



UNIVERSIDADE DA CORUÑA
FACULTADE DE CIENCIAS

Grao en Química

Memoria do Traballo de Fin de Grao

Reaccións de formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por metais de transición. Síntese dunha tetrahidroisoquinolina.

Reacciones de formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por metales de transición. Síntesis de una tetrahidroisoquinolina.

Transition metal-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions. Synthesis of a tetrahydroisoquinoline.

Directores: Ricardo Riveiros Santiago
Luis A. Sarandeses da Costa

Martín Freire Pazos

Curso: 2016/2017 – Convocatoria: Xuño.

Quero agradecer especialmente este traballo ós Profesores Luis A. Sarandeses da Costa e Ricardo Riveiros Santiago por permitirme colaborar co seu grupo de investigación e orientarme en todo momento mentres titorizaban o meu traballo.

Darlle as grazas ós profesores José Pérez Sestelo e Montserrat Martínez Cebeira pola axuda ofrecida en todo momento.

Agradecer tamén ós compañeiros do grupo de investigación (Lorena, Ramón, Lucía e Andrea) pola súa acollida dende o primeiro momento, así como especialmente a José María Gil-Negrete tanto a súa axuda dende o primeiro momento como por amosarme a entrar na dinámica de traballo do laboratorio.

Agradecer ó Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2015-68369-P) e a Xunta de Galicia (GRC2014/042) pola financiación deste traballo.

Dar grazas ós compañeiros do grao polos bos momentos e a empatía nos mais duros.

Ós descansos das 18:00, a quen se desesperou coas cousas e quen relaxou a tensión acumulada, grazas por deixarme tomar o aire.

Á miña familia e á súa paciencia, grazas.

Abreviaturas e acrónimos

Å	Angstrom	m/z	relación masa carga
acac	acetilacetato	p.f.	punto de fusión
BQ	benzoquinona	ppm	partes por millón
cat.	catalítico	PPFA	<i>N,N</i> -dimetil-1-(2-difenilfosfino)ferroceniletamina
ccf	cromatografía en capa fina	RMN	resonancia magnética nuclear
δ	desplazamiento químico	s	singlete.
d	dobrete	sa	singlete ancho
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano	t	triplete (RMN)
dd	dobre doblete	t.a.	temperatura ambiente
2,3-DCB	2,3-diclorobutano	td	triple doblete
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida	TFSA	ácido trifluorometilsulfónico
DMAP	4-dimetilaminopiridina	THF	tetrahidrofurano
DMSO	dimetilsulfóxido	TPTA	tri(<i>p</i> -tolil)amina
dppen	<i>cis</i> -1,2-bis(difenilfosfino)etileno		
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)propano		
dt	dobre triplete		
ee	exceso enantiomérico		
EM	espectrometría de masas		
EMAR	espectroscopía de masas de alta resolución		
eq.	equivalente		
ESI	ionización por electrospray		
<i>J</i>	constante de acoplamiento		
m	multiplete		

ÍNDICE

1. Resumo.....	1
2. Introducción.....	3
2.1. Reaccións con indio(0).	3
2.2. Reaccións con indio(I).	3
2.3. Reaccións con indio(III).	3
2.3.1. Sales de indio(III).	4
2.3.2. Organometálicos de indio(III).	4
2.4. Reaccións de funcionalización C-H.....	11
2.4.1. A activación C-H.....	11
2.4.2. Funcionalización C-H.	12
2.5. Importancia das tetrahidroisoquinolinas.	19
3. Obxectivos.....	24
4. Discusión de resultados.	25
4.1. Estudio de reaccións de activación C-H con R ₃ In.	25
4.1.1. Síntese do substrato de partida.	25
4.1.2. Reaccións de activación C-H catalizadas por ferro.	26
4.1.3. Reaccións de activación C-H catalizadas por cobalto.	28
4.1.4. Reaccións de activación C-H catalizadas por cobre.	29
4.2. Síntese de 5-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de bencilo.....	30
5. Parte experimental.	37
5.1. Parte xeral.	37
5.2. Método xeral de preparación dos R ₃ In.	39
5.3. <i>N</i> -(quinolin-8-il)benzamida.	40

5.4. Método xeral da reacción de funcionalización C-H con R ₃ In baixo catálise de ferro.....	42
5.5. Método xeral da reacción de funcionalización C-H con R ₃ In baixo catálise de cobalto.....	43
5.6. Método xeral da reacción de funcionalización C-H con R ₃ In baixo catálise de cobre.	44
5.7. (<i>E</i>)-1-cloro-2-(2-nitrovinil)benceno.	45
5.8. 2-(2-clorofenil)etan-1-amina.....	47
5.9. 2-clorofenetilcarbamato de metilo.	49
5.10. 5-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina-1(2 <i>H</i>)-ona.....	51
5.11. 5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.	53
5.12. 5-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1 <i>H</i>)-carboxilato de bencilo.	55
6. Conclusións.....	57

1. Resumo

Resumo

Reaccións de formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por metais de transición. Síntese dunha tetrahydroisoquinolina.

Este traballo de fin de grao encádrase dentro da liña xeral de investigación do noso grupo, de pescuda de novas aplicacións dos organometálicos de indio(III) (R_3In) en síntese. Dentro deste obxectivo xeral, este TFG divídese en dúas partes:

- (1) Na primeira parte estúdase a reactividade dos R_3In en reaccións de funcionalización C-H baixo catálise de metais de transición (Fe, Co e Cu).
- (2) Na segunda parte deste traballo preténdese afondar na reactividade dos R_3In en reaccións non catalizadas por metais de transición. Con este fin, sintetizouse una tetrahydroisoquinolina cun grupo desactivante na posición C-5, mediante unha ruta sintética en 6 etapas. Dita tetrahydroisoquinolina será empregada como substrato nun estudo sistemático de reactividade con R_3In .

Reacciones de formación de enlaces carbono-carbono catalizadas por metales de transición. Síntesis de una tetrahydroisoquinolina.

Este trabajo de fin de grado se encuadra dentro de la línea general de investigación de nuestro grupo, de la búsqueda de nuevas aplicaciones de los organometálicos de indio(III) (R_3In) en síntesis. Dentro de este objetivo general, este TFG se divide en dos partes:

- (1) En la primera parte se estudia la reactividad de los R_3In en reacciones de funcionalización C-H bajo catálisis de metales de transición (Fe, Co y Cu).
- (2) En la segunda parte de este trabajo se pretende profundizar en la reactividad de los R_3In en reacciones no catalizadas por metales de transición. Para ello se sintetizó una tetrahydroisoquinolina con un grupo desactivante en la posición C-5, mediante una ruta sintética en 6 etapas. Dicha tetrahydroisoquinolina será utilizada como substrato en un estudio sistemático de reactividad con R_3In .

Resumo

Transition metal-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions. Synthesis of a tetrahydroisoquinoline.

This degree dissertation is focused on the main investigation line of our research group: the search for new synthetic applications of indium(III) organometallics (R_3In). Based on this main aim, this work was divided in two parts:

- (1) In the first part of this work, the reactivity of R_3In in C-H functionalization reactions catalyzed by transition metal complexes (Fe, Co & Cu) was studied.
- (2) In the second part of this work, we tried to get further in the reactivity of R_3In in non transition metal-catalyzed reactions. Thus a tetrahydroisoquinoline with an electron withdrawing group at C-5 position, was synthesized following a 6 steps synthetic route. This tetrahydroisoquinoline will be further used as a starting material on a systematic study of reactivity with R_3In .

2. Introducción

Introdución

2. Introdución.

O indio comezou a empregarse en síntese orgánica nos anos vinte do século XX, porén non cobrou unha grande importancia até os anos oitenta. Este elemento posúe aplicacións sintéticas nos seus 3 estados de oxidación, tanto como In(0), In(I) e In(III).

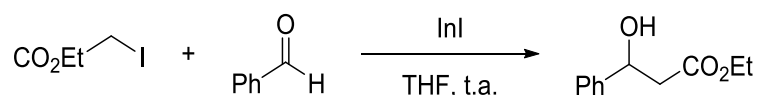
2.1. Reaccións con indio(0).

O indio metálico constitúe un bo reactivo en reaccións de formación de enlaces C-C en presenza de grupos funcionais osixenados ou nitroxenados. Butsugan empregou indio metal para levar a cabo reaccións de alilación, por reacción dun haloxenúro alílico con aldehidos e cetonas.¹



2.2. Reaccións con indio(I).

A química do indio(I) é menos habitual en comparación coa do indio(0) e o indio(III), xa que o indio(I) tende a oxidarse a In(III). Así, por exemplo, pódense levar a cabo reaccións de tipo Reformatsky entre un α -haloéster e un composto carbonílico con InI, para dar un β -hidroxiéster.²



2.3. Reaccións con indio(III).

As especies de indio(III) poden actuar en síntese en forma de sales, que normalmente actúan como ácidos de Lewis ou ben como organometálicos de indio(III) (R₃In).

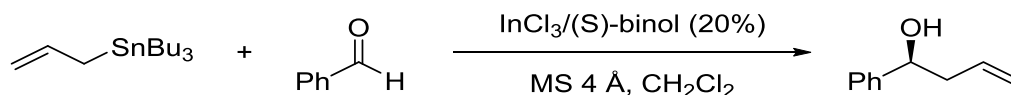
¹ Araki, S.; Ito, H.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1831–1833.

² Araki, S.; Ito, H.; Katsumura, N.; Butsugan, Y. *J. Organomet. Chem.* **1989**, *869*, 291–296.

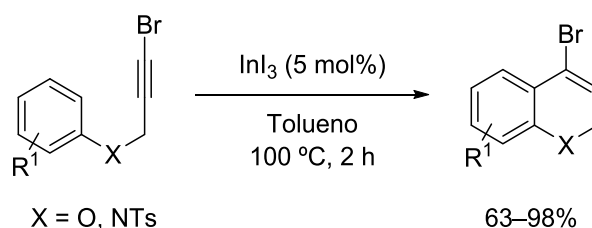
Introdución

2.3.1. Sales indio(III).

As sales de indio(III) poden intervir en reaccións de alilación catalizando a adición dun estannato alílico a un composto carbonílico.³

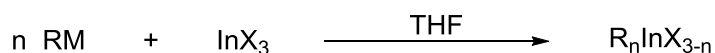


Mais recentemente, no noso grupo de investigación, descubriuse que as sales de In(III) interveñen catalizando reaccións de hidroarilación intramolecular de ésteres e aminas bromoproparxílicas para dar cromenos e dihidroisoquinolinas substituídas na posición C-4.⁴



2.3.2. Organometálicos de indio(III).

O noso grupo de investigación é pioneiro no desenvolvemento de novos métodos de síntese empregando R_3In , baixo catálise de metais de transición.⁵ Os R_3In pódense preparar a partir da reacción dun composto organometálico de Li ou Mg con $InCl_3$ en disolución.⁶



³ Teo, Y.; Tan, K.; Loh, T.-P. *Chem. Commun.* **2005**, 1318–1320.

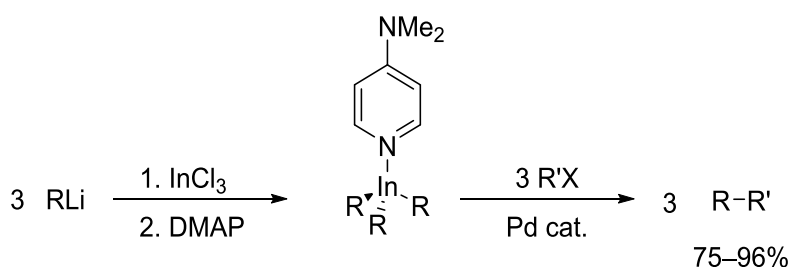
⁴ (a) Alonso-Marañón, L.; Martínez, M. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 379–387. (b) Alonso-Marañón, L.; Martínez, M. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses L. A. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 500–505.

⁵ Shen, Z.; Wang, S.; Chok, Y.; Xu, Y.; Loh, T.-P. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 271–401.

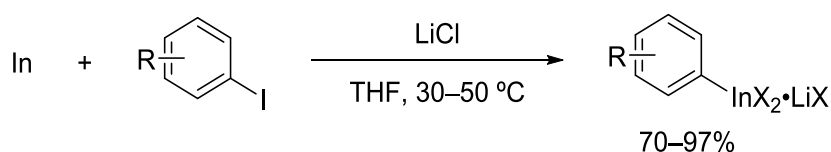
⁶ (a) Clark, H. C.; Pickard, A. L. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *8*, 427–434. (b) Hoffmann, K.; Weiss, E. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *37*, 1–8.

Introdución

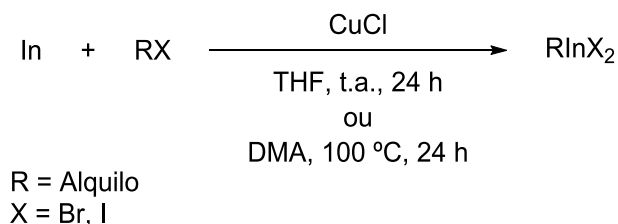
Os R_3In soen empregarse en disolución inmediatamente despois da súa preparación. Alternativamente, no noso grupo de investigación, logrouse illar e cristalizar os R_3In complexados con 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como ligando doador de electróns. Deste modo os R_3In sólidos pódense gardar a temperatura ambiente e empregarse en reaccións de acoplamento cruzado baixo catálise de paladio.⁷



A baixa selectividade dos magnesianos ou os organolíticos fai necesario atopar outras metodoloxías alternativas para preparar os compostos organoíndicos. Os R_3In arílicos, heteroarílicos ou bencílicos pódense preparar por reacción dos correspondentes ioduros arílicos, heteroarílicos ou bencílicos con indio metálico.⁸



Outro método para a preparación de R_3In e mediante a reacción de ioduros e bromuros alquílicos e indio(0) activado por sales de cobre.⁹



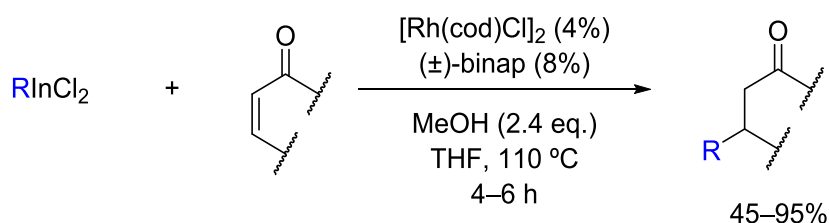
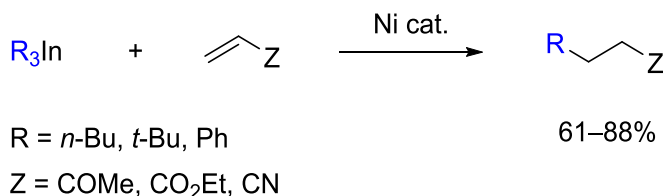
⁷ Pérez Sestelo, J.; Gil-Negrete, J. M.; Sarandeses, L. A. *Synthesis of solid triorganoindium reagents and their reactivity in cross-coupling reactions; Presentado na XXVI Reunión Bional de Química Orgánica*; Huelva, España, 2016.

⁸ (a) Chen, Y.-H.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7648–7651. (b) Papoian, V.; Minehan, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7376–7379. (c) Chupak, L. S.; Wolkowski, J. P.; Chantigny, Y. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1388–1390. (d) Chen, Y.-H.; Sun, M.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2236–2239.

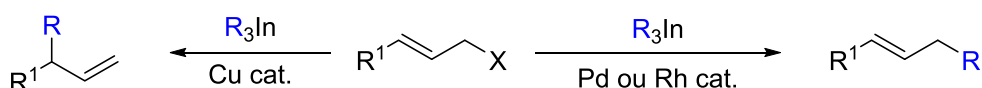
⁹ Shen, Z.; Goh, K.; Yang, Y.; Lai, Y.; Wong, C. H.; Cheong, H.; Loh, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 511.

Introdución

A primeira aplicación sintética dos R_3In baixo catálise de metais de transición foi en reaccións de adición conxugada con cetonas, ésteres e nitrilos α,β insaturados baixo catálise de níquel.¹⁰ Posteriormente descubriríase que os R_3In tamén participan en reaccións de adición conxugada baixo catálise de rodio.¹¹



Mais tarde descubriríase a implicación dos R_3In en reaccións de substitución alílica con haloxenuros e ésteres alílicos. Nestas reaccións observouse unha modulación da rexioselectividade da substitución dependendo do catalizador empregado. Cando se emprega catálise de cobre obtense o produto de substitución na posición γ , mentres que cando se emprega catalizador de paladio ou rodio obtense o produto substituído na posición α .¹²



R = Ar, alquilo, alquenilo
X = Cl, Br, OAc, OBoc, OPO(OEt)₂

A aplicación mais importante dos R_3In é a reacción de acoplamento cruzado. Nestas reaccións os R_3In reaccionan con haloxenuros e pseudohaloxenuros orgánicos baixo

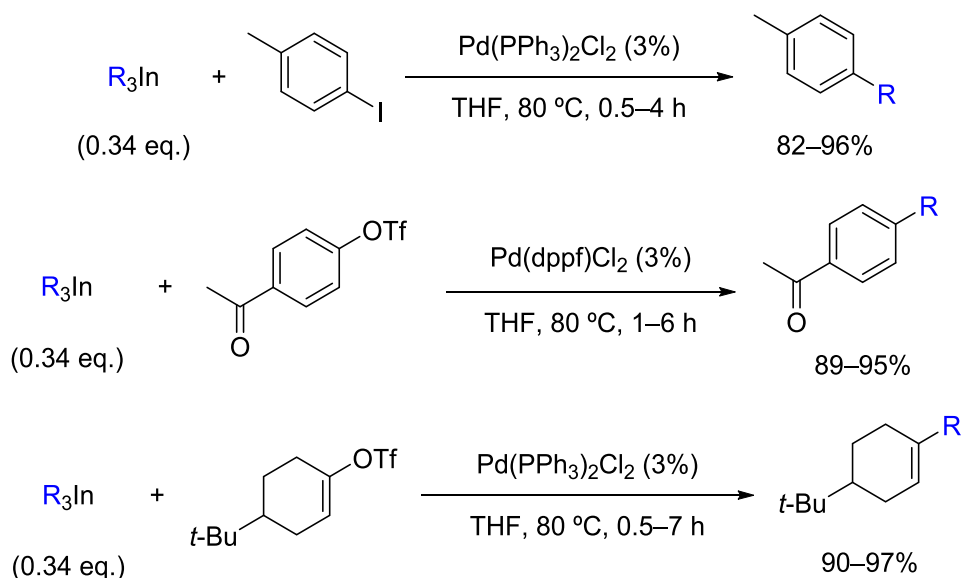
¹⁰ Pérez, I.; Pérez Sestelo, J.; Maestro, M. A.; Mouriño, A.; Sarandeses, L. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 10074–10076.

¹¹ Tato, R.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1606–1611.

¹² (a) Con Cu: Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2518–2520. (b) Con Pd: Rodríguez, D.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L.A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8136–8139. (c) Con Rh: Riveiros, R.; Tato, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 3018–3023.

Introdución

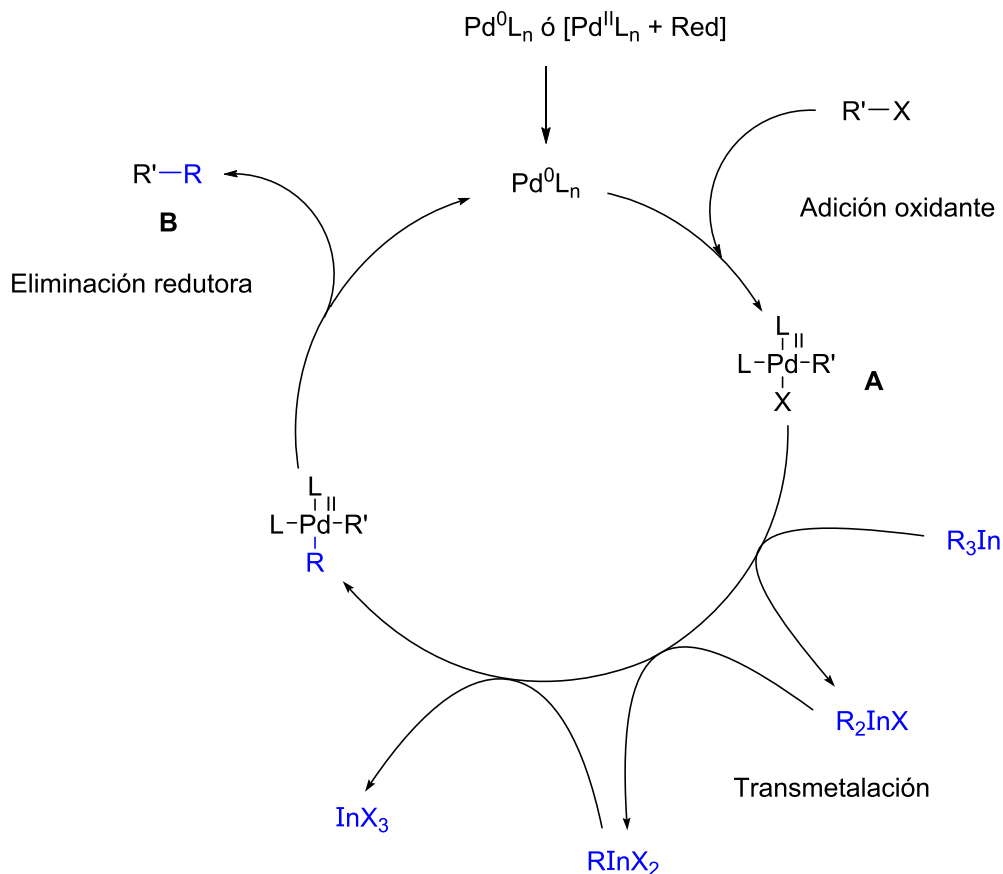
catálise de paladio ou níquel. Nestas reaccións os R_3In son capaces de transferir ó electrófilo os 3 grupos R unidos ó metal, propiedade moi atractiva dende o punto de vista da economía atómica. Estes compostos, ademais, posúen unha elevada versatilidade en síntese xa que o substituínte R pode posuír naturezas moi diversas (sp^3 , sp^2 , sp).¹³



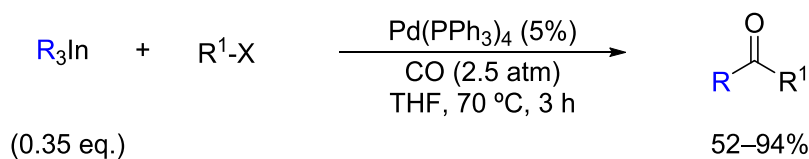
O mecanismo da reacción de acoplamento cruzado comeza coa adición oxidante do complexo de Pd(0) ó $R'-X$, obténdose así un complexo de Pd(II) (**A**). Tras isto prodúcese unha transmetalación do organometálico de indio(III) co complexo de Pd(II), seguido dunha eliminación redutora para dar o produto de acoplamento (**B**) e recuperándose a especie catalítica. A transmisión dos tres grupos R do organometálico ó electrófilo pódese explicar pola participación das especies R_3In , R_2InX e $RInX_2$ no paso da transmetalación.

¹³ (a) Pérez, I., Pérez Sestelo, J., Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1267–1269. (b) Pérez I.; Pérez Sestelo J.; Sarandeses L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4155–4160.

Introducción



Os R_3In tamén participan en reaccións de acoplamento cruzado carbonilante. A reacción dun R_3In cun haluro de alquilo, alilo ou alquinilo en presenza dun catalizador de paladio, en atmósfera de CO permite obter cetonas cun bo rendemento.¹⁴

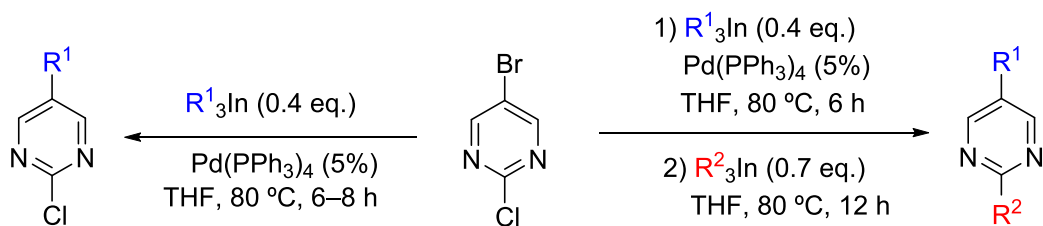


As reaccións de acoplamento cruzado con R_3In tamén é posible levalas a cabo con substratos heteroaromáticos tales como 2,5-dihalopirimidinas de forma quimioselectiva para formar 2-cloropirimidinas-5-substituídas ou de forma secuencial para dar lugar a pirimidinas-2,5-disubstituídas asimétricas, por adición sucesiva de dous R_3In distintos nun mesmo matraz de reacción.¹⁵

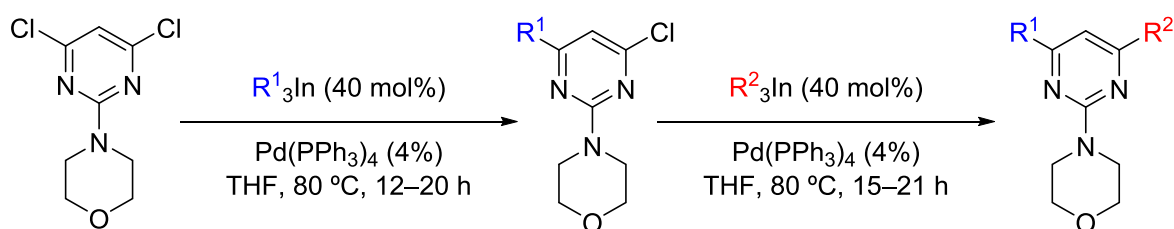
¹⁴ Pena, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Synthesis* **2003**, 5, 780–784.

¹⁵ Mosquera, A.; Riveiros, R.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3745–3748.

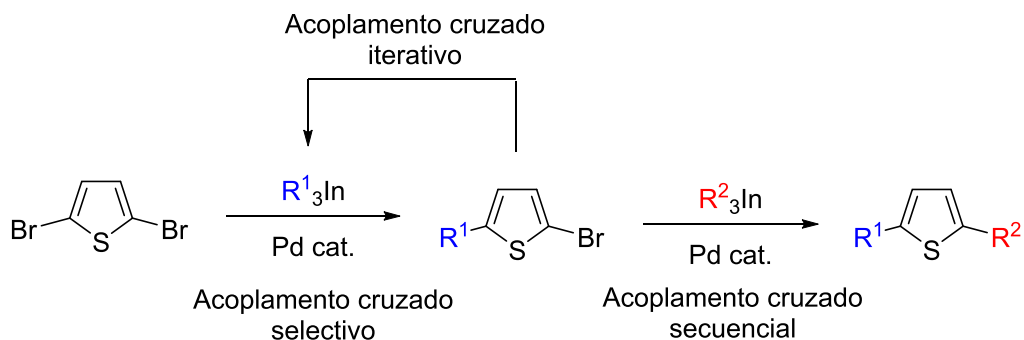
Introdución



Máis recentemente, téñense levado a cabo reaccións de acoplamento cruzado selectivo e secuencial sobre 4,6-dicloro-2-(4-morfolin)pirimidinas, empregando R_3In baixo catálise de Pd. Esta metodoloxía aplicouse na síntese de distintos compostos como 2,4,6-pirimidinas-trisubstituídas.¹⁶



As reaccións de acoplamento cruzado de R_3In se poden levar a cabo de forma iterativa sobre 2,5-dibromotiofenos ou 3,5-dibromo-2-metiltiofenos, dando unha síntese asimétrica de tiofenos 2,5-disubstituídos e 3,5-disubstituídos.¹⁷



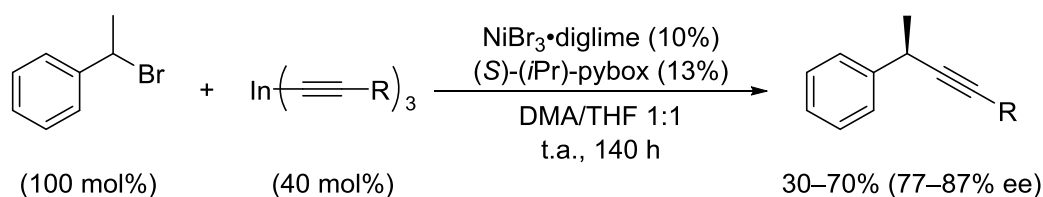
Os R_3In tamén interveñen en reaccións de acoplamento cruzado de forma enantioselectiva en presenza de ligandos quirais. O Dr. Jorge Caeiro realizou

¹⁶ (a) Martínez, M. M.; Pérez-Caaveiro, C.; Peña-López, M.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 9045–9051.

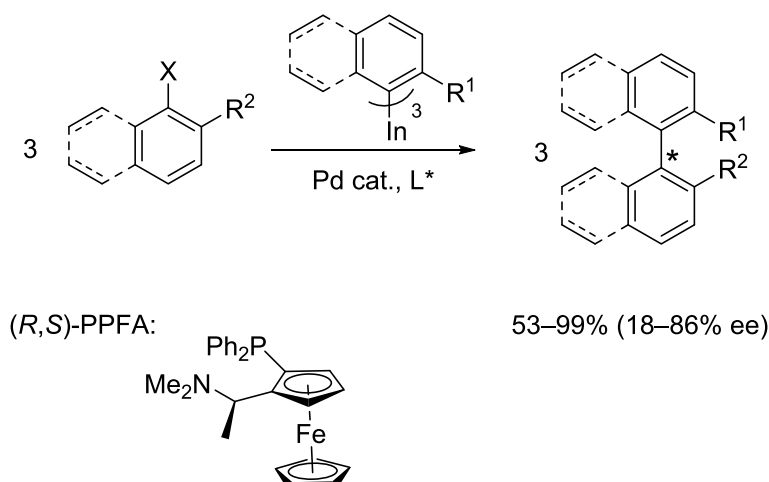
¹⁷ (a) Martínez, M. M.; Peña-López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3892–3898. (b) Mosquera, A.; Fernández, M. I.; Canle López, M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 14524–14530.

Introdución

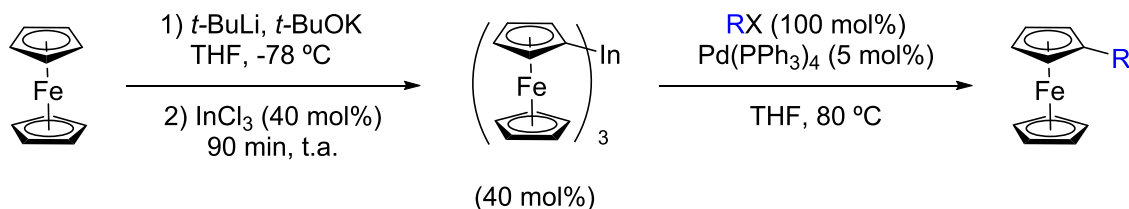
reaccións de acoplamento cruzado con elevada enantioselectividade, a partir de R_3In alquínílicos e bromuros bencílicos secundarios racémicos baixo catálise de Ni.¹⁸



Os R_3In permiten tamén levar a cabo síntesis de binaftalenos con quiralidade axial mediante reaccións de acoplamento cruzado enantioselectivas. baixo catálise de Pd en presenza dun ligando quiral (*R,S*)-PPFA.¹⁹



Recentemente no noso grupo de investigación preparáronse especies de ferrocenilindio(III) a partir de ferrocenos. Estes R_3In son capaces de reaccionar con electrófilos en reaccións de acoplamento cruzado baixo catálise de Pd.²⁰



¹⁸ Caeiro, J.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 741–746.

¹⁹ Mosquera, A.; Pena, M. A.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2555–2562.

²⁰ Mato, M.; Pérez-Caaveiro, C.; Sarandeses, L. A.; Pérez Sestelo, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1388–1393.

Introdución

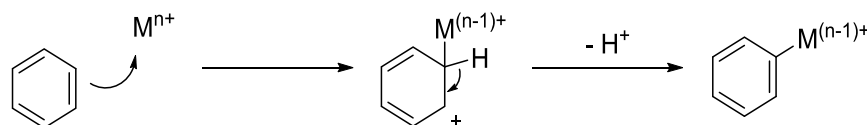
2.4. Reaccións de funcionalización C-H.

2.4.1. A activación C-H.^{21,22}

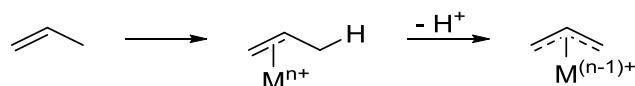
A posibilidade da formación de enlaces C-C mediante á activación de enlaces C-H supón un inmenso abanico de posibilidades na química sintética, é por este motivo polo cal resulta un obxecto de estudo atractivo. O interese despertado nos últimos anos reside na posibilidade de converter un grupo aparentemente inerte e inútil en síntese como é un enlace C-H nun grupo funcionalizable con opcións de utilización para a “construción” de moléculas. Nestas reaccións o enlace C-H rómpese formándose un enlace C-M funcionalizado.

Este tipo de activacións poden dividirse en tres categorías xerais:

- (a) Activación de enlaces C-H de arenos, heteroarenos e alquenos, onde a formación do enlace C-M pode verse como unha reacción de substitución electrófila.



- (b) A funcionalización do enlace C-H en posición alílica por medio da coordinación do alqueno ó metal (complexo η^2) seguido dunha adición oxidante ó enlace para formar un complexo η^3 .

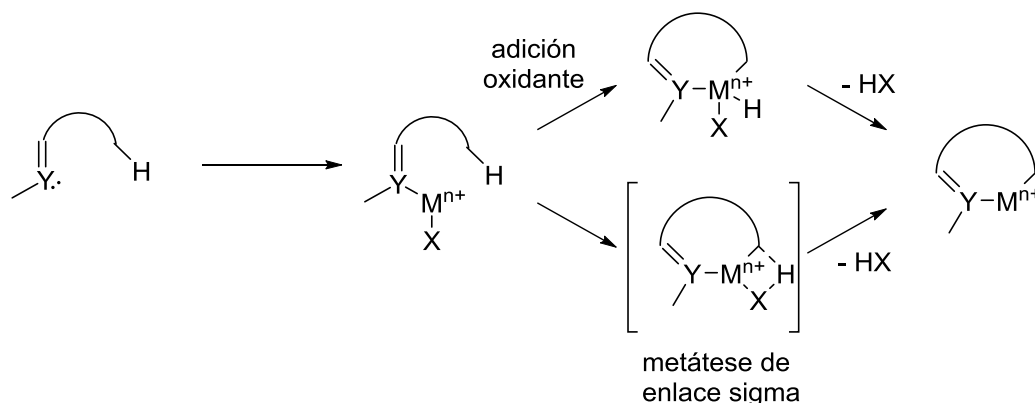


- (c) Activación de enlaces C-H en posicións non funcionalizadas, nas que o centro metálico coordínase cun grupo funcional (habitualmente que conteña N ou O) e diríxese a un enlace C-H cercano, onde a formación do enlace C-M fórmase mediante unha adición oxidante seguida dunha eliminación reductora ou mediante unha metátesis de enlace σ .

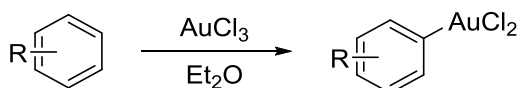
²¹ Evans, P. A. *Stereoselective synthesis*; Thieme: Stuttgart, 2011; Vol. 3.p.513

²² Bates, R. *Organic Synthesis Using Transition Metals*, 2nd ed.; Wiley: Chichester, 2012.

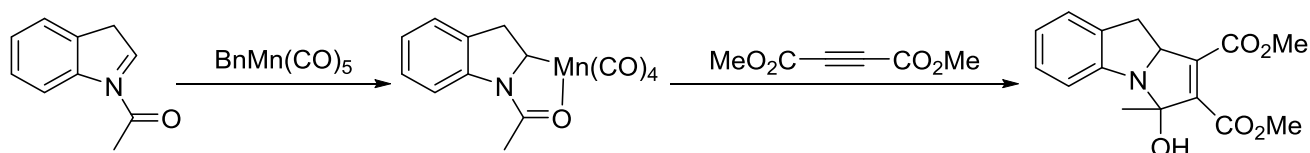
Introdución



O primeiro exemplo de reaccións de tipo activación C-H foi descrito en 1931 por Kharasch, quen empregou AuCl₃ para activar un enlace C-H, demostrando a capacidade dos metais de transición para realizar este tipo de activacións.²³



Os grupos directores que se amosan neste último mecanismo descrito, en substratos aromáticos, son capaces de coordinar o complexo metálico, podendo dirixir a adición oxidante a un enlace C-H *orto*.

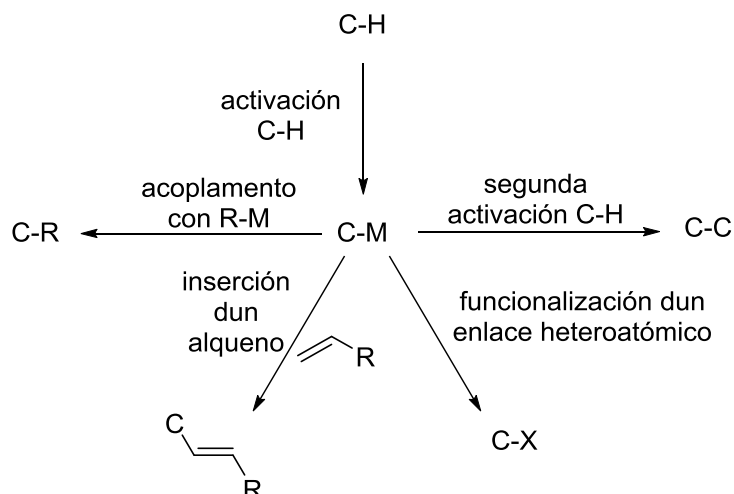


2.4.2. Funcionalización C-H.

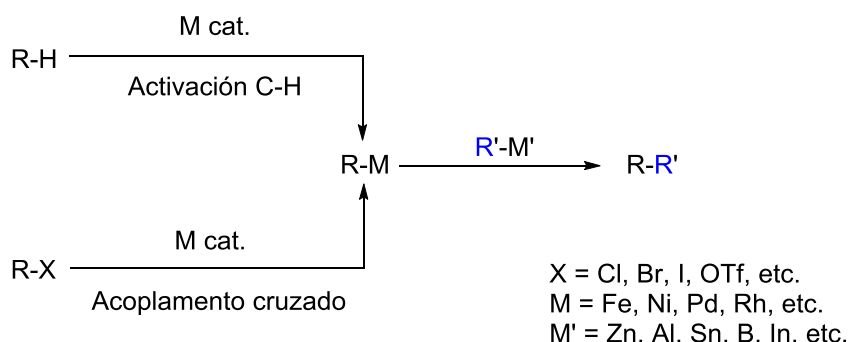
A activación dun enlace C-H, seguida da transformación do enlace C-M formado nun enlace C-C ou C-Het denomínase funcionalización C-H. Esta transformación pode darse por reaccións de tipo acoplamento cruzado cun nucleófilo (R-M), por inserción nun alqueno, ou mediante unha segunda activación C-H noutra molécula.²²

²³ Kharasch, M. S.; Isbell, H. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053–3059.

Introducción



Estas reacciones suponen unha vantaxe fronte a outras como as de acoplamento cruzado xa que non precisan substratos haloxenados, existindo o enlace C-H na meirande parte dos compostos orgánicos. Os substratos de partida necesarios resultan, por tanto, mais baratos e menos contaminantes.

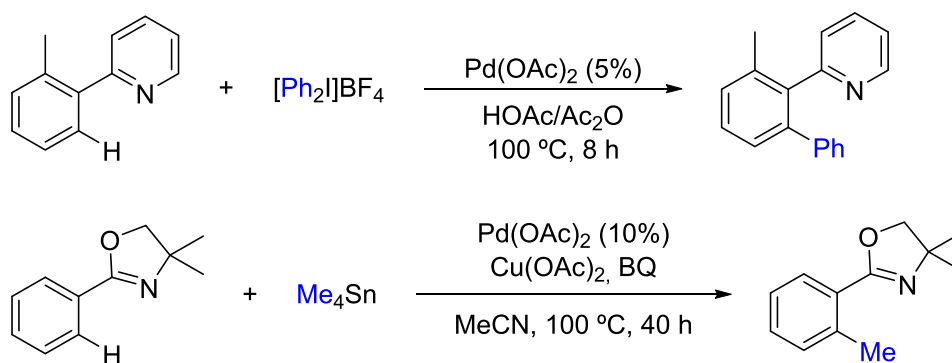


Os primeiros exemplos de arilacións de 2-arilpiridinas baixo catálise de paladio serían descritos en 2005 pola Prof.^a Sanford, quen empregou sales de ariliodonio como axente arilante. Deste modo, logrouse a a formación rexioselectiva dos produtos de substitución en *orto*.²⁴ Na derradeira década cobrou unha grande importancia a funcionalización de enlaces C-H mediante o emprego de diversos organometálicos, baixo catálise de Pd, Pt e Rh. O Prof. Yu, describiu a alquilación de enlaces C-H arílicos de 2-aril-1,3-oxazolininas con estannanos empregando Pd como catalizador.²⁵

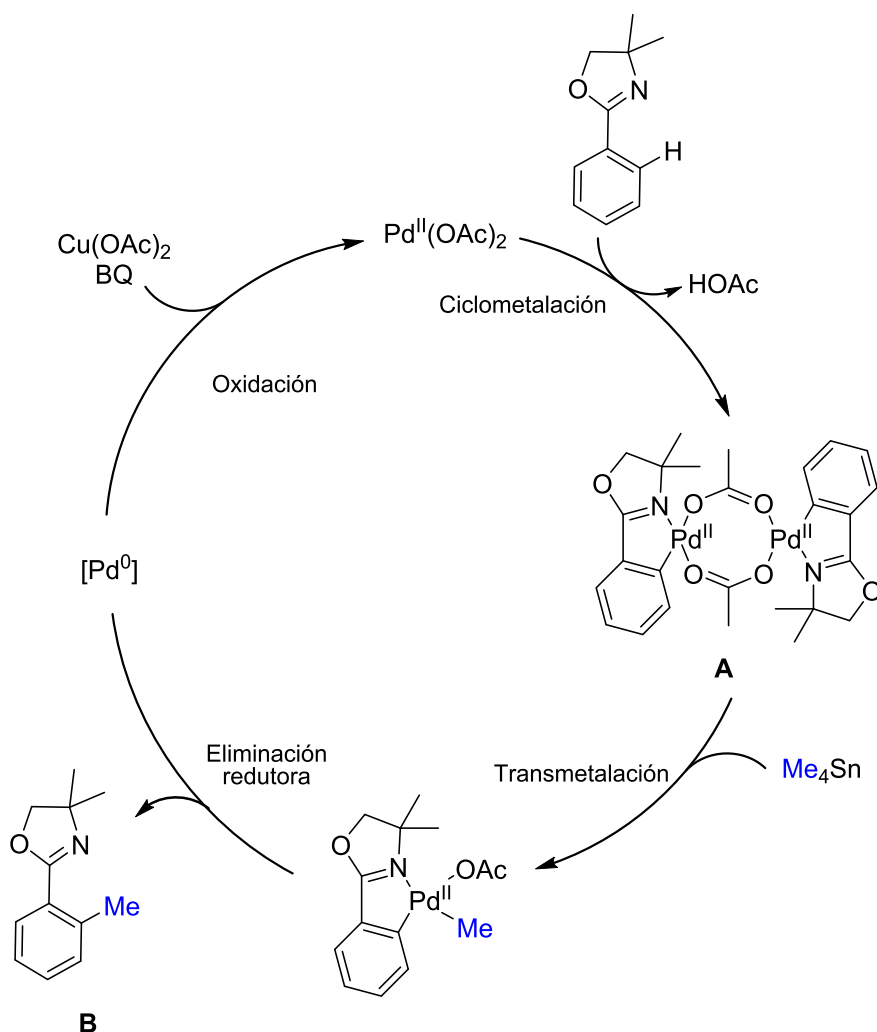
²⁴ Kalyani, D.; Deprez, N. R.; Desai, L. V.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330–7331.

²⁵ Che, X.; Li, J.; Hao, X.; Goodhue, C. E.; Yu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78–79.

Introducción

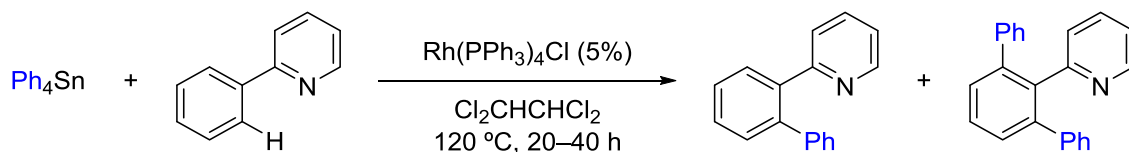


O mecanismo proposto nestas reaccións consiste primeiro na coordinación do complexo de Pd(II) coa oxazolina, cunha posterior activación do enlace C-H en *orto*. Deste xeito xerárase un metalociclo de Pd(II) (**A**). Posteriormente produciríase unha transmetalación co Me_4Sn e unha eliminación redutora que darían o produto de acoplamento (**B**) e unha especie de Pd(0) que sería rexenerada pola benzoquinona (BQ) e as sales de Cu.

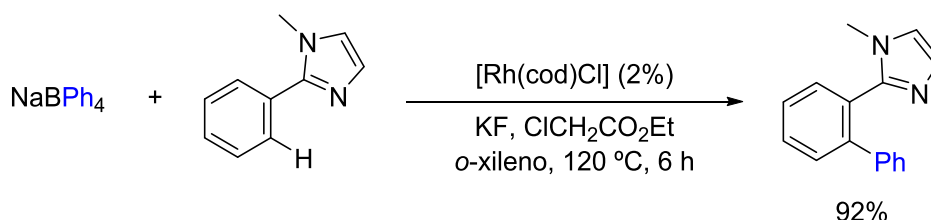


Introdución

A funcionalización de enlaces C-H con compostos organometálicos tamén se levou a cabo mediante catálise de metais de transición distintos ó Pd, como é o caso da *orto*-arilación de arenos con tetraarilestannatos baixo catálise de Rh.²⁶



Este tipo de reaccións baixo catálise de Rh leváronse a cabo tamén con outros nucleófilos como compostos de boro. En estas reaccións obsérvanse que os mellores rendementos se dan cando se empregan disolventes haloxenados que aceptan hidróxenos, activando o catalizador.²⁷

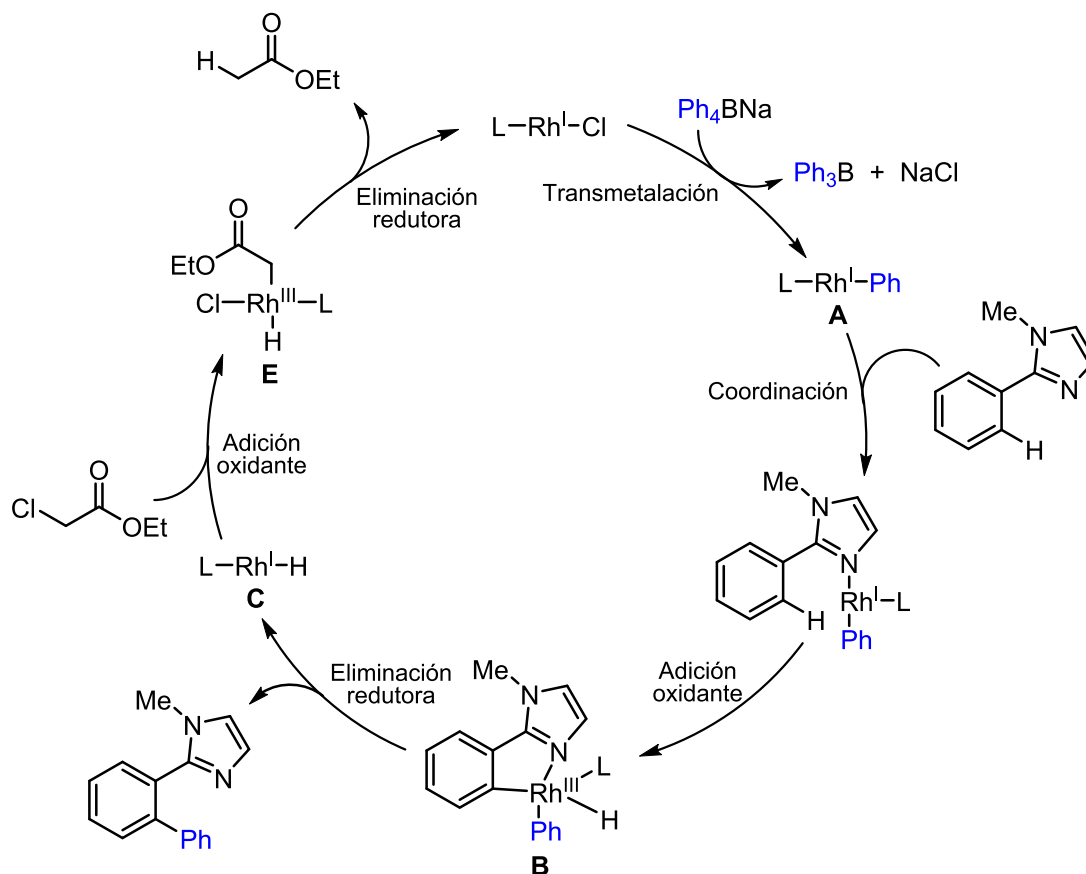


O mecanismo proposto para esta reacción transcorre vía transmetalación dende o composto de boro ó rodio, deste modo xérase unha especie de arilrodio(I) (**A**). Esta especie coordínase co átomo de N do grupo director do anel de imidazol. Tras isto prodúcese unha activación do enlace C-H na posición *orto* por medio dunha adición oxidante, deste modo fórmase un metalociclo de Rh(III) (**B**). Posteriormente prodúcese unha eliminación redutora na que se libera o produto de acoplamento cruzado mais un hidruro de Rh(I) (**C**). Sobre **C** actúa o disolvente clorado que encárgase de rexenerar o catalizador.

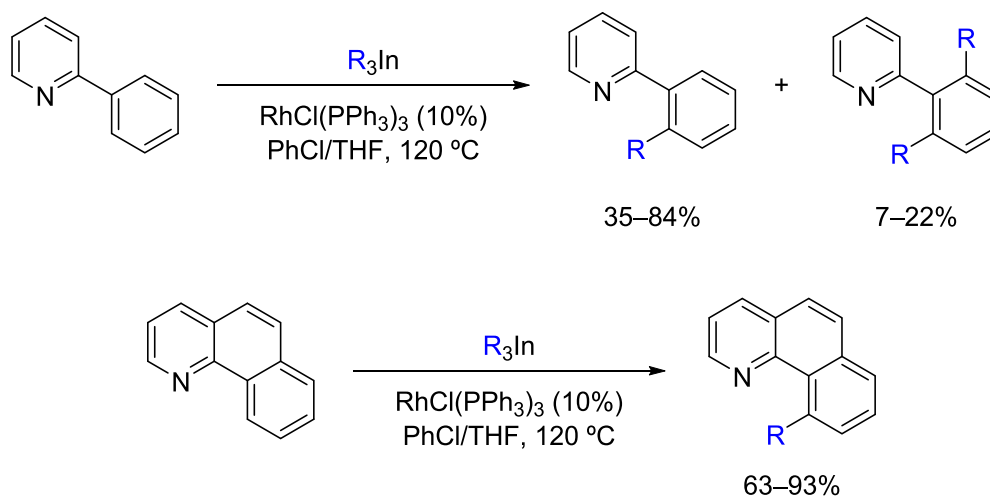
²⁶ Oj, S.; Fukita, S.; Inoue, Y. *Chem. Commun.* **1998**, 2439–2440.

²⁷ Miyamura, S.; Tsurugi, H.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Organomet. Chem.* **2008**, 693, 2438–2442.

Introducción



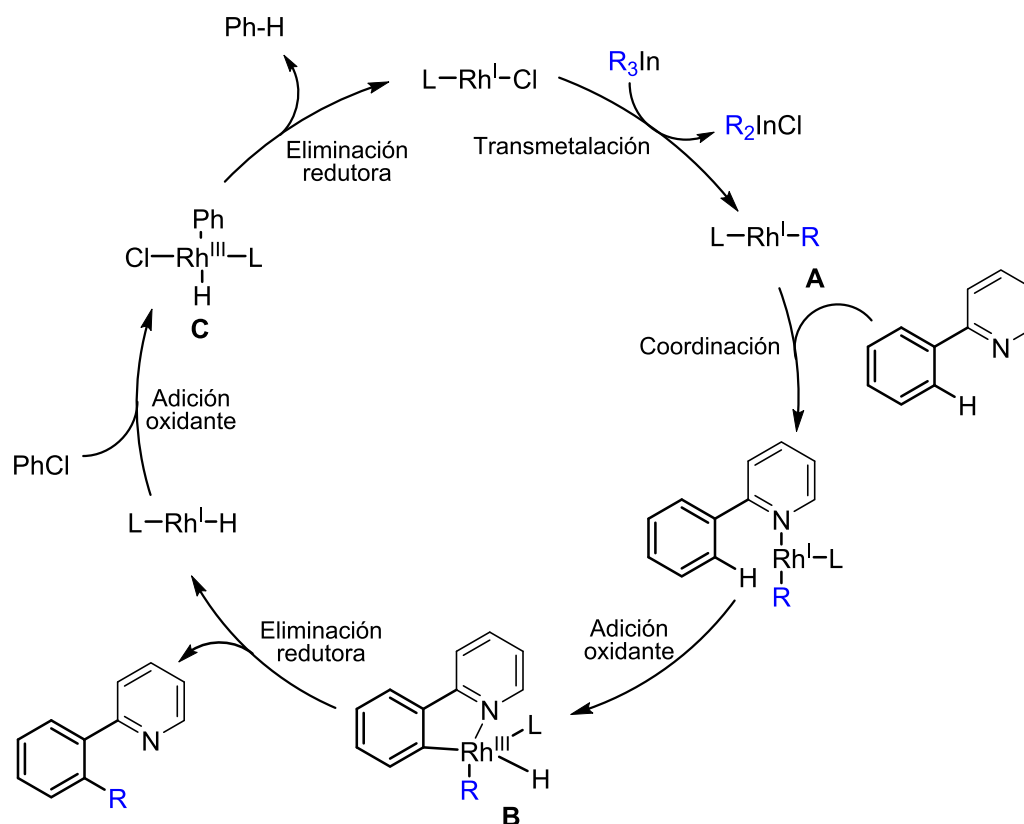
No noso grupo de investigación, o Dr. Ruben Tato desenvolveu a reacción de funcionalización C-H, sobre 2-arilpiridinas e 7,8-benzoquinolinas como substratos, empregando R_3In como nucleófilos, baixo catálise de Rh.²⁸



²⁸ Tato, R. *Organometálicos de indio(III) en reacciones de funcionalización de enlaces C-H bajo catálisis de rodio*, Ph.D. Tesis, UDC, 2012.

Introducción

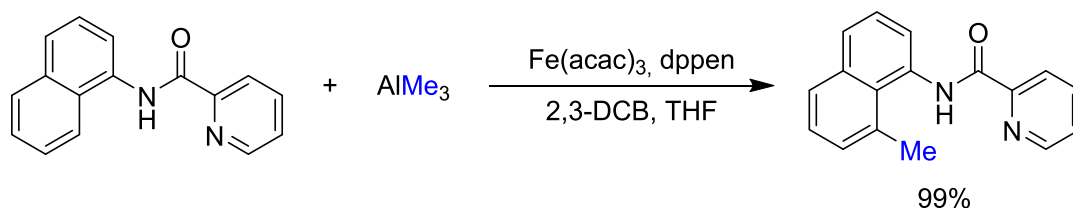
O mecanismo proposto para esta reacción consiste, en primeiro lugar, nunha transmetalación dende o R_3In ó complexo de rodio, deste modo xérase unha especie de rodio(I) (**A**). A continuación o complexo **A** coordínase co N da arilpiridina e de seguido prodúcese a activación do enlace C-H na posición *orto* por medio dunha adición oxidante, dando lugar á formación dun metalociclo de Rh(III) (**B**). Posteriormente prodúcese unha eliminación redutora na que se libera o produto de acoplamento cruzado mais un hidruro de Rh(I) (**C**) que é reoxidado polo disolvente clorado, rexenerándose a especie catalítica.



Esta reacción constitúe o primeiro exemplo de aplicación de R_3In en reaccións de funcionalización de enlaces C-H baixo catálise dun metal de transición. Non obstante, o método posúe algunhas desvantaxes, tales como o elevado prezo dos complexos de rodio, a falta de rexioselectividade da reacción, onde se producen mesturas dos produtos mono- e disubstituído e a necesidade de empregar exceso do R_3In .

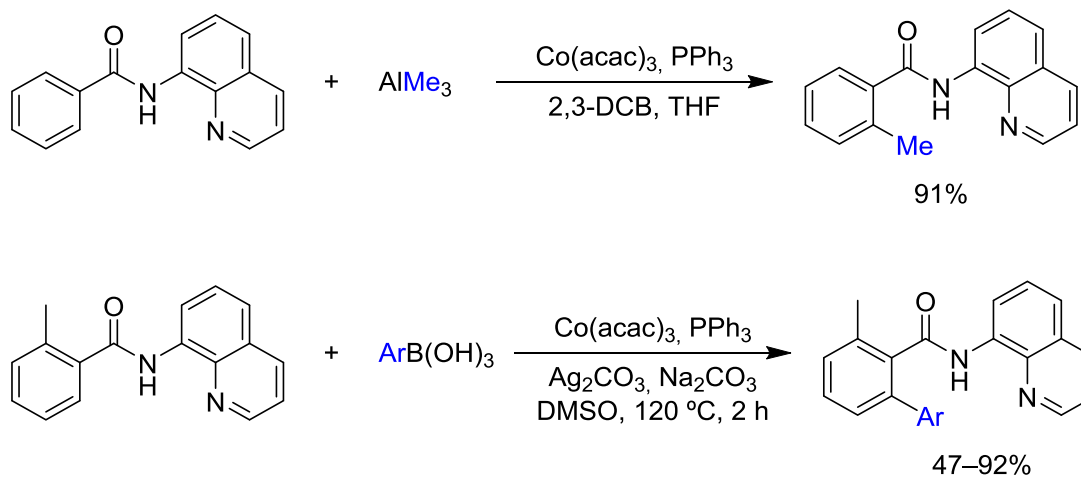
Introdución

Unha posible solución a estes problemas podería ser o emprego dun substrato que posúa un grupo director bidentado. Na bibliografía describíronse reaccións de organometálicos de aluminio sobre *N*-(naftalen-1-il)picolinamida, baixo catálise de ferro, en presenza dun oxidante haloxenado.²⁹



O emprego tanto de catalizadores de ferro como de cobalto en química orgánica resulta moi atractivo debido ó seu baixo prezo e toxicidade, polo que a pescuda de novas aplicacións dos mesmos en síntese resulta de grande importancia.³⁰

Así, publicacións recentes amosan a aplicación de funcionalizacións de enlace C-H sobre 8-benzamidoquinolinas empregando organometálicos de aluminio e ácidos borónicos baixo catálise de cobalto.³¹



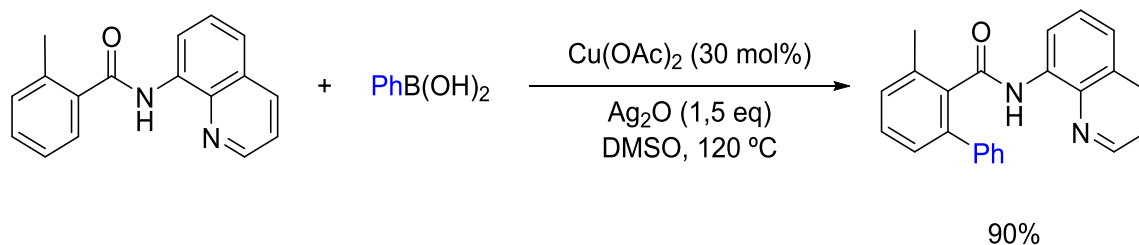
²⁹ Shang, R.; Ilies L.; Nakamura E. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7660–7663.

³⁰ (a) Sun, C.; Li, B.; Shi, Z. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314. (b) Bauer, I.; Knölker, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170–3387. (c) Cahiez, G.; Moyeux, A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1435–1462.

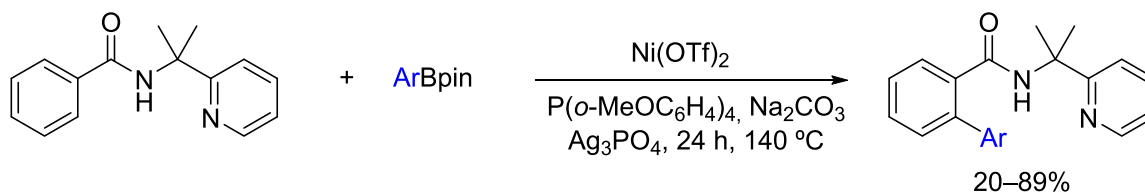
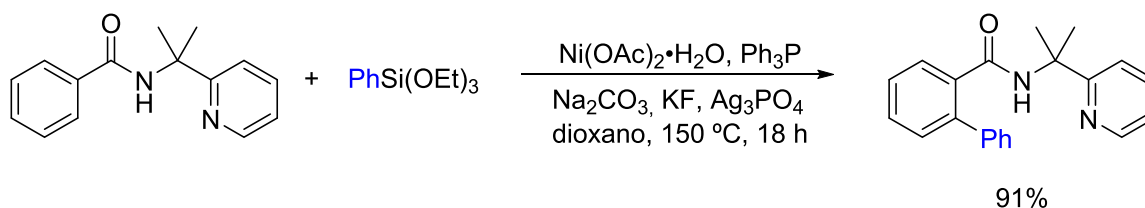
³¹ (a) Wang, H.; Zhang, S.; Wang, Z.; He, M.; Xu, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5628–5631. (b) Hu, L.; Gui, Q.; Chen, X.; Tan, Z.; Zhu, G. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11070–11075.

Introdución

Recentemente Dai tamén levou a cabo reaccións deste tipo, mediante o emprego de ácidos borónicos sobre 8-benzamidoquinolinas, baixo catálise de cobre e empregando Ag_2O como axente oxidante.³²



Existen, tamén, precedentes bibliográficos do emprego de catalizadores de Ni en reaccións de funcionalización C-H sobre benzamidas con 2-piridinisopropil como auxiliar bidentado. Shi empregou trialcoxisilanos e ésteres borónicos como nucleófilos, baixo catálise de Ni.^{33,34}



2.5. Importancia das tetrahidroisoquinolinas.

Outro dos obxectivos afrontados polo noso grupo de investigación é a pescuda de novas reactividades dos R_3In en ausencia de catálise con metais de transición. Dentro deste obxectivo desenvolvéronse reaccións de acoplamento cruzado de R_3In con cromenos e isocromenos, en presenza dun ácido de Lewis como o $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.³⁵

³² Shang, M.; Sun S.; Dai, H.; Yu, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5666–5669.

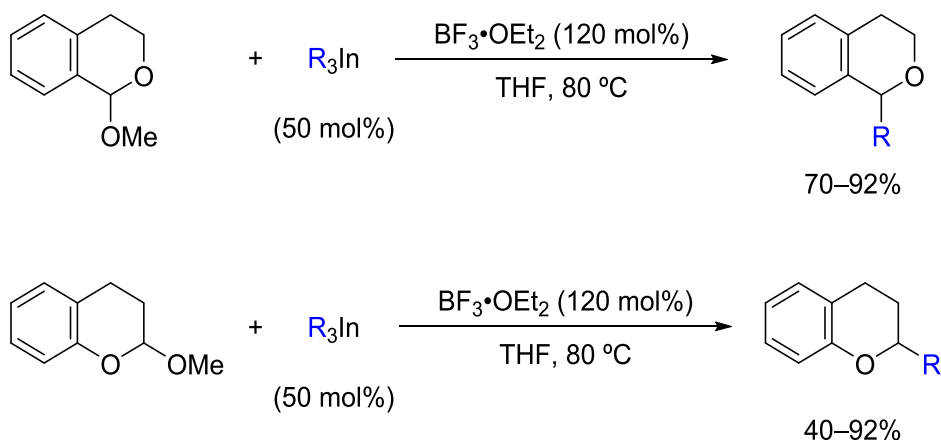
³³ Zhao, S.; Liu, B.; Zhan, B.; Zhang, W.; Shi, B. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4586–4589.

³⁴ Liu, B.; Zhang, Z.; Li, X.; Shi, B. *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 897–900.

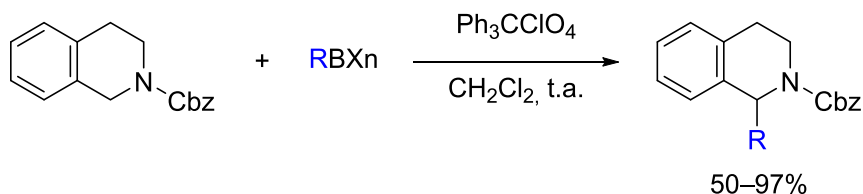
³⁵ Gil-Negrete, J. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4316–4319.

Introdución

O mecanismo proposto para esta reacción transcurre vía adición do nucleófilo R_3In sobre un oxocarbeno xerado *in situ* por medio do ácido de Lewis.³⁶



Leváronse a cabo tamén, reaccións de acoplamento cruzado oxidante empregando tetrahidroisoquinolinas como substratos. Lou realiza este tipo de reaccións empregando compostos de boro como nucleófilos e perclorato de trifenilcarbenio como oxidante. Estes compostos posúen un grupo protector Cbz na amina, polo que a súa desprotección podería realizarse de maneira sinxela.³⁷



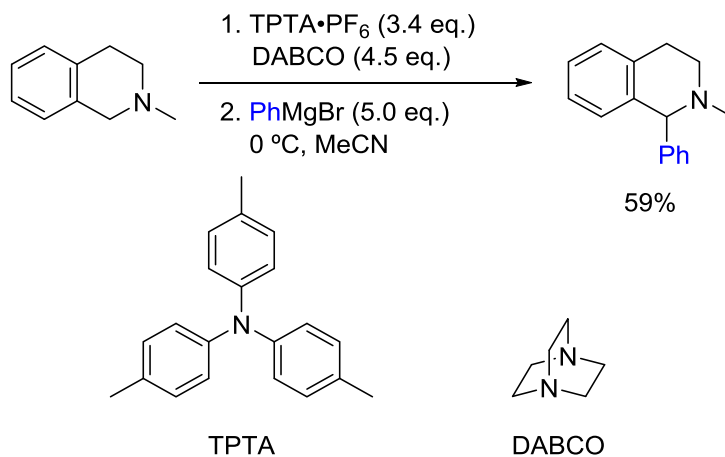
Empregando tetrahidroisoquinolinas como substrato tamén atopamos outro estudo no que Murphy realiza adicións de reactivos de Grignard sobre tetrahidroisoquinolinas en condicións oxidantes.³⁸

³⁶ (a) Shenoy, S. R.; Woerpel, K. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1157–1160. (b) Maity, P.; Srinivas, H. D.; Watson, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17142–17145. (c) Rueping, M.; Volla, C. M. R.; Atodiresei, I. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4642–4645. (d) Baxter, M.; Bolshan, Y. *Chem.-Eur. J.* **2015**, *21*, 13535–13538. (e) Dasgupta, S.; Rivas, T.; Watson, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14154–14158.

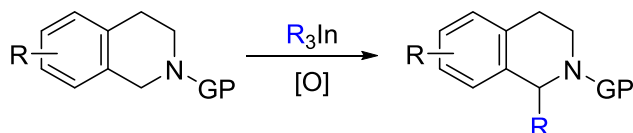
³⁷ Xie, Z.; Liu, L.; Chen, W.; Zheng, H.; Xu, Q.; Yuan, H.; Lou, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3904–3908.

³⁸ Barham, J. P.; John, M. P.; Murphy, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 15482–15487.

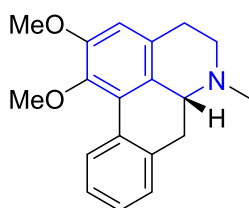
Introducción



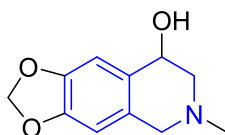
No noso grupo de investigación, José María Gil-Negrete está a levar a cabo un estudo das reaccións de acoplamento cruzado oxidante de R₃In sobre tetrahidroisoquinolinas.³⁹ Neste estudo estase a probar a influencia dos diferentes substituíntes na reactividade das tetrahidroisoquinolinas para este tipo de reaccións.



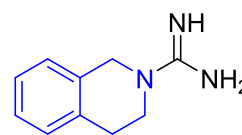
As tetrahidroisoquinolinas son compostos químicos heterocíclicos cunha grande presenza estrutural en multitude de compostos naturais de interese farmacolóxico, tales como: A **nuciferina**, que posúe un importante carácter antitumoral, a **hidrastina**, un composto biolóxico con actividade como hemostático; a **debrisoquina**, con actividade como antihipertensivo.⁴⁰



Nuciferina



Hidrastina



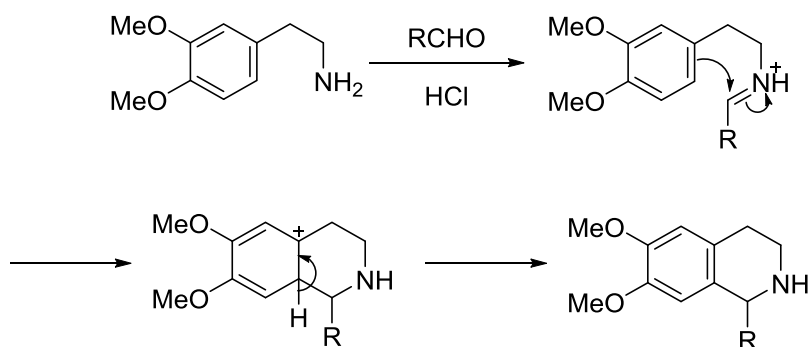
Debrisoquina

³⁹ Gil-Negrete, J. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Transition-Metal-Free Oxidative Cross-Coupling of Tetrahydroisoquinolines with Triorganoindium Reagents*. Presentado na XXXVI Reunión Bial de la Real Sociedad Española de Química (RSEQ); Sitges, Barcelona, España, Xuño, 2017.

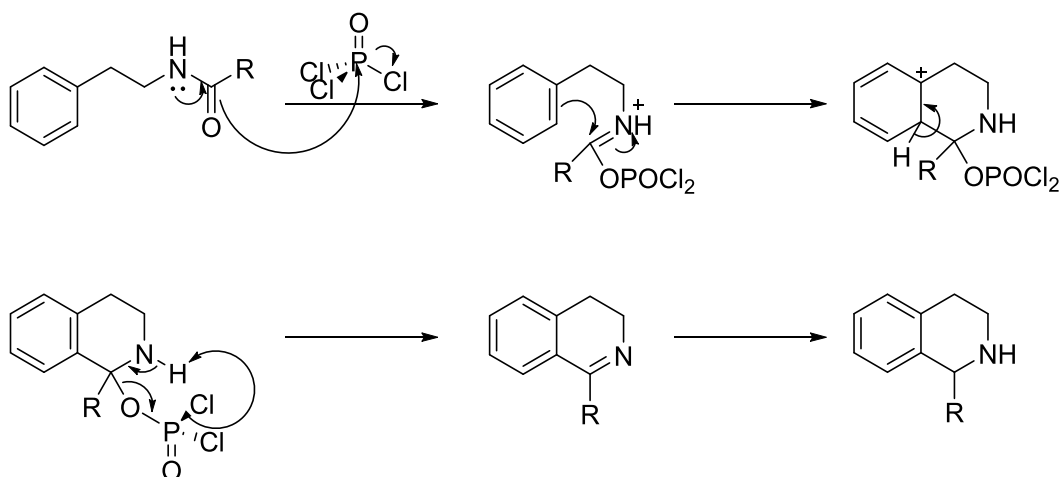
⁴⁰ Qi, Q.; Li, Rui.; Li, H.; Cao, Y.; Bai, M.; Fan, X.; Wang, S.; Zhang, B.; Li, S. *Acta Pharmacol Sin*, **2016** Jul; 37(7): 963–972.

Introdución

Existen diversos métodos clásicos para a preparación de tetrahydroisoquinolinas caben destacar as sínteses de Pictet-Spengler e de Bischler-Napieralski. Na síntesis de Pictet-Spengler se forma a imina dunha feniletilamina, e seguidamente se produce a ciclación de esta mediante a acción de ácidos fortes.⁴¹



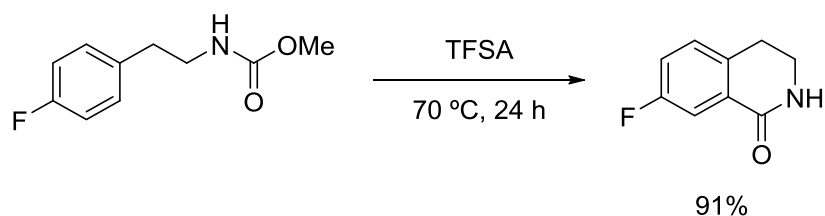
Na síntese de Bischler-Napieralski, se parte dunha β -ariletilamida e se procede a realizar a súa ciclación intramolecular mediante unha substitución electrófila aromática.



⁴¹ (a) Katritzky, A. R. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Elsevier Science: Burlington, **2013**. (b) Chrzanowska, M.; Grajewska, A.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12369–12465.

Introducción

Non obstante estes métodos non dan bos resultados cando existen grupos que retiran carga do anel aromático. Unha alternativa o método clásico de Bischler-Napieralski é a ciclación dun carbamato dunha ariletilamina mediante unha substitución electrófila aromática catalizada por ácido trifluorometansulfónico.⁴²



⁴² Kuroichi, H.; Kawamoto, K.; Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Otani, Y.; Ohwada, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9313–9328.

3. Obxectivos

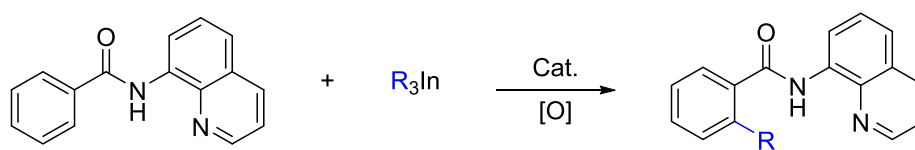
Obxectivos

3. Obxectivos.

Este traballo englobase dentro dun proxecto destinado o estudo da reactividade dos compostos organometálicos de indio e as súas aplicacións en síntese orgánica.

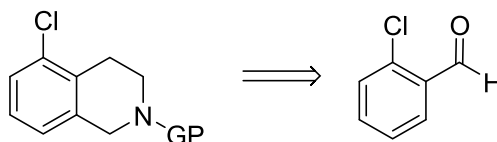
Neste traballo de fin de grao, plantexáronse os seguintes obxectivos:

1. Estudo da reacción de funcionalización C-H de R_3In con distintos substratos en presenza de catalizadores de ferro, cobalto e cobre.



R = Alquilo, arilo, etc
Cat = Fe, Co, Cu
[O] = 2,3-DCB; etc

2. Síntese dunha 5-clorotetrahidroisoquinolina, como substrato de partida en reaccións de acoplamento cruzado oxidante con R_3In .



4. Discusión de Resultados

Discusión de resultados

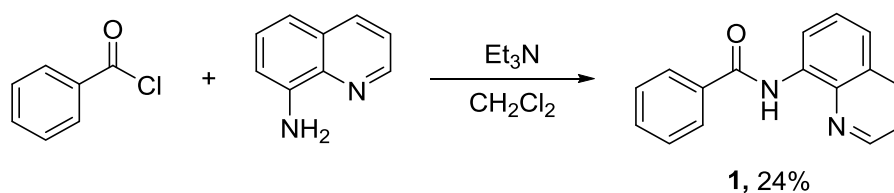
4. Discusión de resultados.

4.1. Estudo de reaccións de activación C-H con R₃In.

O primeiro obxectivo deste TFG consistiu no estudo da reacción de funcionalización C-H empregando R₃In como nucleófilos e catálise de metais de transición.

4.1.1. Síntese do substrato de partida.

En base ós precedentes descritos na bibliografía nos que se levaron a cabo reaccións de funcionalización C-H empregando diversas especies nucleófilas e catálise con diversos metais de transición.^{29,31a,32} Decidiuse empregar como substancia de partida un composto que tivera dous átomos de N para así actuar coma un grupo director bidentado. Entre os distintos compostos empregados na bibliografía decidiuse empregar a *N*-(quinolin-8-il)benzamida (**1**) pola súa fácil accesibilidade a partir de reactivos comerciais.



A benzamidoquinolina **1** sintetizouse a partires dun método previamente descrito na bibliografía, por reacción de 1.2 equivalentes de cloruro de benzoílo con 1 equivalente de 8-aminoquinolina.⁴³ O composto **1** obtívose nun rendemento do 24% despois da recristalización.

Os espectros de ¹H-RMN e ¹³C-RMN de **1** coinciden cos descritos na bibliografía, observándose como sinais mais destacados en ¹H-RMN, un singlete ancho a 10.76 ppm debido ó N-H da amida. En ¹³C-RMN obsérvase o sinal do carbonilo da amida a 165.5 ppm.

⁴³ Takamatsu K.; Hirano K.; Miura M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4066–4069.

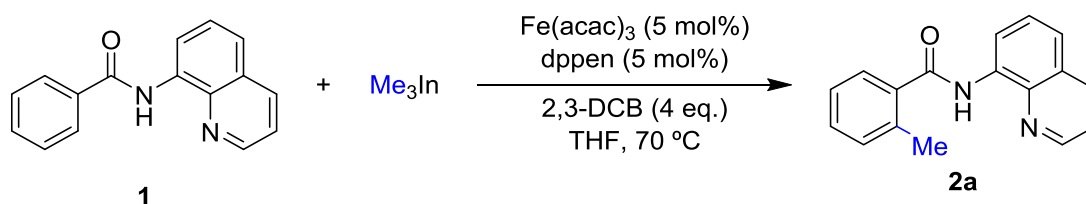
Discusión de resultados

4.1.2. Reacciones de activación C-H catalizadas por ferro.

Como primeira opción decidiuse explorar a reacción de funcionalización de enlaces C-H empregando R_3In e catalizadores de ferro. O uso de complexos de ferro en catálise resulta unha alternativa interesante ós de Pd, Ni ou Rh, debido a que posúen un menor prezo e teñen baixa toxicidade.³⁰

Na bibliografía describiuse o uso de catalizadores de ferro en combinación con organometálicos de aluminio neste tipo de reaccións.²⁹ En base a estos precedentes decidiuse empregar as mesmas condicións descritas, pero empregando R_3In en vez de especies de aluminio.

Deste modo fíxose reaccionar **1** cun equivalente de Me_3In en presenza dun 5 mol% de $Fe(acac)_3$ e 6 mol% da fosfina bidentada 1,2-bis(difenilfosfino)etano (dppen) como catalizador e 4 equivalentes de 2,3-diclorobutano (2,3-DCB) como axente oxidante, en THF a 70 °C. Despois de quecer durante 20 horas a esa temperatura, observouse mediante ccf que a substancia de partida non desaparecera. A reacción elaborouse e observáronse trazas do composto **2a** no espectro de 1H -RMN. A cuantificación do produto **2a** realizouse a través do sinal característica do N-H da amida (a 10.76 ppm para **1** e a 10.21 ppm para **2a**) dando unha relación entre **1** e **2a**) de 1:0.05.

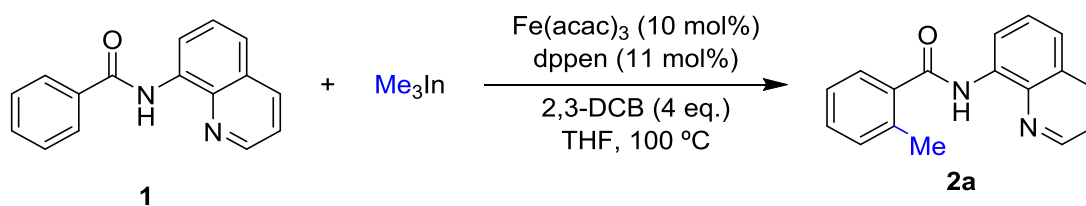


Na bibliografía considérase crítico que as condicións de reacción sexan estritamente anhidras,²⁹ polo que decidiuse repetir o experimento engadindo tamices moleculares 4 Å ó medio de reacción. Así mesmo decidiuse duplicar a cantidade do complexo de Fe mais do ligando e aumentar a temperatura de reacción a 100 °C.

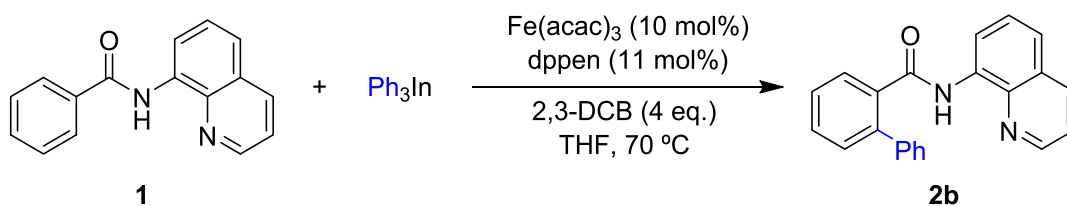
Deste modo cando se fixo reaccionar **1** cun equivalente de Me_3In en presenza dun 10 mol% de $Fe(acac)_3$, e 11 mol% de dppen e 4 equivalentes de 2,3-DCB en THF, observouse que non desaparecía a substancia de partida. O análise do espectro de

Discusión de resultados

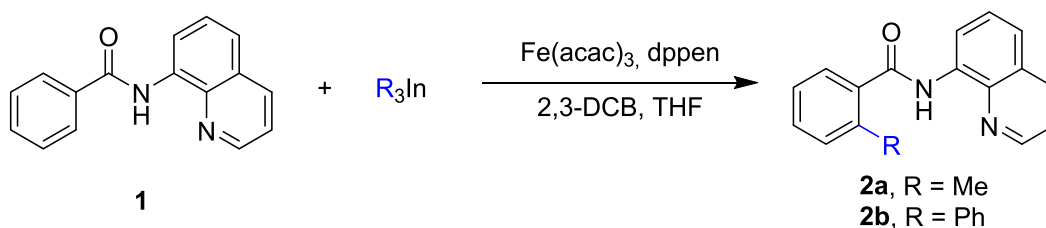
^1H -RMN revelou a existencia de trazas de **2a** cuantificadas mediante ^1H -RMN dando unha proporción **1:2a** de 1:0.1.



Probouse a reacción empregando Ph_3In , así cando se levou a cabo a reacción de **1** con 1 equivalente de Ph_3In , en presenza de 10 mol% de Fe(acac)_3 , 11 mol% de dppen e 4 equivalentes de 2,3-DCB, observouse despois de 114 h a $70\text{ }^\circ\text{C}$ que non se consumira a substancia de partida, non detectando en ningún momento a formación de **2b**.



A modo de resumo a continuación amósanse os resultados obtidos na reaccións de R_3In baixo catálise de Fe coas condicións empregadas en cada reacción.



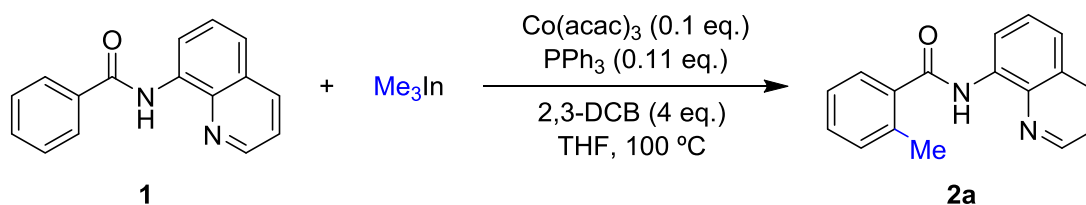
entrada	R	Fe(acac)_3 /Ligando (mol%)	T ($^\circ\text{C}$)	tempo (h)	(1 : 2a/2b)
1	Me	5 / 6	70	20	1 : 0.05
2	Me	10 / 11	100	114	1 : 0.1
3	Ph	10 / 11	70	20	-

Discusión de resultados

4.1.3. Reacciones de activación C-H catalizadas por cobalto.

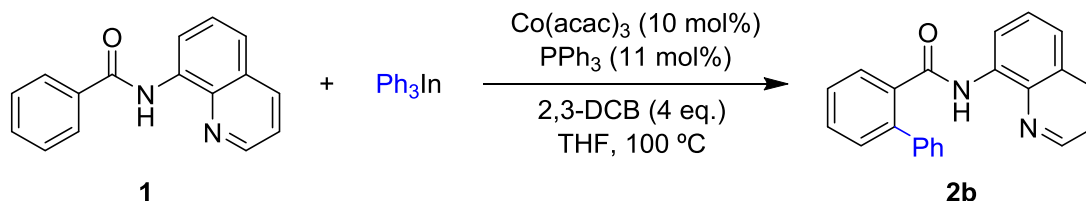
Debido a que os rendementos obtidos coa catálise con ferro non foron os esperados, optouse por probar as reaccións baixo catálise de cobalto. Como foi descrito previamente na introdución, existen precedentes da realización de reaccións de funcionalización C-H mediante o emprego de catalizadores de cobalto e organometálicos de aluminio^{31a} e compostos de boro.^{31b} Os catalizadores de Co resultan, de novo, mais baratos que os de Pt ou Ni así como posúen unha toxicidade comparable ós catalizadores de Fe.^{30c} En base a estes precedente decidiuse reproducir a reacción empregando un organometálico de indio(III) en lugar de un de aluminio(III) adaptando as condicións bibliográficas.⁴⁰

Cando se fixo reaccionar **1** con 1 equivalente de Me₃In, en presenza dun 10 mol% de Co(acac)₃, 11 mol% de Ph₃P como ligando e 4 equivalentes de 2,3-DCB como oxidante en THF a 100 °C durante 20 h. observouse que non se consumiu o produto de partida. Trala elaboración e purificación da mestura de reacción, no espectro de ¹H-RMN realizado, detectándose trazas do composto metilado **2a** nunha proporción aproximada **1:2a** de 1:0.1.

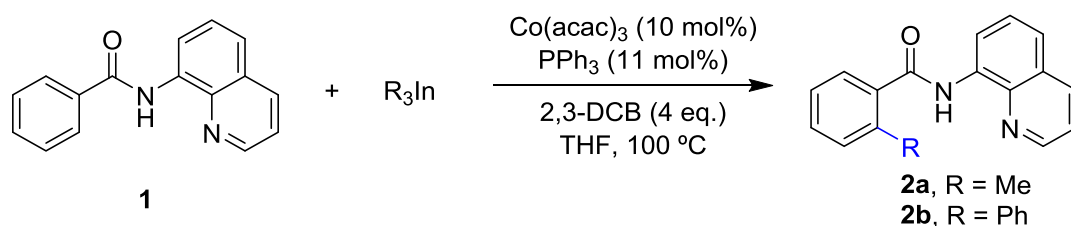


Probouse a mesma reacción empregado Ph₃In como nucleófilo, polo que se fixo reaccionar **1** con 1 equivalente de Ph₃In, 10 mol% de Co(acac)₃, 11 mol% de Ph₃P e 4 equivalentes de 2,3-DCB como oxidante, en THF a 100 °C durante 114 h. Detectouse unicamente a presenza de **1** por ccf, e trala elaboración e purificación, a caracterización mediante ¹H-RMN amosou trazas do composto **2b** nunha proporción aproximada **1:2b** de 1:0.06.

Discusión de resultados



A modo de resumo amósase na táboa o esquema xeral da reacción levada a cabo, así como as condicións empregadas e os resultados obtidos polas reaccións de R_3In con **1** empregando catálise de Co.



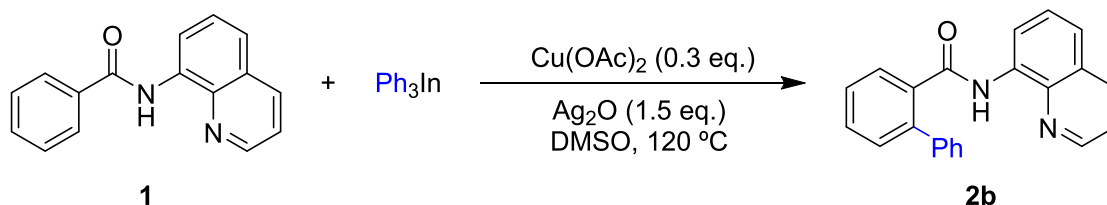
entrada	R	T (°C)	tempo (h)	(1 : 2a/2b)
1	Me	100	20	1 : 0.1
2	Ph	100	114	1 : 0.06

4.1.4. Reaccións de activación C-H catalizadas por cobre.

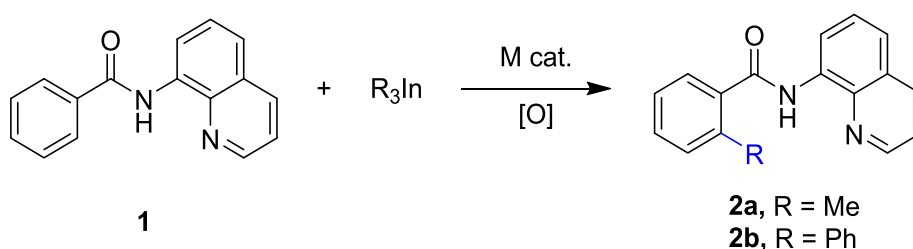
Debido a que os resultados obtidos cos catalizadores de ferro e cobalto non foron os desexados, decidiuse probar este tipo de reacción baixo catálise de cobre. Na bibliografía xa se describían este tipo de reaccións con compostos de boro baixo catálise de Cu.³² Ademais, neste grupo de investigación xa se describían reaccións de R_3In e catalizadores de Cu en reaccións de substitución alílica.^{12a}

Así, fíxose reaccionar **1** con un equivalente de Ph_3In en presenza de 3 mol% de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ e 1.5 equivalentes de Ag_2O como oxidante en DMSO, a 120 °C durante 20 horas. Detectouse únicamente **1** por ccf e trala elaboración e purificación da reacción o espectro de ^1H -RMN, unicamente amosou a presenza de trazas do produto **2b** nunha proporción aproximada de 1:0.05.

Discusión de resultados



A continuación, a modo de resumo, amósase un esquema xeral das reaccións de activación C-H catalizadas por metais de transición levadas a cabo, así como unha táboa coas diferentes variables probadas nas diferentes reaccións e o ratio final (**1:2a/2b**) obtido en cada unha delas.



Entrada	Cat. (mol%)	[O]	R	T ^a (°C)	(1 : 2a/2b)
1	Fe(acac) ₃ /dppen (5/6)	2,3-DCB	Me	70	1 : 0.05
2	Fe(acac) ₃ /dppen (10/11)	2,3-DCB	Me	100	1 : 0.1
3	Fe(acac) ₃ /dppen (10/11)	2,3-DCB	Ph	70	-
4	Co(acac) ₃ /PPh ₃ (10 / 11)	2,3-DCB	Me	100	1 : 0.1
5	Co(acac) ₃ / PPh ₃ (10 / 11)	2,3-DCB	Ph	100	1 : 0.06
6	Cu(AcO) ₂ (3)	Ag ₂ O	Ph	120	1 : 0.05

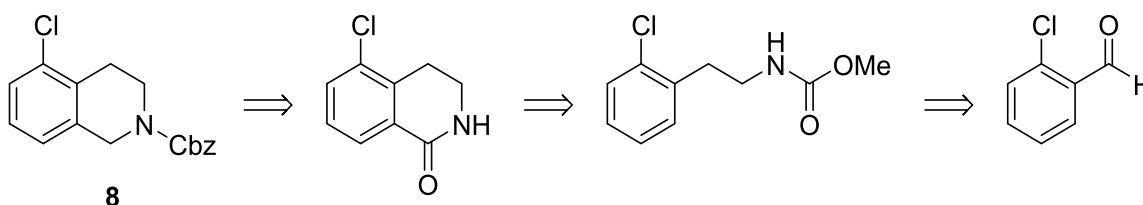
4.2. Síntese de 5-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo.

Como segundo obxectivo deste TFG, decidiuse abordar a síntese da 5-clorotetrahidroisoquinolina protexida (**8**). Como xa foi comentado na introdución, as tetrahidroisoquinolinas son funcionalidades que aparecen nun grande número de produtos naturais con interesantes propiedades biolóxicas.^{40,41} Ademais, no noso grupo de investigación estanse a levar estudos aplicados ás reaccións de R₃In con

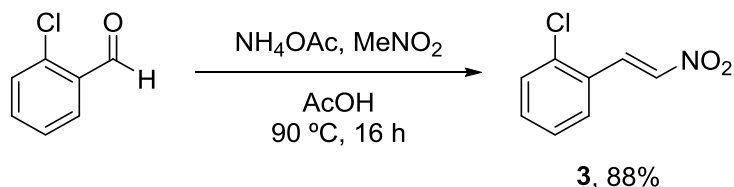
Discusión de resultados

tetrahidroisoquinolinas en ausencia de catalizadores de metales de transición.³⁹ Dentro desta investigación, resulta interesante o estudo da reactividade de tetrahidroisoquinolinas con diferentes substituíntes no anel aromático. Desta forma, plantexámonos a síntese dunha tetrahidroisoquinolina cun grupo desactivante na posición C-5.

A síntese do composto **8** plantéxase seguindo unha ruta sintética xa empregada na síntese de substratos similares.⁴⁴ O paso clave desta ruta é a ciclación intramolecular dun carbamato convenientemente substituído, en presenza dun ácido de Lewis. O carbamato poderíase sintetizar a partires do 2-clorobenzaldehido comercial.



Segundo o plan previsto, levouse a cabo a reacción de Henry do 2-clorobenzaldehido comercial con 1.5 equivalentes de NH_4OAc e 3 equivalentes de MeNO_2 en AcOH a $90\text{ }^\circ\text{C}$.⁴⁴ Nestas condicións obtívose o nitroalqueno **3** nun rendemento do 88%.

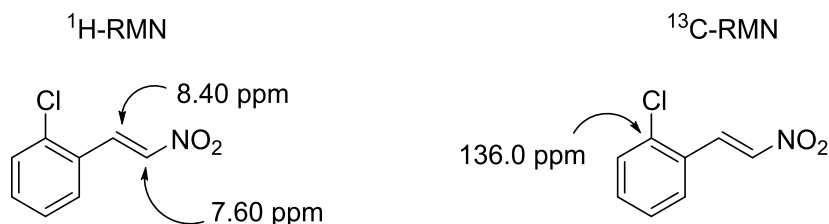


O composto **3** identificouse en base ós espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e EM obtidos. O ^1H -RMN posúe como sinais mais destacados dous dobletes a 7.60 e 8.40 ppm correspondentes a sendos carbonos olefínicos cunha $J = 13.7\text{ Hz}$ debida

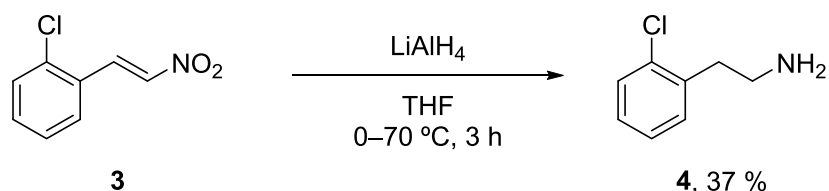
⁴⁴ Ronson, T. O.; Kitsiou, C.; Unsworth, W. P.; Taylor, R. J. K. *Tetrahedron* **2016**, 72, 6099–6109.

Discusión de resultados

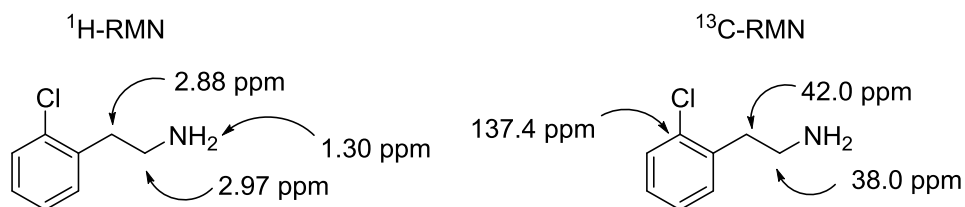
ó acoplamento *trans* dos protones. O espectro de ^{13}C -RMN amosa un sinal a 136.0 ppm propia dun carbono cuaternario unido a un halóxeno.



A redución do nitroalqueno **3** levouse a cabo por tratamento con 3 equivalentes de LiAlH_4 en THF a 70 °C durante 3 h, obtendo a feniletilamina **4** nun rendemento do 37%.⁴⁴



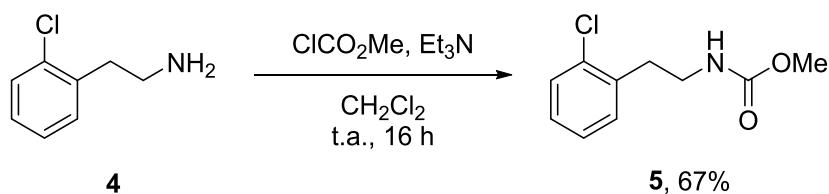
A feniletilamina amina **4** identificouse mediante ^1H -RMN, ^{13}C -RMN e EM, observándose no ^1H -RMN dous tripletes de dobretes a 2.88 e 2.97 ppm, correspondentes ós hidróxenos da cadea alquímica e a 1.30 ppm un singlete ancho correspondente ó N-H da amina. O espectro de ^{13}C -RMN posúe como sinais mais representativos dous picos a 38.0 e 42.0 ppm correspondentes ós CH_2 da cadea alquímica e a 137.4 ppm un carbono cuaternario correspondente ó carbono unido a un Cl.



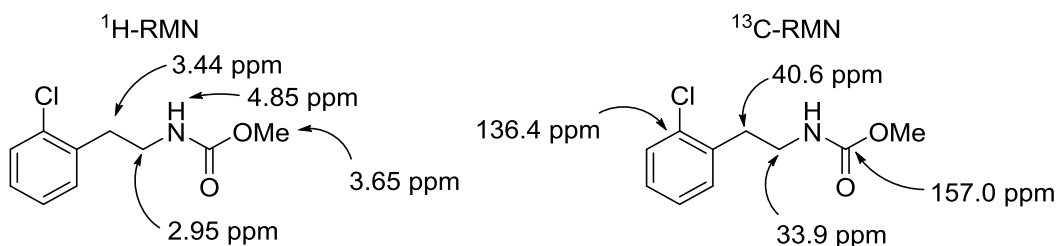
A continuación, levouse a cabo a formación do carbamato da feniletilamina **4** por reacción con 1.1 equivalentes de cloroformiato de metilo en presenza de

Discusión de resultados

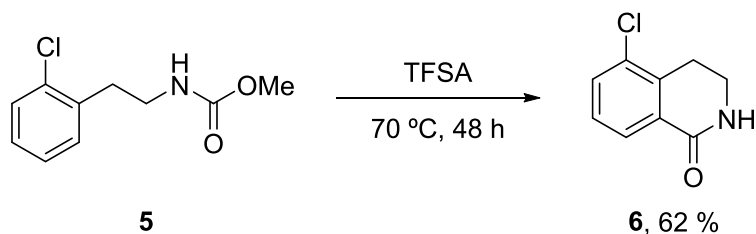
1.1 equivalentes de Et₃N como base, en CH₂Cl₂ a t.a..⁴⁵ Despois da purificación obtívose o carbamato **5** como un aceite incoloro nun rendemento do 67%.



No espectro de ¹H-RMN de **5** obsérvanse sendos tripletes a 2.95 e 3.44 ppm correspondentes ós hidróxenos da cadea alquílica, mentres que a 3.65 ppm aparece un singlete correspondente o sinal do grupo metilo e a 4.85 ppm un singlete ancho do N-H da amida. O espectro de ¹³C-RMN posúe como sinais destacados dous picos a 33.9 e 40.6 ppm correspondentes ós dous CH₂ da cadea alquílica, un sinal a 136.4 ppm correspondente ó carbono cuaternario unido a un halóxeno e un sinal a 157.0 ppm correspondente ó carbono carbonílico.



Decidiuse abordar o paso determinante da síntese facendo reaccionar **5** con 50 equivalentes de ácido trifluorometansulfónico.⁴² Despois de 48 h a 70 °C, obtívose o produto da ciclación **6** como un sólido marrón cun rendemento do 62%.



Na identificación mediante ¹H-RMN, detectáronse un triplete a 3.10 ppm e un triple dobrete a 3.59 ppm correspondentes aos hidróxenos da cadea alquílica e a 6.77 ppm

⁴⁵ O'Connell, J.; Simpson, J. S.; Dumanski, P. G.; Easton, C. J. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2716–2723.

Discusión de resultados

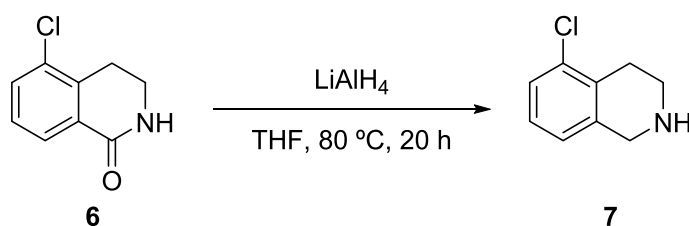
aparece un singlete ancho debido ó N-H da amida. No espectro de ^{13}C -RMN amósanse dous picos a 25.4 e 37.4 ppm asignables ós carbonos alquílicos C-4 e C-3 e apréciase tamén un sinal a 165.5 ppm correspondente ó carbono carbonílico.



A tetrahidroisoquinolona **6**, tentouse reducir nun primeiro intento, por tratamento con B_2H_6 preparado *in situ* por reacción de 3 equivalentes de NaBH_4 e 3 equivalentes de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ en THF a $80\text{ }^\circ\text{C}$, obténdose despois de 16 h a 5-clorotetrahidroisoquinolina (**7**) nun rendemento do 6%.⁴⁶

Pensando que o baixo rendemento puido ser debido a que non se chegara a formar o BH_3 no medio de reacción, probouse a redución de **6** con 3.5 equivalentes de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ comercial en THF a $80\text{ }^\circ\text{C}$.⁴⁷ Porén o rendemento da reacción foi só do 9%.

Optouse, finalmente, por realizar a redución de **6** por tratamento con 2.2 equivalentes de LiAlH_4 en THF, a $70\text{ }^\circ\text{C}$, durante 20 h.⁴⁸ O produto desta reacción empregouse directamente no seguinte paso sen purificación previa.



O espectro de ^1H -RMN de **7** amosou sinais a 1.88 ppm como un singlete ancho asignable ó hidróxeno da amina, a 2.76 e 3.16 ppm dous tripletes correspondentes ós hidróxenos dos carbonos C-3 e C-4 e un singlete a 3.98 correspondente ós

⁴⁶ (a) Lane, C. F. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 773–799. (b) Kaiser, C. J. *Med. Chem.* **1980**, *23*, 506–511.

⁴⁷ Young, R. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1588–1592.

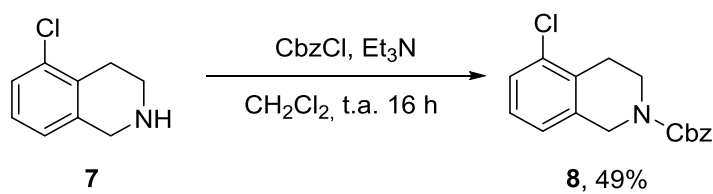
⁴⁸ Gini, A.; Bamberger, J.; Luis-Barrera, J.; Zurro, M.; Mas-Ballesté, R.; Alemán, J.; García Mancheño, O. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 4049–4056.

Discusión de resultados

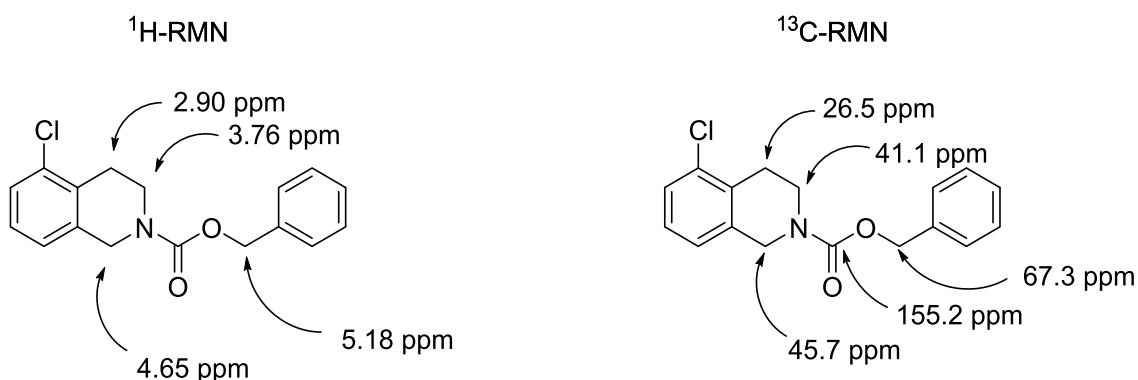
hidróxenos do C-1. O espectro de ^{13}C -RMN amosa tres sinais a 27.1, 43.7 e 48.4 ppm correspondentes ós carbonos alquílicos.



A protección da tetrahidroisoquinolina **7**, realizouse mediante a reacción de **7**, con 1.2 equivalentes de cloroformiato de bencilo, 1.2 equivalentes de Et_3N como base en CH_2Cl_2 , a temperatura ambiente durante 16 h.⁴⁹ O composto **8** obtívose como un aceite incoloro nun 49% de rendemento (dúas etapas) sobre o do produto **6**.



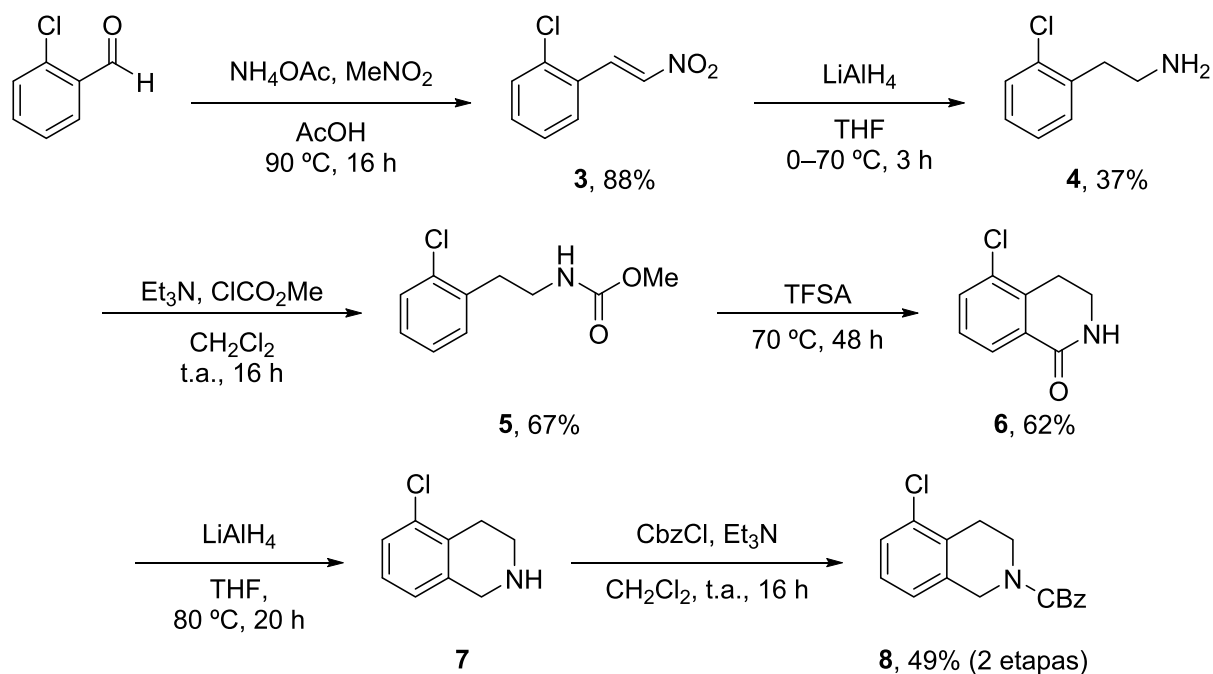
No espectro de ^1H -RMN de **8** aprécianse un singlete ancho a 2.90 ppm correspondente ós hidróxenos do C-4 e a 3.76 ppm un triplete correspondente ós hidróxenos do C-3. No espectro de ^{13}C -RMN aparecen sinais característicos a 26.5, 41.1, 45.7 e 67.3 ppm correspondentes ós carbonos alquílicos e a 155.2 ppm aparece o sinal correspondente ó carbono carbonílico.



⁴⁹ Conolly, T.; Wang, Z.; Walker, M. A.; McDonald I. M.; Peese, K. M., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4444–4447.

Discusión de resultados

A modo de resumo no seguinte esquema amósase a síntese completa do 5-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo **8** a partir de 2-clorobenzaldehido. A síntese consta de 6 etapas nun rendemento global do 7%.



5. Parte

Experimental

Parte experimental

5. Parte Experimental.

5.1 Parte xeral.

As reaccións de este traballo a excepción de que se especifique o contrario, realizáronse en atmosfera inerte e condicións anhidras proporcionada por unha corrente de Ar. Os disolventes empregados foron destilados previamente ó seu uso segundo os procedementos descritos,⁵⁰ por quecemento a refluxo, en atmosfera inerte sobre un axente desecante adoitado (Na/benzofenona para THF, CaH₂ para el CH₂Cl₂). O DMSO e o 2,3-diclorobutano secáronse con tamices moleculares de 4 Å e se almacenaron baixo atmosfera inerte. Para as reaccións con R₃In empregouse unha disolución de InCl₃ en THF anhidro (0.45 M). Esta disolución almacenouse baixo atmosfera de argon. Os organometálicos MeLi e PhLi empregados son de carácter comercial en disolución.

Para os demais reactivos comerciais empregados non se realizou ningún tipo de purificación previa ó seu uso. Os reactivos que o requiriron foron almacenados baixo atmosfera de argon.

As reaccións a baixa temperatura foron arrefriadas mediante unha sonda de refrixeración Cryocool-Immersion Cooler NESLAB CC-100 ou con baño de xeo/auga.

Para as purificacións e separacións mediante columna cromatográfica empregouse xel de sílice Merck 60 (230-400 mesh)⁵¹ e para as cromatografías en capa fina empregáronse placas de xel de sílice ALUGRAM® Xtra SIL G (con indicador fluorescente UV (254 nm)). Para a visualización das manchas empregouse una lámpada UV (254 nm) e o revelado por calor realizouse mediante o emprego dunha disolución de ácido fosfomolibdico en etanol.⁵²

Os espectros de RMN foron realizados no Centro de Investigacións Científicas Avanzadas (CICA) nun espectrómetro Bruker Avance 300 (300 MHz para ¹H e

⁵⁰ Armarego, W. L. F.; Perrin, D. D. *Purification of Laboratory Chemicals*, Eds.; Oxford: Butterwoth-Heinemann, 1997.

⁵¹ Still, W.C.; Hahn, M.; Mitra, A. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923–2925.

⁵² Harwood, L. M.; Moody, C. J.; Percy, J. M. En *Experimental Organic Chemistry*; Blackwell Science: Oxford, 1999.

Parte experimental

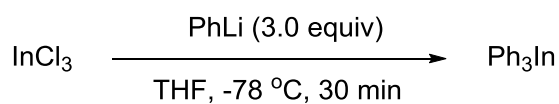
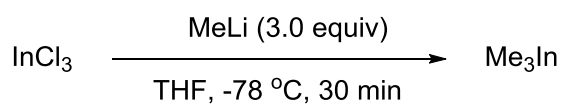
75 MHz para ^{13}C), empregando como disolvente CDCl_3 . Nos espectros obtidos a expresión dos desprazamentos químicos (δ) ven dada en ppm e as constantes de acoplamento (J) veñen dadas en Hercios (Hz).

Os espectros de masas (EM) realizáronse nos Servizos de Apoio á Investigación (SAI) da Universidade da Coruña nun espectrómetro de sector magnético Thermo MAT95XP equipado con cromatógrafo de gases Thermo Trace GC para impacto electrónico de baixa e alta resolución.

Parte experimental

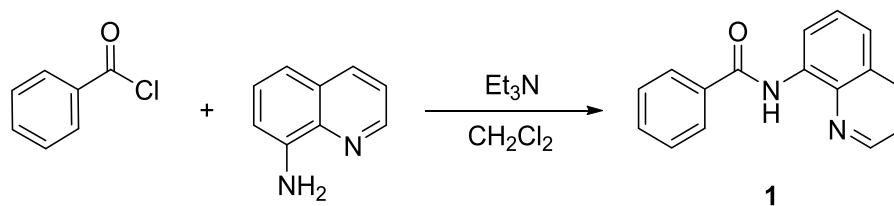
5.2 Método xeral de preparación dos R_3In .^{13b}

Sobre unha disolución de $InCl_3$ en THF baixo atmosfera de argon a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ engadiuse unha disolución de RLi vía xiringa, gota a gota, baixo axitación. A disolución axitouse a $-80\text{ }^\circ\text{C}$ durante 30 minutos, despois deixouse chegar a t.a. Os compostos organoíndicos formados foron empregados directamente en disolución nas reaccións.



Parte experimental

5.3. *N*-(quinolin-8-il)benzamida (**1**).^{43,53}



Sobre unha disolución de 8-aminoisoquinolina (3 g, 0.02 mol) en CH₂Cl₂ (40 mL) a 0 °C engadiuse vía xiringa sucesivamente Et₃N (3.2 mL, 0.02 mol) e cloruro de benzoílo (2.9 mL, 0.03 mol). A disolución axitouuse a t.a. durante 16 h. Ó cabo dese tempo a mestura de reacción lavouse con H₂O (20 mL) e a fase acuosa extraeuse con Et₂O (3 x 15 mL). As fases orgánicas reunidas laváronse con disolución saturada de NaHCO₃ (20 mL), secáronse con MgSO₄, filtráronse e concentráronse. O cru de reacción purificouse mediante columna de xel de sílice a presión, (hexano/AcOEt, 7:3), obténdose 5 g dun sólido branco que se recristalizou de hexano para dar **1** (1.248 g, 24%) como un sólido branco.

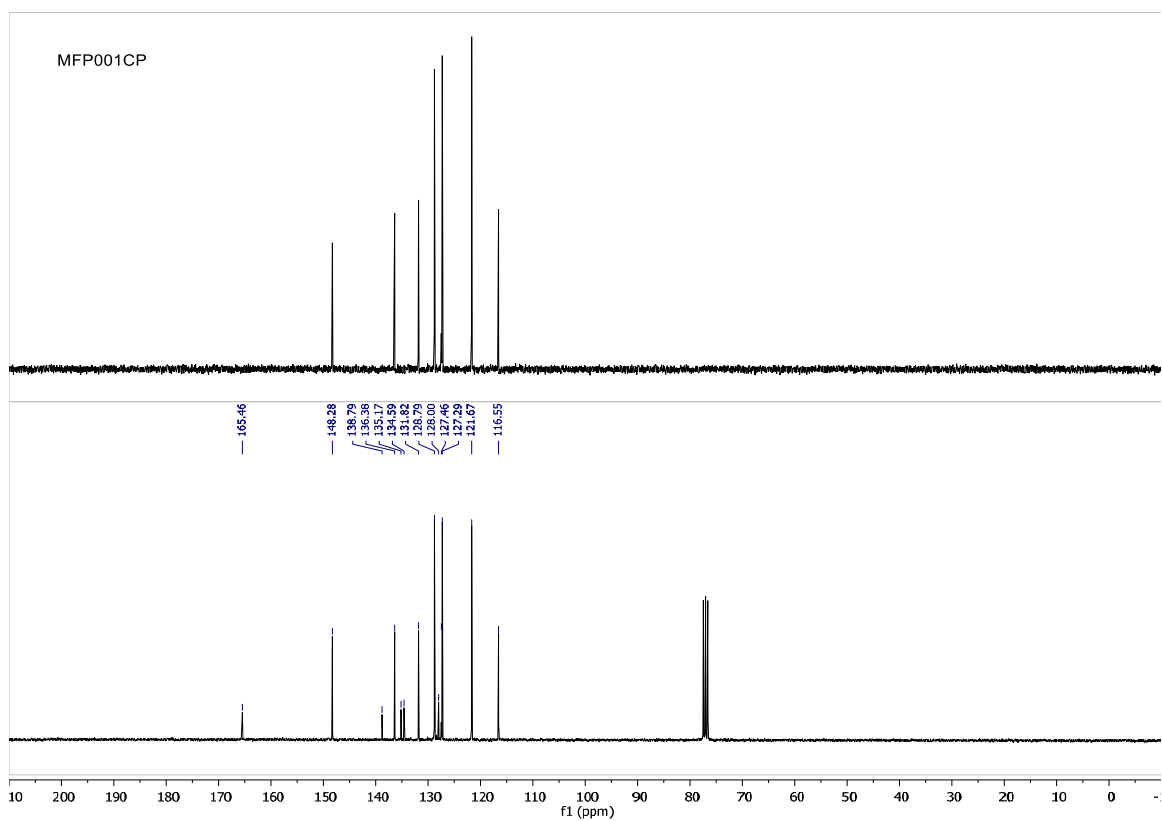
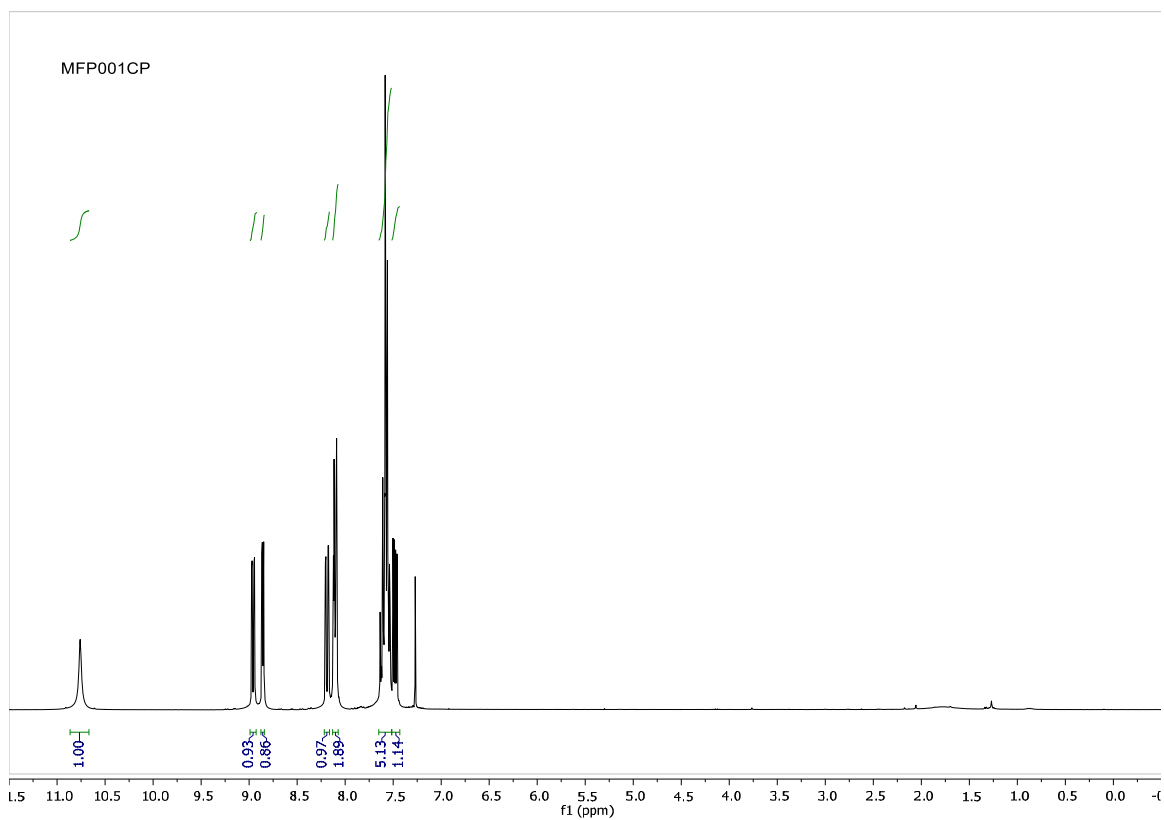
Punto de fusión: 87.9–89.0 °C (Bibl.⁵⁴: 82–83 °C)

¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 7.48 (dd, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1 H), 7.52–7.65 (m, 5 H), 8.11 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 2 H), 8.19 (dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 1 H), 8.86 (dd, *J* = 4.2, 1.7 Hz, 1 H), 8.96 (dd, *J* = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 10.76 (sa, 1 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 116.6 (CH), 121.7 (CH), 127.3 (2 x CH), 127.5 (CH), 128.0 (C), 128.4 (C), 128.8 (2 x CH), 131.8 (CH), 134.6 (C), 135.2 (C), 136.4 (CH), 138.8 (C), 148.3 (CH), 165.5 (C).

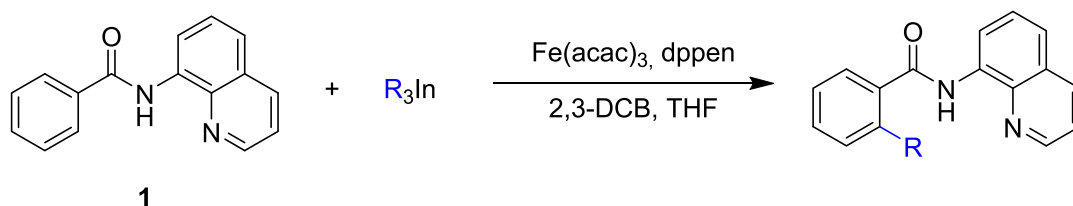
⁵³ Gou, F.; Wang, X.; Huo, P.; Bi, H.; Guan, Z., Liang, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5726–5729.

Parte experimental



Parte experimental

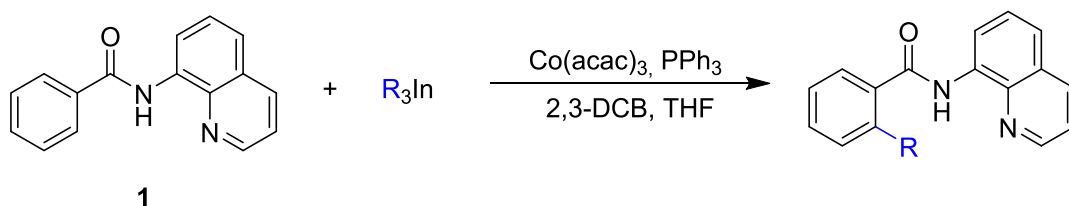
5.4 Método xeral da reacción de funcionalización C-H con R_3In baixo catálise de ferro.²⁹



Sobre unha disolución de **1** (200 mg, 0.81 mmol) en THF anhidro (2 mL) a t.a, engadiuse unha disolución de $Fe(acac)_3$ (29 mg, 0.08 mmol) e dppen (35 mg, 0.09 mmol), en THF (2 mL). Sobre a mestura a t.a. engadiuse unha disolución do composto organoíndico (1,8 mL, 0.81 mmol) en THF lentamente e, vía xiringa, 2,3-diclorobutano (2,3-DCB) (0.37 mL, 3.22 mmol). A mestura de reacción quentouse a 70 °C durante 20 h baixo axitación. O cru de reacción filtrouse e lavouse sucesivamente con disolucións de HCl (10 %, 20 mL), $NaHCO_3$ saturada (20 mL) e NaCl saturado (20 mL). A fase orgánica secouse con $MgSO_4$, filtrouse, concentrouse e purificouse mediante cromatografía en columna de xel de sílice a presión (hexano/AcOEt, 9:1).

Parte experimental

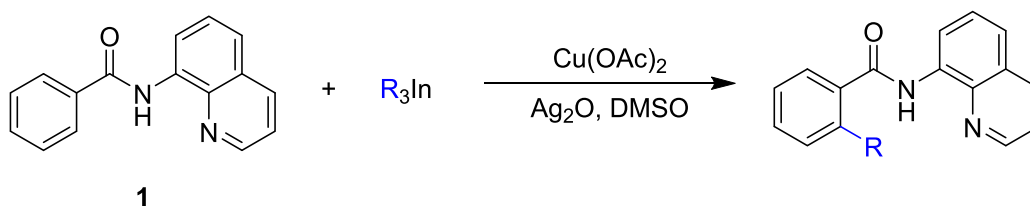
5.5. Método xeral da reacción de funcionalización C-H con R_3In baixo catálise de cobalto.^{31a}



Sobre unha disolución de **1** (200 mg, 0.805 mmol) en THF anhidro (2 mL), a t.a. engadiuse vía cánula unha disolución de $Co(acac)_3$ (29 mg, 0.08 mmol) e PPh_3 (23 mg, 0.09 mmol) en THF (2 mL). Sobre a mestura anterior engadiuse unha disolución do composto organoíndico (1,8 mL, 0.81 mmol) en THF lentamente e a continuación, engadiuse vía xiringa gota a gota, 2,3-diclorobutano (2,3-DCB) (0.37 mL, 3.22 mmol). A mestura de reacción quentouse a 100 °C durante 20 h baixo axitación. O cru de reacción filtrouse e lavouse sucesivamente con disolucións de HCl (20 mL), $NaHCO_3$ (20 mL) e NaCl saturado (20 mL). A fase orgánica secouse con $MgSO_4$, filtrouse, concentrouse e purificouse mediante cromatografía en columna de xel de sílice a presión (hexano/AcOEt, 85:15).

Parte experimental

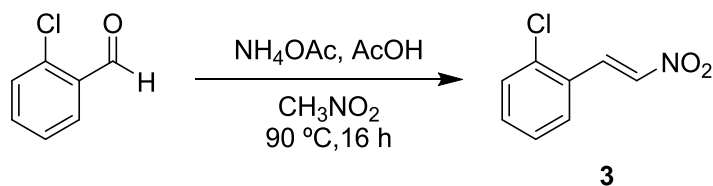
5.6. Método xeral da reacción de funcionalización C-H con R_3In baixo catálise de cobre.³²



Sobre unha disolución de **1** (200 mg, 0.81 mmol), $Cu(OAc)_2$ (44 mg, 0.24 mmol) e Ag_2O (280 mg, 1.21 mmol) en DMSO (14 mL). Engadiuse o organoíndico (1,8 mL, 0.81 mmol) vía cánula. A mestura de reacción axitouise a 120 °C durante 20 h. O cru de reacción filtrouse e lavouse con H_2O (20 mL) e unha disolución de NaCl saturada (20 mL). A fase acuosa extróuxose con Et_2O (3 x 15 mL) e a fase orgánica reunida secouse con $MgSO_4$, filtrouse e concentrouse. O cru purificouse mediante cromatografía en columna de xel de sílice a presión (hexano/AcOEt, 85:15) aumentando a polaridade ata (hexano/AcOEt, 75:25).

Parte experimental

5.7. (*E*)-1-cloro-2-(2-nitrovinil)benceno (**3**).⁵⁵



Unha disolución do 2-clorobenzaldehído (4 mL, 35.7 mmol), ácido acético (45 mL, 787 mmol), acetato de amonio (4 g, 54 mmol) e nitrometano (5.8 mL, 107 mmol) queceuse a $90\text{ }^\circ\text{C}$ durante 20 h, observando que a disolución incolora inicial tornou avermellada. Ó cabo dese tempo a mestura deixouse vir a temperatura ambiente e lavouse sucesivamente con auga (20 mL), disolución saturada de NaCl (20 mL), disolución saturada de NaHCO_3 (20 mL) e disolución saturada de NaCl (20 mL). A fase orgánica secouse con MgSO_4 , filtrouse e concentrouse. O cru purificouse por cromatografía de xel de sílice a presión (AcOEt /hexano, 30:70), proporcionando **3** (5.79 g, 88%) como un sólido marrón.

$^1\text{H-RMN}$: (300 MHz, CDCl_3): δ 7.22–7.32 (m, 4 H), 7.60 (d, $J = 13.6$ Hz, 2 H), 8.40 (d, $J = 13.7$ Hz, 1 H).

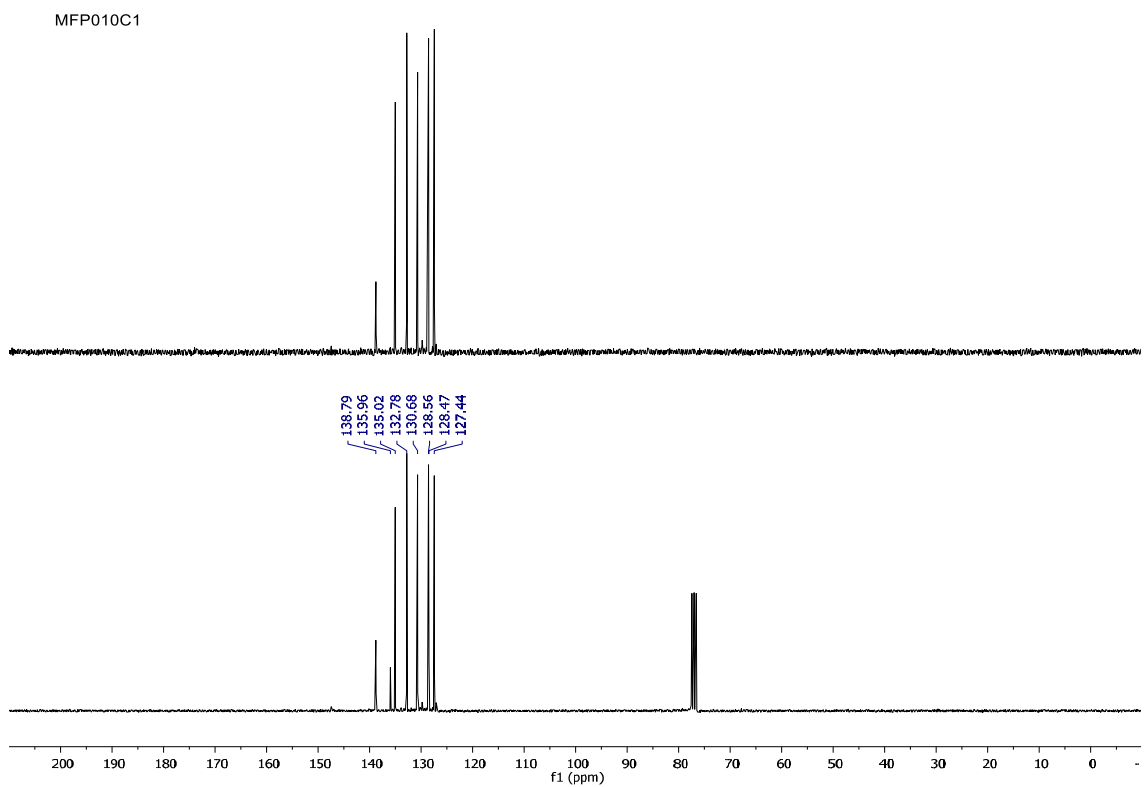
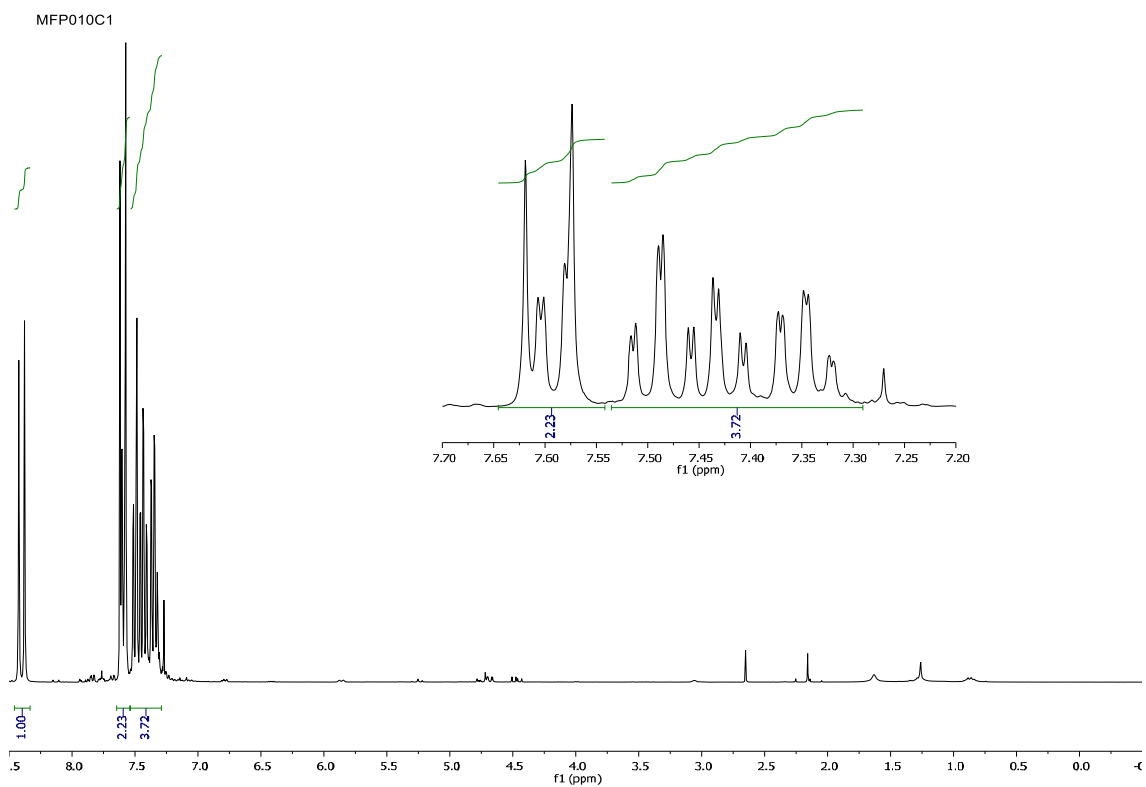
$^{13}\text{C-RMN}$: (75 MHz, CDCl_3): δ 127.4 (CH), 128.5 (C), 128.6 (CH), 130.7 (CH), 132.8 (CH), 135.0 (CH), 136.0 (C), 138.8 (CH).

EM (IE): m/z (%) 187.1 ($[\text{M} (^{37}\text{Cl})]^+$, 12), 185.0 ($[\text{M} (^{35}\text{Cl})]^+$, 22), 101.1 (100).

EMAR (IE): Calculado para $\text{C}_8\text{H}_6\text{ClNO}_2$: 183.0087; atopado: 183.0082.

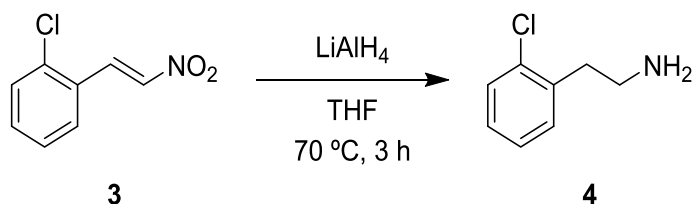
⁵⁵ (a) Gairaud, C. B.; Lappin, G. R. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1–3. (b) Wan, J.; Zhao, Z.; Wang, F.; Ma, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *26*, 5755–5763.

Parte experimental



Parte experimental

5.8. 2-(2-clorofenil)etan-1-amina (**4**).⁴⁵



Sobre unha suspensión de LiAlH₄ (1.9 g, 50 mmol) en THF (35 mL) a 0 °C engadiuse vía cánula unha disolución do nitroalqueno **3** (2.8 g, 17.8 mmol) en THF (5 mL). A mestura deixouse vir a temperatura ambiente e quentouse a 80 °C durante 3 h. Ao cabo dese tempo a disolución retírase do baño e déixase vir a temperatura ambiente, arrefríase a 0 °C e coidadosamente engadeuse AcOEt (10 mL) e H₂O (20 mL). A disolución amarela filtrouse a baleiro e os sólidos se lavaron con AcOEt. As fases separáronse e a orgánica extraeuse con HCl (10%, 5 mL) e H₂O (45 mL). O extracto acuoso basificouse con NaOH (3 M) e extraeuse con AcOEt (3 x 20 mL). A fase orgánica reunida secouse con MgSO₄, filtrouse e concentrouse. O cru da reacción purificouse por destilación nun forno de bolas (120–157 °C, 2.7 mbar) obténdose **4** (0.916 g, 37%) como un aceite incoloro.

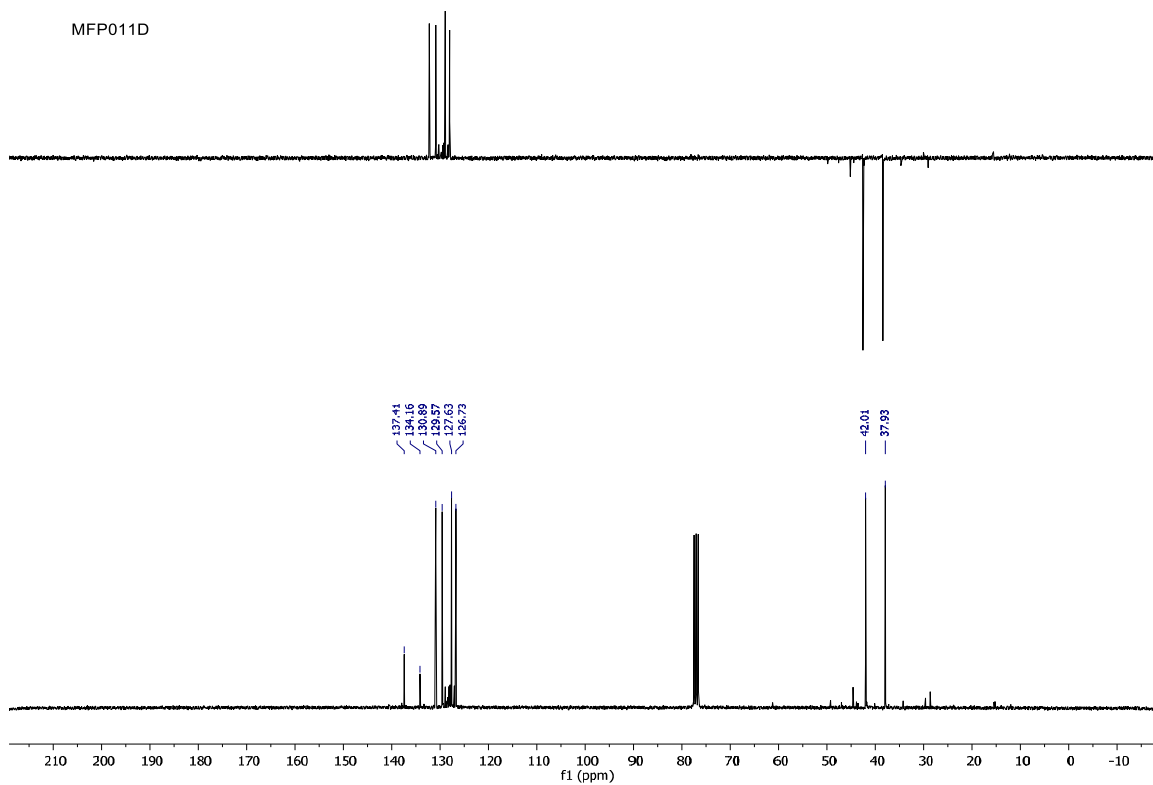
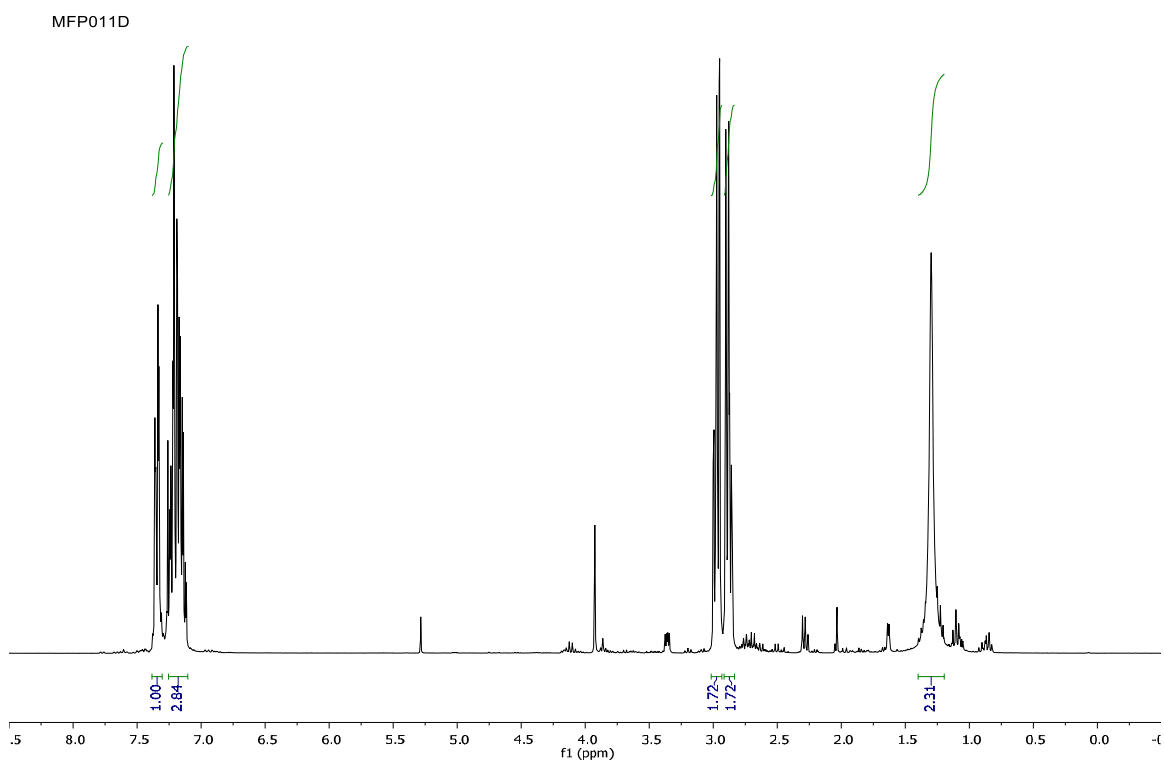
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.30 (sa, 2 H), 2.88 (td, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2 H), 2.97 (td, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2 H) 7.12–7.27 (m, 3 H), 7.35 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 37.9 (CH₂), 42.0 (CH₂), 126.7 (CH), 127.6 (CH), 129.6 (CH), 130.9 (CH), 134.2 (C), 137.4 (C).

EM (IE): *m/z* (%) 157 ([M (³⁷Cl)]⁺, 4), 155 ([M (³⁵Cl)]⁺, 6), 140 ([M–CH₃]⁺, 10), 125 ([M–C₂H₆]⁺, 18), 75 (100).

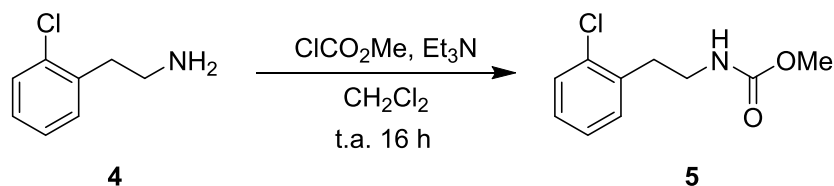
EMAR (ESI): Calculado para C₈H₁₀ClN: 155.0502; atopado: 156.0565.

Parte experimental



Parte experimental

5.9. 2-clorofenetilcarbamato de metilo (**5**).⁴²



Sobre unha disolución da amina **4** (0.92 g, 5.89 mmol) en CH_2Cl_2 (8 mL) a 0 °C engadíronse vía xiringa Et_3N (0.9 mL, 6.48 mmol) e cloroformiato de metilo (0.5 mL, 5.89 mmol). A solución axitouse primeiro a 0 °C durante 15 minutos e, posteriormente a temperatura ambiente durante 15 horas. Ó cabo dese tempo a mestura lavouse sucesivamente con H_2O (20 mL) e disolución saturada de NaCl (20 mL). A fase orgánica secouse con MgSO_4 , filtrouse e concentrouse. O cru purificouse mediante cromatografía de xel de sílice a presión (hexano/ AcOEt , 80:20), obténdose **5** (0.84 g, 67%) como un aceite incoloro.

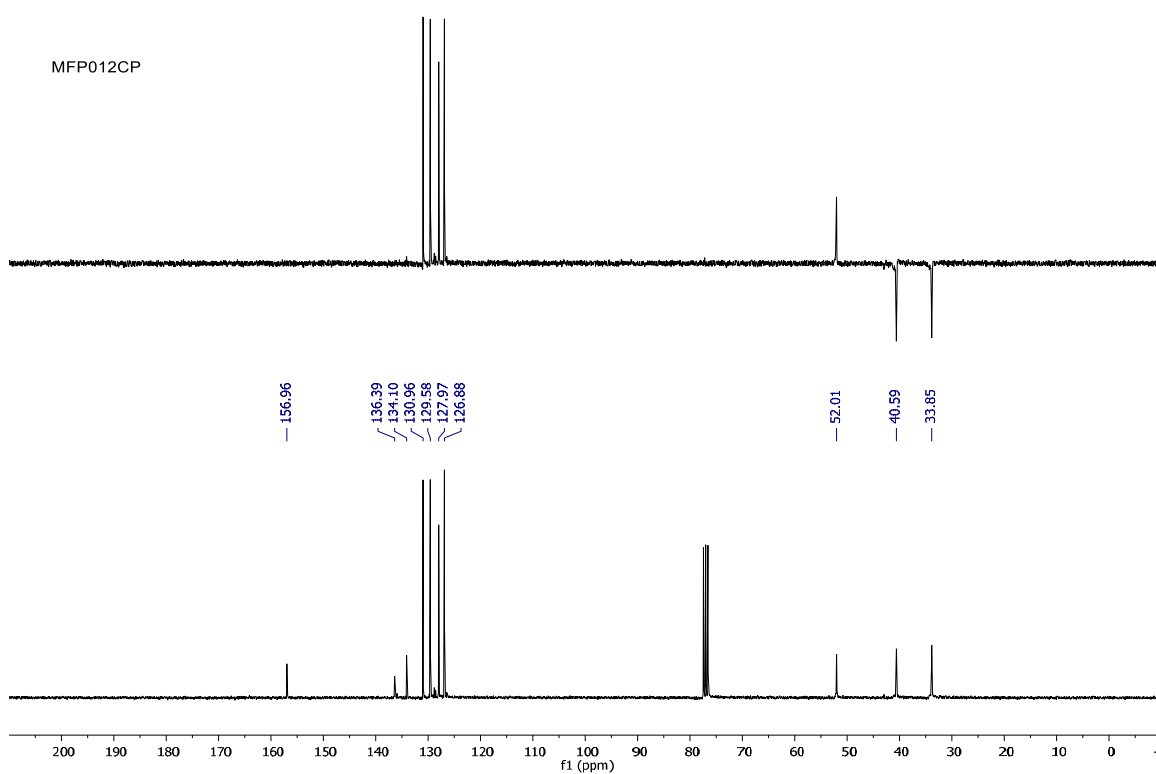
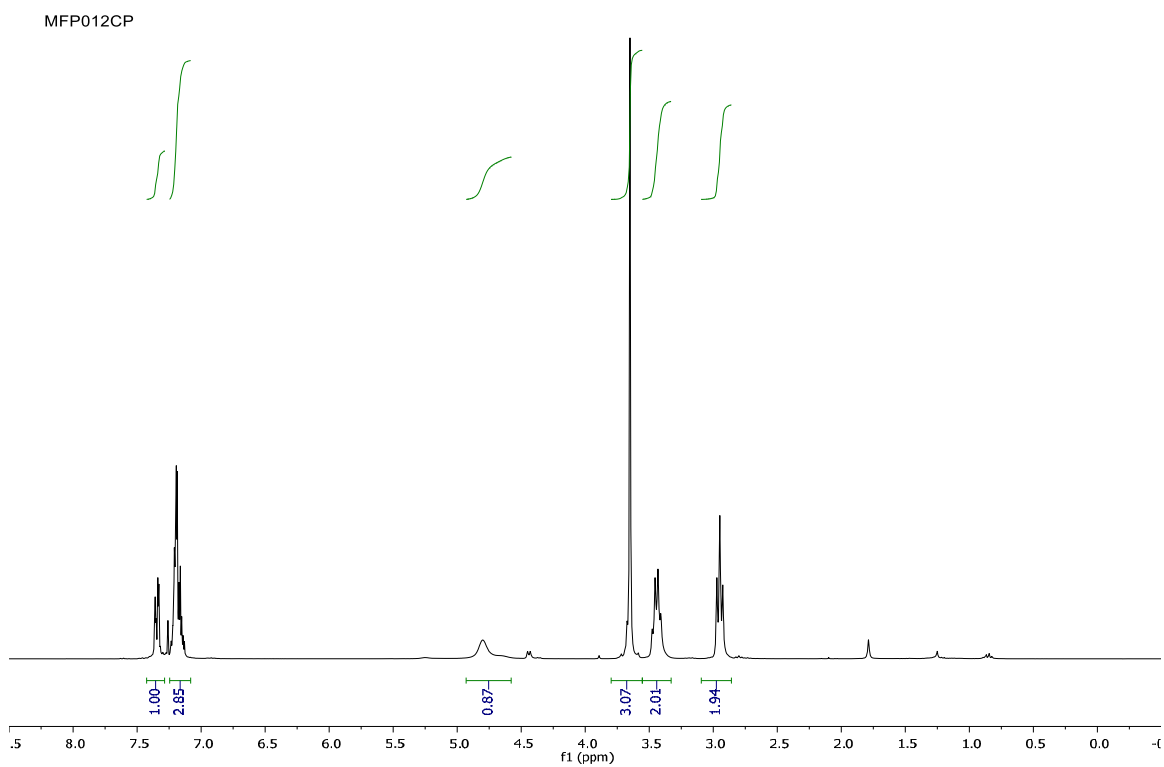
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl_3): δ 2.95 (t, $J = 7.0$ Hz, 2 H), 3.44 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H), 3.65 (s, 3 H), 4.8 (sa, 1 H), 7.13–7.23 (m, 3 H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl_3): δ 33.9 (CH_2), 40.6 (CH_2), 52.0 (CH_3), 126.9 (CH), 128.0 (CH), 129.6 (CH), 131.0 (CH), 134.1 (C), 136.4 (C), 157.0 (C).

EM (ESI): m/z (%) 238 ($[\text{M}+\text{Na} (^{37}\text{Cl})]^+$, 4), 236 ($[\text{M}+\text{Na} (^{35}\text{Cl})]^+$, 13), 212 (100).

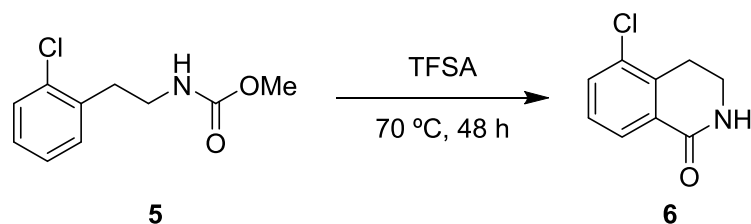
EMAR (ESI): Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{ClNO}_2$: 236.0454; atopado: 236.0452.

Parte experimental



Parte experimental

5.10. 5-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina-1(2H)-ona (**6**).⁴²



Sobre o carbamato **5** (775 mg, 3.6 mmol) a 0 °C engadiuse TFSA (16 mL, 181 mmol) vía xiringa. A disolución queceuse a 70 °C durante 44 horas baixo axitación. Ó cabo dese tempo a mestura de reacción deixouse chegar a temperatura ambiente e arrefriouse a 0 °C. A reacción detívose por adición de H₂O (20 mL) e neutralizouse cunha disolución de NaOH (3 M). A mestura extraeuse con CH₂Cl₂ (4 x 20 mL), e a fase orgánica lavouse con disolución saturada de NaCl (20 mL), secouse con MgSO₄, filtrouse e concentrouse. O concentrado purificouse mediante columna de xel de sílice a presión (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1), obténdose **6** (409 mg, 62%) como un sólido marrón.

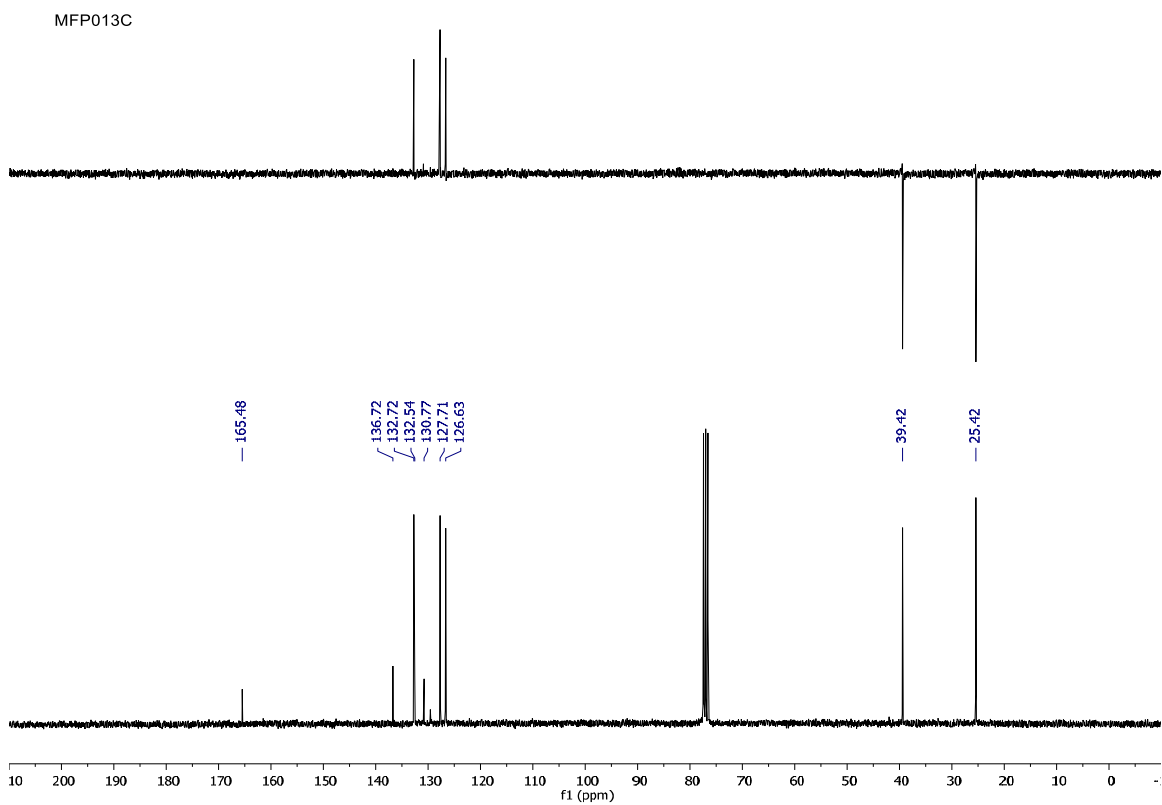
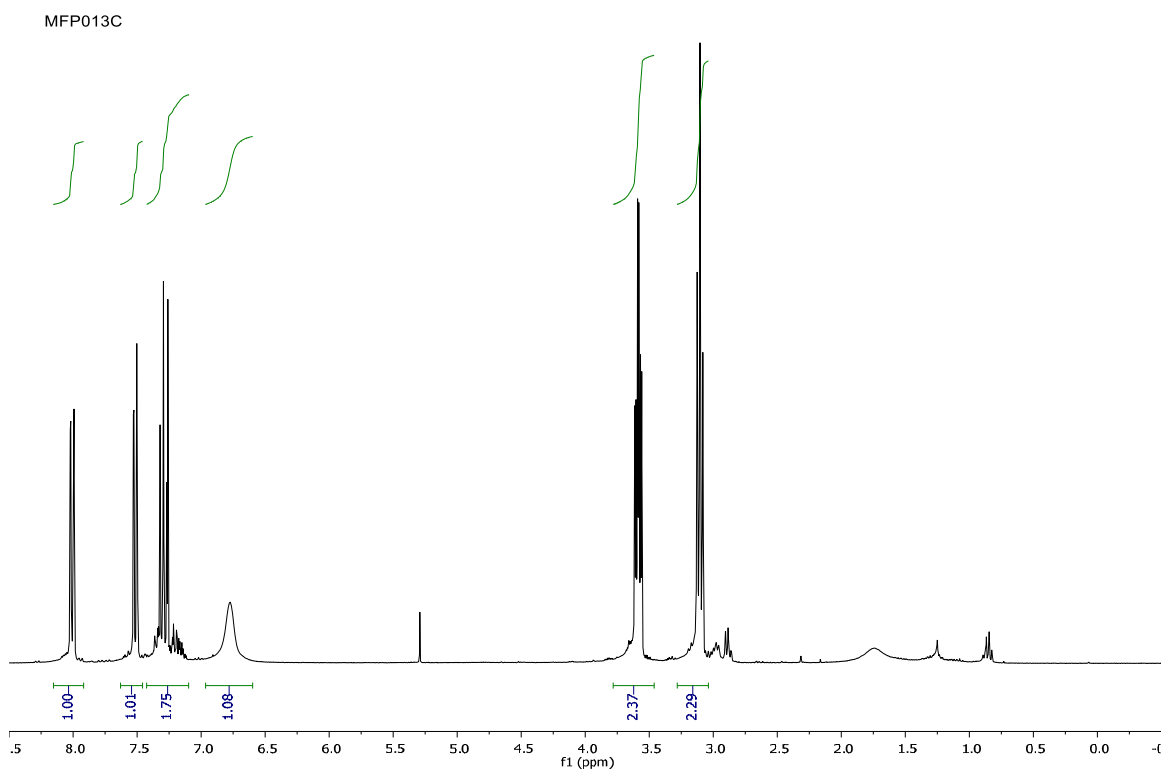
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 3.10 (t, *J* = 6.7 Hz, 2 H), 3.59 (td, *J* = 3.96, 2.9 Hz, 2 H), 6.77 (sa, 1 H), 7.28 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 1 H), 7.51 (d, *J* = 9.3 Hz, 1 H), 8.01 (d, *J* = 8.7 Hz, 1 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 25.4 (CH₂), 39.4 (CH₂), 126.6 (CH), 127.7 (CH), 130.8 (C), 132.5 (C), 132.7 (CH), 136.7 (C), 165.5 (C).

EM (IE): m/z (%) 183.0 ([M (³⁷Cl)]⁺, 23), 181.0 ([M (³⁵Cl)]⁺, 69), 152.0 (100).

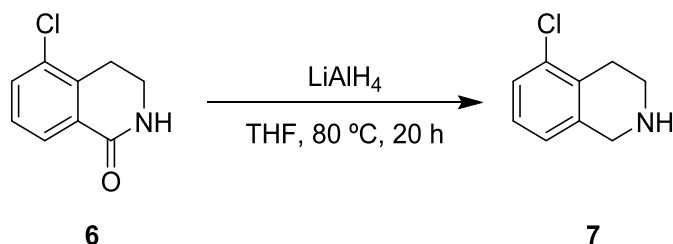
EMAR (IE): Calculado para C₉H₈ClNO: 181.0294; atopado: 181.0285.

Parte experimental



Parte experimental

5.11. 5-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**7**).⁴⁸



Sobre unha suspensión de LiAlH₄ (143 mg, 3.77 mmol) en THF (3.5 mL) a 0 °C, engadiuse vía cánula unha disolución da tetrahidroisoquinolona **6** (83 mg, 0.46 mmol) en THF (2 mL). A suspensión axitouuse a 80 °C durante 22 h. A reacción arrefriada a 0 °C detívose mediante a adición de H₂O (10 mL) e NaOH (3 M, 5 mL). A mestura extraeuse con Et₂O (5 x 10 mL), a fase orgánica reunida lavouse con disolución saturada de NaCl (20 mL), secouse con MgSO₄, filtrouse e concentrouse, obténdose **7** (150 mg) como un aceite alaranxado que se empregou na seguinte etapa sen purificación previa.

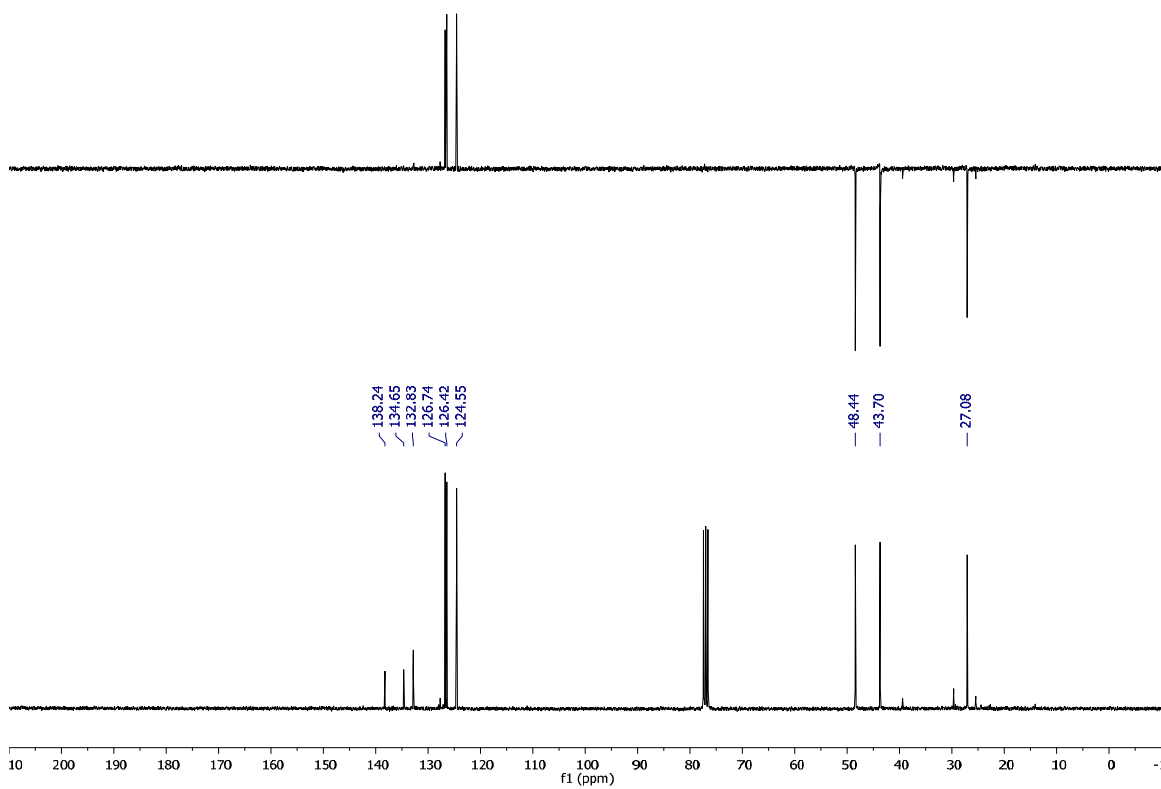
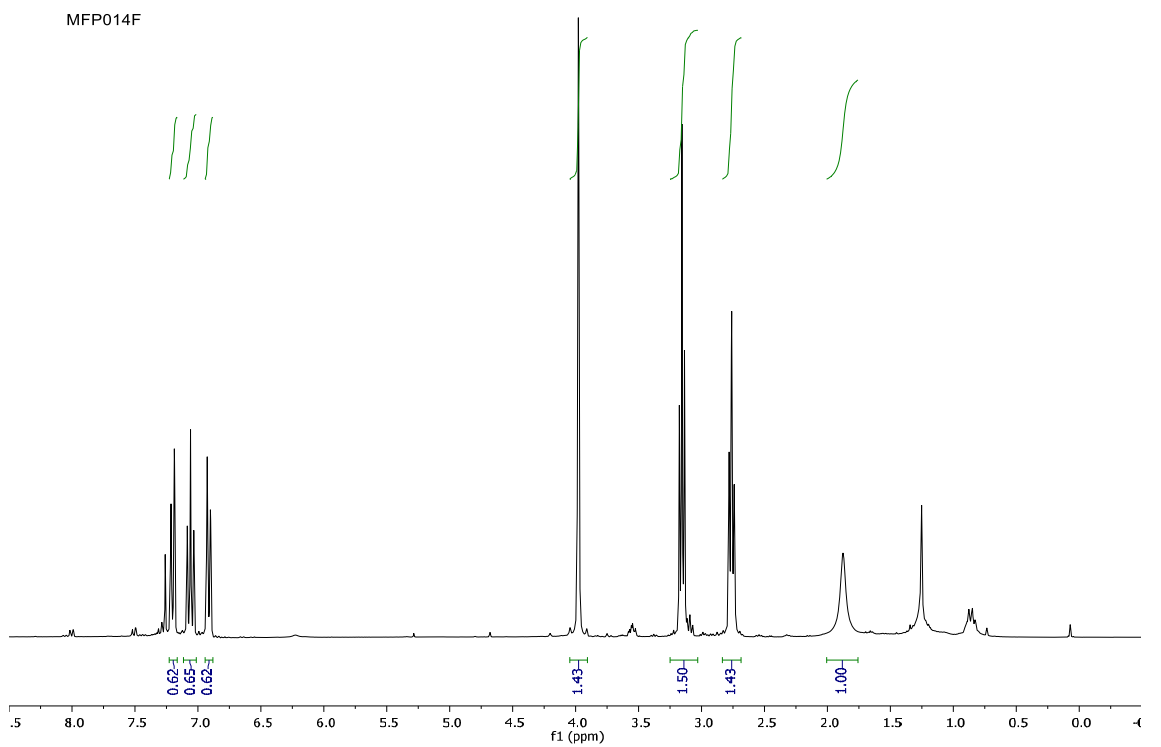
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 1.88 (sa, 1 H), 2.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.16 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 3.98 (s, 2 H), 6.91 (dd, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H), 7.06 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.20 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 27.1 (CH₂), 43.7 (CH₂), 48.4 (CH₂), 124.6 (CH), 126.4 (CH), 126.7 (CH), 132.83 (C), 134.7 (C), 138.2 (C).

EM (IE): m/z (%) 169.1 ([M (³⁷Cl)]⁺, 19), 167.1 ([M (³⁵Cl)]⁺, 53), 166.1 (100).

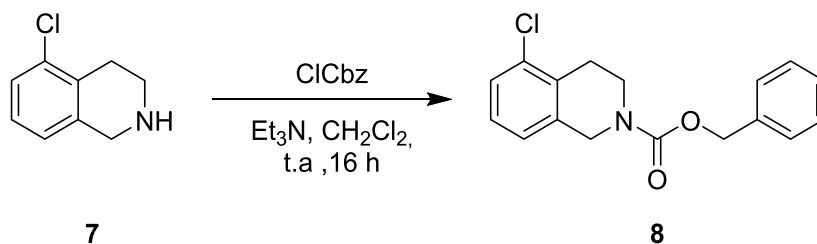
EMAR (IE): Calculado para C₉H₈ClNO: 167.0496; atopado: 167.0484.

Parte experimental



Parte experimental

5.12. 5-Cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo. (8)



Sobre unha disolución da tetrahidroisoquinolina **7** (150 mg, 0.89 mmol) en CH₂Cl₂ (4 mL) a 0 °C engadiuse sucesivamente vía xiringa Et₃N (0.25 mL, 1.07 mmol) e cloroformiato de bencilo (0.15 mL, 1.07 mmol). A solución axitouse a temperatura ambiente durante 16 h. A reacción detívose coa adición de H₂O (5 mL), a fase acuosa separouse e extraeuse con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). A fase orgánica reunida lavouse con disolución saturada de NaCl (20 mL), secouse con MgSO₄, filtrouse e concentrouse. O cru purificouse mediante cromatografía de xel de sílice a presión (hexano/AcOEt, 90:10), obténdose **8** (155 mg, 49%) como un aceite incoloro.

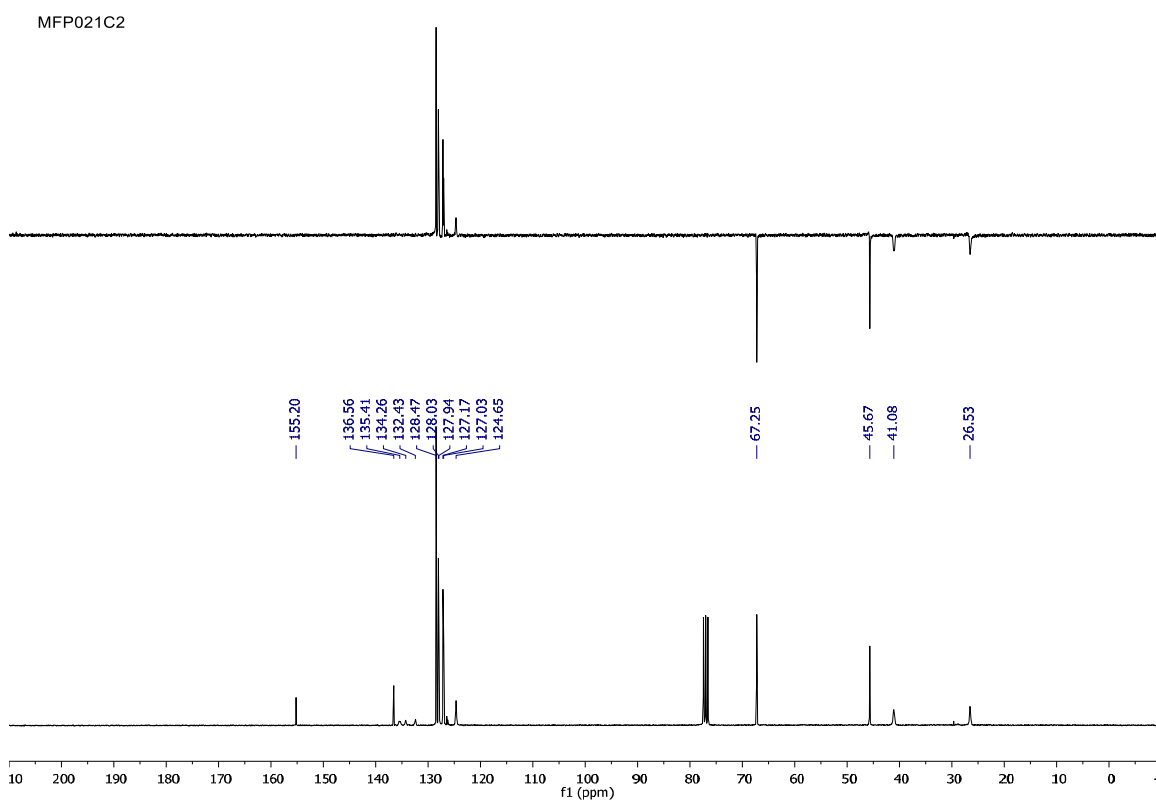
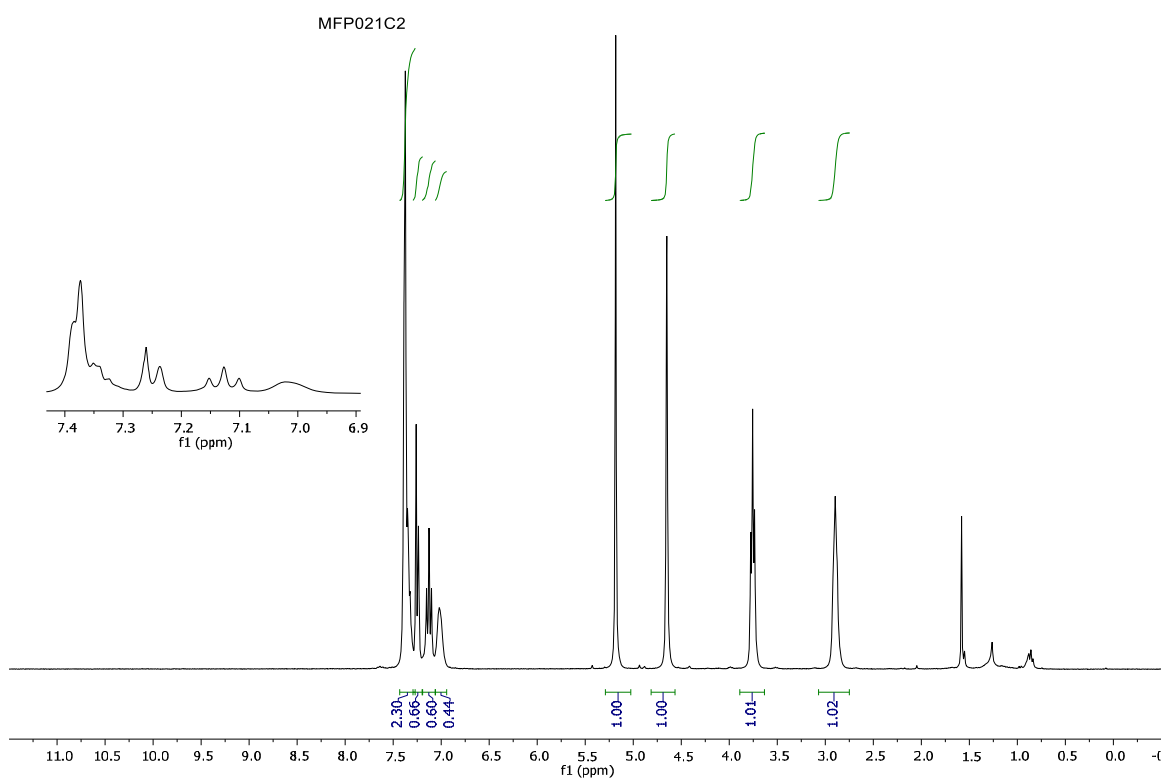
¹H-RMN: (300 MHz, CDCl₃): δ 2.90 (sa, 1 H), 3.76 (t, *J* = 6.1 Hz, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 5.18 (s, 2 H), 7.02 (sa, 1 H), 7.13 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 7.31–7.45 (m, 5 H).

¹³C-RMN: (75 MHz, CDCl₃): δ 26.5 (CH₂), 41.1 (CH₂), 45.7 (CH₂), 67.3 (CH₂), 124.7(CH), 127.0 (CH), 127.2 (CH), 127.9 (CH), 128.0 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 132.4 (C), 134.3 (C), 135.4 (C), 136.6 (C), 155.2 (C).

EM (ESI): m/z (%) 326.1 ([M⁺(³⁷Cl)], 2), 324 ([M+Na(³⁵Cl)]⁺, 5), 196 (100).

EMAR (ESI): Calculado para C₁₇H₁₆ClNO₂+Na: 324.0767; atopado: 324.0757.

Parte experimental

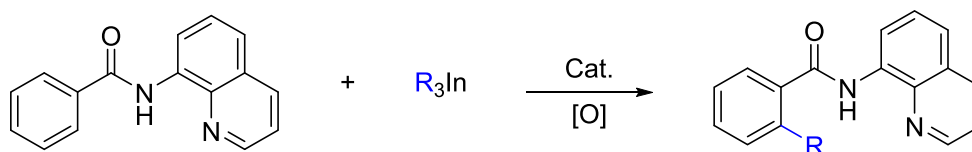


6. Conclusiones

Conclusións

6. Conclusións.

- (1) Estudouse a reacción de funcionalización C-H de R_3In con 8-benzilaminoquinolina baixo catálise de ferro, cobalto e cobre. Baixo as condicións estudadas, a reacción transcorre en baixos rendementos, sendo necesario realizar máis experimentación.

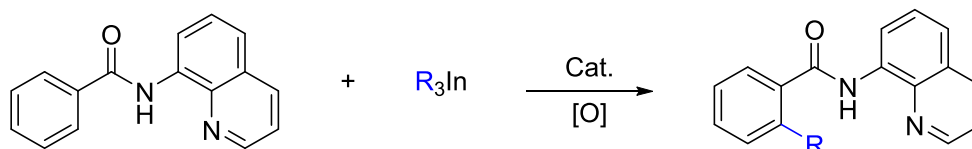


- (2) Sintetizouse 5-cloro-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de bencilo seguindo unha ruta sintética versátil de 6 etapas cun rendimento global do 7% a partires de 2-clorobenzaldehido. A etapa clave da síntese é a ciclación intramolecular dun ariletícarbamato baixo catálise dun ácido de Lewis.

Conclusiones

6. Conclusions.

- (1) The transition metal-catalyzed C-H functionalization reaction using R_3In and 8-benzylaminoquinoline was studied. Under the studied conditions the reactions have a low yield, being necessary to carry out more experiments.



- (2) The Benzyl 5-chloro-3,4-dihydroisoquinoline-2(1H)-carboxylate was synthesized following a 6 step synthetic route in a 7% overall yield. The key step of the synthesis was the intermolecular cyclization of an aryethylcabamate, using a Lewis acid as catalyst.