Se genera una suspensión que se enfriá durante 12 horas. Se filtra el precipitado y se lava con Et_2O (50 ml), obteniéndose el catalizador como un sólido marrón oscuro. Obtenidos: 1760 mg, rendimiento: 76%.



¹H RMN (300 MHz, CDCl_3) δ = 5.41 (d, 2H, C_6H_4 , ³J_{HH} = 6.0 Hz), 5.27 (d, 2H, C_6H_4 , 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).

4.4. Síntesis de tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-onas (3a-3e)

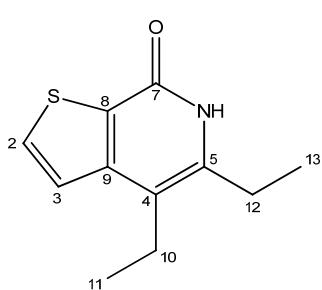
4.4.1. Procedimiento general

A una disolución de tiofeno-2-carboxamida **1** (1 mmol) y del alquino **2** correspondiente (2 mmol) en tolueno (3 ml), se añaden el catalizador $[\text{RuCl}(\mu\text{-Cl})(\eta^6\text{-p-cimeno})]_2$ (61.2 mg, 0.1 mmol) y los aditivos $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (181 mg, 1 mmol), NaOAc (164 mg, 2 mmol) y $\text{K}[\text{PF}_6]$ (18.7 mg, 0.1 mmol). La mezcla se calienta en un matraz de Young a 120 °C durante 24 horas.

Tras el tiempo de reacción, se elimina el disolvente hasta sequedad y el residuo obtenido se extrae con diclorometano (2×15 ml). La separación del sólido de la disolución se lleva a cabo mediante dos ciclos de centrifugación (15 minutos a 4000 rpm), descartando el sólido tras las dos extracciones. La disolución resultante se filtra sobre una columna de alúmina neutra (10 cm longitud, 1.5 cm diámetro interno) utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol (9:1), con el objeto de eliminar los posibles restos de Cu²⁺ disuelto. La disolución así obtenida se lleva a sequedad y el residuo se analiza por ¹H RMN. La separación y purificación de las tienopiridinonas **3a-3e** se lleva a cabo por cromatografía en columna utilizando gel de sílice como soporte y como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo especificada en cada caso.

4.4.2. Síntesis de 4,5-dietiltieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (**3a**) y (*E*)-3-(hex-3-en-3-il)tiofen-2-carboxamida (**4a**)

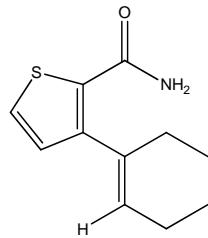
Tiofeno-2-carboxamida **1** (127.2 mg, 1 mmol) reacciona con 3-hexino **2a** (0.23 ml, 2 mmol) según las condiciones generales. Se obtiene una mezcla de 4,5-dietiltieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona **3a**, producto de acoplamiento oxidativo, y de (*E*)-3-(hex-3-en-3-il)tiofen-2-carboxamida **4a**, producto de hidroarilación, en relación **(3a/4a)** = (87/6). Además se obtiene un 7% de otros productos que contienen el anillo tiofeno, pero que no pudieron ser totalmente identificados. Los productos **3a** y **4a** se separan mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo en primer lugar con una mezcla de hexano/acetato de etilo 4:1 y, posteriormente, se modifica la proporción hasta 1:1. El producto **4a** eluye utilizando la mezcla 4:1 (11 mg, rendimiento: 6%), mientras que el producto **3a** difunde al incrementar la polaridad del medio eluyente y se obtiene con la mezcla 1:1. La evaporación de la última disolución así obtenida da lugar a **3a**, que se obtiene como un sólido marrón cuya purificación se consigue mediante cristalización en acetato de etilo puro (lenta evaporación de una disolución). Se obtiene así **3a** como un sólido cristalino incoloro. Obtenidos: 179.1 mg, rendimiento: 87 %.



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ = 11.16 (s, 1H, NH), 7.65 (d, 1H, H₂, ³J_{HH} = 5.2 Hz), 7.22 (d, 1H, H₃, ³J_{HH} = 5.2 Hz), 2.65 (m, 4H, CH₂), 1.25 (t, 3H, CH₃(13), ³J_{HH} = 7.6 Hz), 1.14 (t, 3H, CH₃(11), ³J_{HH} = 7.5 Hz). ¹³C{¹H} RMN (101 MHz, CDCl₃) δ = 148.1 (C₉), 140.7 (C₅), 133.3 (C₂), 127.2 (C₈), 122.9 (C₃), 114.6 (C₄), 23.6 (C₁₂), 21.4 (C₁₀), 15.3 (C₁₁), 14.4 (C₁₃). La señal a 127.2 ppm no era observable en el espectro de ¹³C pero fue deducida de la proyección del espectro bidimensional de correlación ¹H-¹³C HMBC. No fue posible observar la señal asignada al CO, ni directamente ni a través de ¹H.

IR (ν, cm⁻¹): 1632 (vs, CO).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₁₁H₁₄NOS 208.0791, encontrado 208.0786.



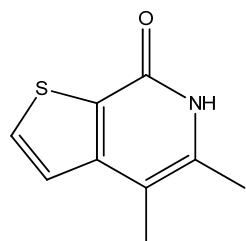
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.34 (d, 1H, H₂, ³J_{HH} = 5.1 Hz), 6.78 (d, 1H, H₃, ³J_{HH} = 5.1 Hz), 5.52 (t, 1H, HC=C, ³J_{HH} = 7.3 Hz), 2.35 (q, 2H, CH₂, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 2.15 (m, 2H, C=CH-CH₂), 0.99 (t, 3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.5 Hz), 0.89 (t, 3H, CH₃, ³J_{HH} = 7.6 Hz). ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 134.0 (CH), 130.3 (CH), 129.2 (CH), 25.1 (CH₂), 21.3 (CH₂), 14.0 (CH₃), 13.1 (CH₃). El espectro de ¹³C{¹H} RMN no muestra señales correspondientes a carbonos cuaternarios, debido posiblemente a la poca cantidad de muestra disponible.

IR (ν, cm⁻¹): 1650 (vs, CO).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M - H]⁺ calc. C₁₁H₁₄NOS 208.0791, encontrado 208.0803.

4.4.3. Síntesis de 4,5-dimetiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (3b)

Se hace reaccionar tiofeno-2-carboxamida **1** (127.2 mg, 1 mmol) con 2-butino **2b** (156 μL, 2 mmol) bajo las condiciones generales. La reacción da lugar a **3b** como único producto derivado de tiofeno. Éste se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla hexano/acetato de etilo (1:1–1:4) y posterior cristalización de una disolución de **3b** en acetato de etilo. Cristales incoloros. Obtenidos: 44.6 mg, rendimiento: 25%.

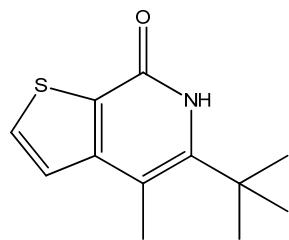


¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 12.09 (s, 1H, NH), 7.63 (d, 1H, H₂, ³J_{HH} = 5.1 Hz), 7.18 (d, 1H, H₃, ³J_{HH} = 5.1 Hz), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃). ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 160.2 (CO), 148.7 (C), 135.7 (C), 133.1 (CH), 126.6 (C), 122.9 (CH), 108.8 (CH), 16.7 (CH₃), 13.6 (CH₃).

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₉H₁₀NOS 180.0483, encontrado 180.0483.

4.4.4. Síntesis de 5-(tert-butil)-4-metiltieno[2,3-c]piridin-7(6H)-ona (3c)

Tiofeno-2-carboxamida **1** (127.2 mg, 1 mmol) reacciona con 4,4-dimetil-2-pentino **2c** (270 μL, 2 mmol) empleando las condiciones generales. La reacción da lugar a **3c** como único producto derivado de tiofeno. La purificación del mismo se realiza, al igual que en casos anteriores, mediante cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con una mezcla de hexano/acetato de etilo (1:1–3:7) y posteriormente con acetato de etilo puro. La evaporación lenta de las disoluciones de **3c** en acetato de etilo puro permite su obtención como cristales incoloros. Obtenidos: 202 mg, rendimiento: 92%.



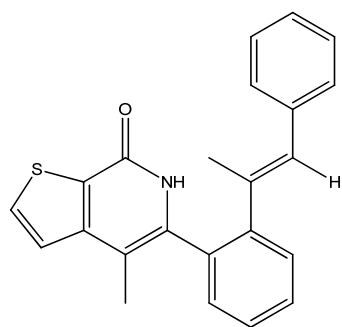
¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.85 (s, ancho, 1H, NH), 7.57 (s, ancho, 1H, H₂), 7.18 (s, 1H, H₃), 2.36 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.2 (CO), 150.1 (C), 144.5 (C), 133.1 (CH_{tio}), 127.0 (C), 123.4 (CH_{tio}), 108.5 (C), 35.7 (C(CH₃)₃), 29.6 (C(CH₃)₃), 16.0 (CH₃).

La señal a 127.0 ppm no era observable en el espectro de ^{13}C pero fue deducida de la proyección del espectro bidimensional de correlación $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ HMBC.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H] $^+$ calc. C₁₂H₁₆NOS 222.0953, encontrado 222.0957.

4.4.5. Síntesis de (*E*)-4-metil-5-(2-(1-fenilprop-1-en-2-il)fenil)tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (3d)

Tiofeno-2-carboxamida **1** (127.2 mg, 1 mmol) reacciona con 1-fenil-1-propino **2d** (0.25 ml, 2 mmol) utilizando las condiciones generales. La reacción da lugar al producto de doble inserción **3d** como único producto caracterizado derivado de tiofeno. Su purificación se lleva a cabo, de manera similar a lo descrito en casos anteriores, por cromatografía en columna de gel de sílice utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo (1:1–1:4). La evaporación lenta del disolvente permite obtener **3d** como un aceite marrón. Obtenidos: 97.9 mg, rendimiento: 28%.

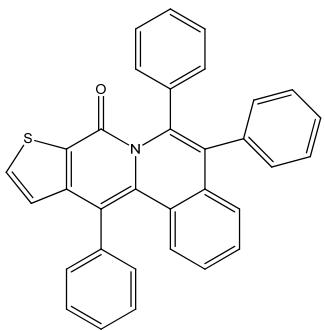


^1H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 9.98 (s, 1H, NH), 7.62 (d, 1H, H₂, $^3J_{\text{HH}} = 5.2$ Hz), 7.40–7.35 (m, 2H), 7.33–7.21 (m, 2H), 7.19–7.12 (m, 3H), 7.08–6.98 (m, 3H), 6.40 (s, ancho, 1H, HC=C), 2.03 (s, 3H, CH₃), 1.81 (d, 3H, CH₃, $^4J_{\text{HH}} = 1.3$ Hz). $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 158.7 (C=O), 148.1 (C), 145.9 (C), 138.2 (C), 137.6 (C), 133.5 (CH_{tio}), 132.0 (C), 131.0 (CH), 130.6 (CH), 129.6 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 123.4 (CH_{tio}), 110.0 (C), 18.9 (CH₃), 14.8 (CH₃). Las señales asignadas a dos C cuaternarios no fueron observadas, a pesar de las medidas llevadas a cabo empleando largos tiempos de acumulación.

HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H] $^+$ calc. C₂₃H₂₀NOS 358.1260, encontrado 358.1275.

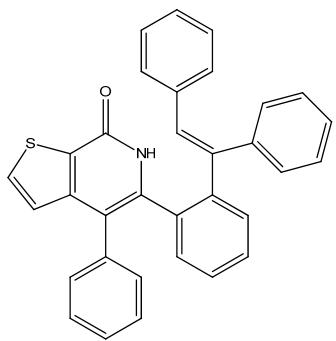
4.4.6. Síntesis de 5,6,12-trifenil-8*H*-tieno[3',2':4,5]pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ona (5e) y (*E*)-5-(2-(1,2-difenilvinil)fenil)-4-feniltieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-ona (3e)

Se hace reaccionar tiofeno-2-carboxamida **1** (127.2 mg, 1 mmol) con difenilacetileno **2e** (356.5 mg, 2 mmol) siguiendo las condiciones generales. Se obtiene una mezcla de los productos de di-inserción de tipo tienopiridinona (**3e**) y tienopiridoisoquinolinona (**5e**). Ambos productos se separan por cromatografía en columna de alúmina neutra (20 cm longitud, 1.5 cm diámetro interno) utilizando diclorometano y diclorometano/metanol (9:1) como eluyentes. La elución con diclorometano puro desarrolla una fracción de color amarillo intenso, cuya caracterización identifica el producto **5e**. Éste precisa de una segunda purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice, eluyendo con una mezcla de hexano/éter dietílico (3:7-1:1). Por evaporación de disoluciones de **5e** en acetato de etilo se obtienen cristales amarillos. Obtenidos: 104 mg, rendimiento: 22%.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.55 (d, 1H, H₂, ³J_{HH} = 5.3 Hz), 7.50 – 7.37 (m, 5H), 7.23 – 7.12 (m, 5H), 7.11 – 7.04 (m, 4H), 7.00 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, H₃, ³J_{HH} = 5.3 Hz), 6.84 (ddd, 1H, J = 8.5, 6.2, 2.3 Hz). ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 157.7 (C), 145.7 (C), 139.2 (C), 137.3 (C), 136.2 (C), 135.6 (C), 133.2 (CH_{tio}), 132.6 (C), 131.4 (CH), 131.1 (CH), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.1 (CH), 127.9 (CH), 127.5 (C), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 126.8 (CH), 126.3 (CH), 125.8 (CH), 125.2 (CH_{tio}), 115.5 (C).
HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₃₃H₂₂NOS 480.1417, encontrado 480.1412.

Una vez separado el producto **5e** se continúa la elución con una mezcla diclorometano/metanol (9:1). Esto desarrolla una fracción de color marrón, que demuestra ser el producto de doble inserción **3e**. También precisa una posterior purificación mediante cromatografía en columna con gel de sílice como soporte, eluyendo en primer lugar con una mezcla de hexano/acetato de etilo (1:1) y, finalmente, con acetato de etilo puro. Se obtiene el producto **3e** como un aceite marrón. Obtenidos: 91.1 mg, rendimiento: 19%.



¹H RMN (300 MHz, CDCl₃) δ = 8.39 (s, 1H, NH), 7.54 (d, 1H, CH_{tio}, ³J_{HH} = 5.3 Hz), 7.37 – 7.20 (m, 8H), 7.06 – 7.00 (m, 4H), 6.97 (d, 1H, CH_{tio}, ³J_{HH} = 5.3) 6.93 – 6.83 (m, 5H), 6.64 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.85 (s, 1H, HC=C). ¹³C{¹H} RMN (75 MHz, CDCl₃) δ = 145.4 (C), 141.3 (C), 139.6 (C), 138.1 (C), 136.7 (C), 135.7 (C), 133.3 (CH), 133.1 (C), 131.1 (CH), 130.8 (CH), 130.5 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.0 (CH), 127.9 (CH), 127.9 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 127.0 (CH), 124.8 (CH).
HRMS (ESI-TOF) m/z: [M + H]⁺ calc. C₃₃H₂₄NOS 482.1573, encontrado 482.1577.

5. CONCLUSIONES

- 1) Es posible llevar a cabo la síntesis de tieno[2,3-*c*]piridin-7(6*H*)-onas y de 5,6,12-trifenil-8*H*-tieno[3',2':4,5]pirido[2,1-*a*]isoquinolin-8-ona, productos de alto valor añadido por sus propiedades farmacológicas, a partir del acoplamiento oxidante entre tiofeno-2-carboxamida con alquinos internos, con rendimientos que oscilan entre moderados y excelentes.
- 2) La reacción tiene lugar mediante activación de enlaces C-H en condiciones catalíticas, ahorrando tiempo, energía y recursos. El catalizador es un complejo organometálico de rutenio, una alternativa notablemente más barata a los metales utilizados previamente (rodio y paladio).
- 3) La reacción presenta una notable economía atómica. La amida de partida es un precursor sencillo accesible comercialmente y no está funcionalizada ni protegida en el N de ninguna forma. La prefuncionalización no es necesaria pues se utilizan estrategias de activación C-H. Esta característica ahorra tediosos pasos previos de síntesis, simplificando el proceso.
- 4) El método es, hasta donde se ha ensayado, general en lo que respecta a la variación de alquinos ricos en densidad electrónica.
- 5) La regioselectividad del proceso es 100% en lo referente a la posición de funcionalización del enlace C-H en el sustrato, gracias al efecto director del grupo amida. Además, en el caso de alquinos asimétricos, también es 100% regioselectivo a la hora de producirse la inserción migratoria del alquino.
- 6) Por todo ello, la reacción aquí descrita es una excelente alternativa sintética a los métodos clásicos, que complementa e incluso mejora resultados previos: se accede a más sustratos, con rendimiento adecuado y en condiciones más ventajosas.

6. BIBLIOGRAFÍA

- 1 D. S. Dhanoa, O. Becker, S. Noiman, L. Wu, M. Lobera, P. Mohanty, Y. Marantz, B. Inbal, S. Shacham, D. Chen. US Patent 07407966, *Thienopyridinone compounds and methods of treatment* (2004).
- 2 a) J. W. Scott, B. J. W. van Denderen, S. B. Jorgensen, J. E. Honeyman, G. R. Steinberg, J. S. Oakhill, T. J. Iseli, A. Koay, P. R. Gooley, D. Stapleton, B. E. Kemp, *Chemistry&Biology* **2008**, 15, 1220; b) B. Cool, B. Zinker, W Chiou, L. Kifle, N. Cao, M. Perham, R. Dickinson, A. Adler, G. Gagne, R. Lyengar, G. Zhao, K. Marsh, P. Kym, P. Jung, H. S. Camp, E. Frevert, *Cell Metabolism* **2006**, 3, 403.
- 3 Y. Nakamura, Y. Matsuo, S. Hisada, F. Ahmed, R. Huntley, Z. Sajjadi-Hashemi, D. M. Jenkins, R. B. Kargbo, W. Cui, P. J. F. Gauuan, J. R. Walker, H. Decornez, M. Gurram. International Patent WO2011/123419 A1, *Tricyclic compounds and PBK Inhibitors containing the same* (2011).
- 4 K. Görlitzer, B. Gabriel, P. Frohberg, I. Wobst, G. Drutkowski, J. Wiesner, H. Jomaa, *Pharmazie* **2004**, 59, 439.
- 5 a) V. A. Glushkov, Y. V. Shklyav, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2001**, 37, 663; b) I. Nakamura, Y. Yamamoto, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 2127; c) J. M. Barker, *Adv. Heterocycl. Chem.* **1977**, 21, 65; d) V. P. Litvinov, V. V. Dotsenko, S. G. Krivokolysko, *Adv. Heterocycl. Chem.* **2007**, 93, 117.
- 6 a) M.-S. Chern, W.-R. Li, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 8323; b) L. Zhao, Y. Zhang, C. Dai, T. Guzi, D. Wiswell W. Seghezzi, D. Parry, T. Fischmann, M. A. Siddiqui, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 7216; c) B. V Lichitsky, A. N. Komogortsev, A. A. Dudinov, and M. M. Krayushkin, *Russ. Chem. Bull.* **2008**, 57, 2175; d) M. J. R. P. Queiroz, A. S. Abreu, R. C Calhelha, M. S. D. Carvalho, P. M. T. Ferreira, *Tetrahedron* **2008**, 64, 5139; e) P. Song, P. Peng, M. Han, X. Cao, X. Ma, T. Liu, Y. Zhou, Y. Hua, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 4882. f) P. Huang, R. Zhang, Y. Liang, and D. Dong, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, 10, 1639.
- 7 L. Cuesta, E. P. Urriolabeitia, Coordination-directed metallation strategy for C-H functionalization. Capítulo 8 del libro *C-H and C-X Bond Functionalization, Transition Metal Mediation*. Editor: Xavi Ribas. *RSC Catalysis Series* (2013), 11, 262-309. Publicado por: Royal Society of Chemistry.
- 8 a) S. Lu, Y. Lin, H. Zhong, K. Zhao, J. Huang, *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2001; b) H. Zhong, D. Yang, S. Wang, J. Huang, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 3236.
- 9 a) N. Guimond, S. I. Gorelesky, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 6449; b) X. Xu, Y. Liu, C.-M. Park, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 9372; c) T. K. Hyster, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10565; d) G. Song, X. Gong, X. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 7583; e) S.

Mochida, N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.* **2010**; f) G. Song, D. Chen, C.-L. Pan, R. H. Crabtree, X. Li, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7487.

10 Fuente de información: Pressure Chemical (<http://www.presschem.com/catalysts.asp>). Para Pd(OAc)₂, con un contenido en metal del 47%, el coste es de 30.9\$/g para una compra de 100 g. Para RhCl₃, con un contenido en metal del 40%, el coste es de 32\$/g para una compra de 100 g. En comparación, para RuCl₃, con un contenido en metal del 40%, el coste es de 4.6\$/g para una compra de 100 g.

11 a) F. Yang, L. Ackermann, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12070; b) M. Deponti, S. I. Kozhushkov, D. S. Yufitb, L. Ackermann, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 142; c) B. Li, H. Feng, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 12573; d) L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6379; e) L. Ackermann, S. Fenner, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548; f) L. Ackermann, A. V. Lygin, N. Hofmann, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3278; g) B. Li, H. Feng, N. Wang, J. Ma, H. Song, S. Xu, B. Wang, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12873.

12 M. C. Reddy, R. Manikandan, M. Jegannmohan, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6060.

13 P. Villuendas, E. P. Urriolabeitia, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5254.

14 S. Ruiz, P. Villuendas, M. A. Ortuño, A. Lledós, E. P. Urriolabeitia, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8626.

15 E. Pretsch, P. Bühlmann, C. Affolter, A. Herrera, R. Martínez, *Determinación estructural de compuestos orgánicos*, Editorial Springer Verlag Ibérica, Barcelona **2001**. Página 186 (³J_{HH}). Página 297 (IR amidas).

16 P. Villuendas, E. P. Urriolabeitia, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3178.

17 T. Steiner, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 48.

18 I. Jarak, M. Kralj, L. Suman, G. Pavlovic, J. Dogan, I. Piantanida, M. Zinic, K. Pavelic, G. Karminski-Zamola, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2346.

19 F. H. Allen, O. Kennard, D. G. Watson, L. Brammer, A. G. Orpen, R. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1987**, S1-S19.

20 *CrysAlis RED*, Version 1.71.27p8; Oxford Diffraction Ltd.: Oxford, UK, **2005**.

21 G. M. Sheldrick, *SADABS: Empirical Absortion Correction Program*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, **1996**.

22 G. M. Sheldrick, *SHELXS-86. Acta Crystallogr., Sect. A* **1990**, *A46*, 467.

23 G. M. Sheldrick, *SHELXL-97 FORTRAN Program for the Refinement of Crystal Structures from Diffraction Data*; University of Göttingen: Göttingen, Germany, **1997**.

24 M. A. Bennett, A. K. Smith, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1974**, 233.