



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN

“SÍNTESIS Y REACTIVIDAD DE QUINOLINAS
E ISOQUINOLINAS. MONOGRAFÍA”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

EDUARDO LOPEZ MANRIQUEZ

ASESOR: DR. JOSE GUILLERMO PENIERES CARRILLO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES CUAUTITLAN



Departamento de
Exámenes Profesionales

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la TESIS:

"Síntesis y Reactividad de Quinolinas e Isoquinolinas. Monografía"

que presenta el pasante: Eduardo López Manríquez
con número de cuenta: 09854831-6 para obtener el título de :
Químico Farmacéutico Biólogo

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 12 de Enero de 2004

- PRESIDENTE Dr. Rene Miranda Ruvalcaba
VOCAL Dr. José Guillermo Penieres Carrillo
SECRETARIO Dr. José Luis Arias Téllez
PRIMER SUPLENTE MC. Brigida Del Carmen Camacho Enriquez
SEGUNDO SUPLENTE QFB. Leticia Badillo Solis

AGRADECIMIENTOS

A Dios por permitirme lograr mi carrera y por todo aquello que le da sentido a mi vida, con agradecimiento eterno.

A mi Madre por sus bendiciones, comprensión y apoyo en este camino tan difícil.

A mi hermana Eloisa por la confianza y el apoyo que me ha brindado.

A mi hermana Eva por sus palabras de aliento.

A Angélica por la paciencia, comprensión y ayuda para terminar éste trabajo.

Al Dr. José Guillermo Penieres por su amistad, confianza, por darme la oportunidad de trabajar con él, además, de la gran ayuda y apoyo brindado en la elaboración de esta tesis.

A la M. C. Ofelia Vega por todos sus consejos, palabras de aliento y brindarme su amistad.

A mis sinodales por su colaboración en la revisión de esta tesis.

A mis amigos de toda la carrera: Carlos, Susana, Eleazar, Miriam, Lucia, Brenda, Caty, Marisol, Blanca, Leslie, Fabrizio, Lupita.

A los compañeros del L-121 César, Francis, Ernesto, Sandra, Angélica, Lucia, Roberto O, Rubén.

A los profesores, Dra. Adriana Morales, M. C. Andrea Becerril, Dr. Enrique Ángeles, Dr. José Guillermo Penieres, Dr. Marco Antonio Vega, Dr. Rene Miranda, Dra. Ma. Teresa Ramírez, por sus excelentes clases.

ÍNDICE

Página

Abreviaturas	1
1 Objetivos	3
2. Introducción	5
3. Generalidades	7
4. Quinolina y Derivados	10
4.1. Estrategias Sintéticas de Quinolinas	10
4.1.1. Formación de Un Enlace	11
4.1.1.1. Estrategia Tipo 1	11
4.1.1.1.1. Condensación	11
4.1.1.2. Estrategia Tipo 2	11
4.1.1.2.1. Sustitución Nucleofílica	11
4.1.1.2.2. Acoplamiento	12
4.1.1.3. Estrategia Tipo 3	13
4.1.1.3.1. Cicloadición	13
4.1.1.3.2. Acoplamiento.....	14
4.1.1.4. Estrategia Tipo 4	16
4.1.1.4.1. Sustitución Nucleofílica	16
4.1.1.4.2. Termólisis	16
4.1.1.5. Estrategia Tipo 5	17
4.1.1.5.1. Ciclocondensación	17
4.1.1.5.2. Acoplamiento	18
4.1.1.6. Estrategia Tipo 6	19
4.1.1.6.1. Termólisis	19
4.1.1.7. Estrategia Tipo 7	20
4.1.1.7.1. Sustitución Nucleofílica	20
4.1.2. Formación de Dos Enlaces	23
4.1.2.1. Estrategia Tipo 8	23
4.1.2.1.1. Sustitución Nucleofílica	23
4.1.2.2. Estrategia Tipo 9	24
4.1.2.2.1. Sustitución Nucleofílica	24
4.1.2.3. Estrategia Tipo 10	28
4.1.2.3.1. Sustitución Electrofílica	28
4.1.2.3.2. Cicloadición	30
4.1.2.4. Estrategia Tipo 11	31
4.1.2.4.1. Sustitución Nucleofílica	31

4.1.2.5. Estrategia Tipo 12	32
4.1.2.5.1. Ciclocondensación	32
4.1.2.6. Estrategia Tipo 13	33
4.1.2.6.1. Sustitución Electrofílica	33
4.1.2.7. Estrategia Tipo 14	34
4.1.2.7.1. Sustitución Electrofílica	34
4.1.2.8. Estrategia Tipo 15	35
4.1.2.8.1. Sustitución Electrofílica	35
4.1.2.9. Estrategia Tipo 16	36
4.1.2.9.1. Sustitución Electrofílica	36
4.1.2.9.2. Sustitución Nucleofílica	40
4.1.2.9.3. Termólisis	41
4.1.3. Formación de Tres Enlaces	43
4.1.3.1. Estrategia Tipo 17	43
4.1.3.1.1. Sustitución Nucleofílica	43
4.2. Reactividad de Quinolinas	45
4.2.1. Reacciones de Adición	45
4.2.1.1. Reacciones de Adición Nucleofílica	45
4.2.1.2. Reacciones de Adición-Eliminación	48
4.2.1.3. Reacciones de Adición Vía Radicales Libres	49
4.2.2. Reacciones de Condensación	50
4.2.3. Reacciones de Sustitución	51
4.2.3.1. Reacciones de SEA	51
4.2.3.2. Reacciones de SNA	53
4.2.3.3. Reacciones Combinadas de SEA y SNA	56
4.2.4. Reacciones de Oxidación	57
4.2.5. Reacciones de Reducción	59
4.3. Actividad Biológica	60
5. Isoquinolina y Derivados	64
5.1. Estrategias Sintéticas de Isoquinolinas	65
5.1.1. Formación de Un Enlace	65
5.1.1.1. Estrategia Tipo 1	65
5.1.1.1.1. Sustitución Electrofílica	65
5.1.1.2. Estrategia Tipo 2	67
5.1.1.2.1. Condensación	67

5.1.1.3. Estrategia Tipo 3	68
5.1.1.3.1. Sustitución Nucleofílica	68
5.1.1.4. Estrategia Tipo 4	69
5.1.1.4.1. Condensación	69
5.1.1.5. Estrategia Tipo 5	69
5.1.1.5.1. Sustitución Electrofílica	69
5.1.2. Formación de Dos Enlaces	70
5.1.2.1. Estrategia Tipo 6	70
5.1.2.1.1. Sustitución Electrofílica	70
5.1.2.2. Estrategia Tipo 7	71
5.1.2.2.1. Condensación	71
5.1.2.3. Estrategia Tipo 8	73
5.1.2.3.1. Cicloadición	73
5.1.2.4. Estrategia Tipo 9	73
5.1.2.4.1. Sustitución Electrofílica	73
5.1.2.4.2. Cicloadición	80
5.1.2.5. Estrategia Tipo 10	81
5.1.2.5.1. Sustitución Electrofílica	81
5.1.2.6. Estrategia Tipo 11	83
5.1.2.6.1. Sustitución Nucleofílica	83
5.1.2.7. Estrategia Tipo 12	85
5.1.2.7.1. Acoplamiento	85
5.1.2.8. Estrategia Tipo 13	87
5.1.2.8.1. Sustitución Electrofílica	87
5.1.3. Formación de Tres Enlaces	88
5.1.3.1. Estrategia Tipo 14	88
5.1.3.1.1. Condensación	88
5.1.3.1.2. Sustitución Nucleofílica	89
5.1.3.2. Estrategia Tipo 15	91
5.1.3.2.1. Sustitución Nucleofílica	91
5.1.3.3. Estrategia Tipo 16	93
5.1.3.3.1. Sustitución Electrofílica	93
5.2. Reactividad de Isoquinolinas	94
5.2.1. Reacciones de Adición	94
5.2.1.1. Reacciones de Adición Nucleofílica	94
5.2.1.2. Reacciones de Adición-Eliminación	96
5.2.1.3. Reacciones de Adición-Reducción	99
5.2.1.4. Reacciones de Adición Vía Radicales Libres	100
5.2.1.5. Reacciones de Expansión del Anillo Piridínico	101

5.2.2. Reacciones de Cicloadición	102
5.2.3. Reacciones de Condensación	104
5.2.4. Reacciones de Sustitución	105
5.2.4.1. Reacciones de SEA	105
5.2.4.2. Reacciones de SNA	107
5.2.5. Reacciones de Oxidación	110
5.2.6. Reacciones de Reducción	112
5.3. Actividad Biológica	116
6. Conclusiones	120
7. Referencias	121

ABREVIATURAS

1,4-CHD	1,4-Ciclohexadieno
Boc	Butoxicarbonilo
BSA	<i>N,O</i> -Bis(trimetilsilil)acetamida
BtH	Benzotriazol
Bu	Butilo
CAN	Nitrato cérico de amonio
Cbz	Benciloxicarbonilo
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undeceno
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DIBALH	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPA	Diisopropanolamina
DMF	Dimetilformamida
DMS	Sulfuro de dimetilo
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMME	(Etoximetilen)malonato de dietilo
EMMN	(Etoximetilen)malatonitrilo
Et	Etilo
HMPA	Hexametilfosforamida
LDA	Diisopropilamida de litio
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
Me	Metilo
NAD(P)H	Fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina
NADH	Dinucleótido de nicotinamida y adenina
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butillitio
Nu	Nucleófilo
OTf	Trifluorometansulfonato
PDANO	<i>N</i> -Óxido del ácido piridina-2,6-dicarboxílico
Ph	Fenilo
PIDA	Diacetato de fenilyodo III
PPA	Ácido polifosfórico
Pr	Propilo
PTS	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
SNA	Sustitución nucleofílica aromática
SNE	Sustitución electrofílica aromática
TBAF	Fluoruro de tetrabutilamonio
TBAR	2,3,5-Tri- <i>O</i> -benzoil-1- <i>O</i> -acetil- β - <i>D</i> -ribofuranosa
TBDMSCI	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsililo
TBDPSCI	<i>t</i> -Butilclorodifenilsilano

TBSCI	Cloruro de <i>t</i> -butildimetilsiloxilo
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Butilo
<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -Butóxido de potasio
TEA	Trietilamina
TES-OTf	Trifluorometansulfonato de trietilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THIQ	Tetrahidroisoquinolina
THQ	Tetrahidroquinolina
TMS	Tetrametilsilano
TMSAN	Trimetilsililacetónitrilo
TMSOTf	Trifluorometansulfonato de trimetilsililo
Ts	Toluensulfonilo
Tsoc	Tri- <i>iso</i> -propilsililoxicarbonilo
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

1. OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

Realizar una investigación bibliográfica y hemerográfica acerca de la síntesis, reactividad y actividad biológica de los sistemas heterocíclicos quinolina e isoquinolina, así como de algunos de sus derivados más importantes; lo anterior para producir un trabajo de revisión actualizado, organizado y de fácil comprensión, para que pueda ser usado como material de consulta por alumnos y profesores involucrados en el área de la Química Heterocíclica.

Realizar un trabajo de revisión bibliográfica y hemerográfica sobre la síntesis, reactividad y actividad biológica de la quinolina, isoquinolina y derivados; pretendiendo que este trabajo forme parte de un libro de Química Heterocíclica, el cual será elaborado por profesores de la sección de Química Orgánica de la FES Cuautitlán.

OBJETIVOS PARTICULARES

Consultar fuentes de información hemerográfica relacionadas al tema con fechas de publicación entre los años de 1980-2003.

Realizar resúmenes sobre la síntesis, reactividad y actividad biológica de las moléculas objetivo de los diferentes artículos consultados.

Realizar una consulta de información bibliográfica para complementar y enriquecer la información obtenida de las fuentes hemerográficas.

Ordenar la información recabada de las diferentes fuentes de información consultadas en síntesis, reactividad y actividad biológica, tanto para quinolina, isoquinolina, como de sus derivados.

Analizar y organizar la información obtenida sobre la síntesis de quinolina, isoquinolina y derivados, en diferentes estrategias sintéticas.

Analizar y organizar la información sobre la reactividad de quinolinas, isoquinolinas y derivados, con respecto a los diferentes tipos de reacciones que éstos experimentan.

Organizar la información recabada sobre la actividad biológica que posee la quinolina, isoquinolina y sus derivados.

Editar la información anterior y realizar un manuscrito final.

2. INTRODUCCIÓN

Los fundamentos de la Química Orgánica se consolidaron a mediados del siglo XVIII, cuando la Química paso de ser un arte de los alquimistas a una ciencia moderna.

Un área de esta ciencia, es la Química Heterocíclica, la cual se encarga del estudio de los sistemas heterocíclicos, los cuales son anillos carbocíclicos que además de contener átomos de carbono contienen uno o más átomos diferentes a él, como nitrógeno, oxígeno y azufre, principalmente, llamados heteroátomos. Estos últimos, se definen como compuestos en donde dos átomos de un anillo también pertenecen a otro o a otros anillos.

También, los compuestos heterocíclicos fusionados pueden ser clasificados inicialmente de acuerdo a la naturaleza de los anillos que los forman. Así, es posible tener heterociclos fusionados en donde cuando menos uno de los anillos es un sistema homocíclico, ya que también se presentan estructuras en donde todos los anillos son heterocíclicos. Dentro de los primeros, una posterior clasificación se puede realizar con base principalmente en el tamaño del anillo heterocíclico, resaltando por su abundancia e importancia los compuestos que presentan un anillo bencénico fusionado a un anillo heterocíclico de cinco o seis miembros, con uno más heteroátomos.

Como parte de esta clasificación, resaltan los sistemas bencénicos fusionados a un anillo de piridina, formando dos posibles isómeros de posición conocidos con los nombres triviales de quinolina e isoquinolina.

La quinolina e isoquinolina fueron descubiertas en los destilados del alquitrán y son moléculas de interés debido a que presentan un gran número de aplicaciones, siendo empleadas para la fabricación de polímeros, colorantes, compuestos fotocrómicos, saborizantes, fragancias, desinfectantes, surfactantes, anticorrosivos, antioxidantes, herbicidas, medicamentos, además de utilizarse como reactivos en síntesis orgánica, entre otras.

Los diferentes derivados de la quinolina e isoquinolina presentan una amplia variedad de usos en medicina como son: analgésicos, anestésicos, ansiolíticos, antidepresivos, psicotrópicos, sedantes, hipnóticos, antitusivos, antihistamínicos, antiaritmicos, antihipertensivos, diuréticos, antiulcerosos, antidiarréicos, fungicidas, bactericidas, antiparasitarios, antihelmínticos, antimaláricos, etc.

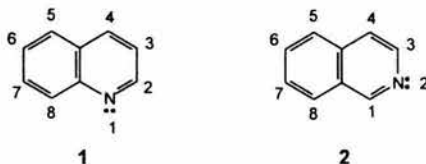
Finalmente, este trabajo de tesis presenta de manera resumida un estudio actualizado de los heterociclos quinolina, isoquinolina y algunos de sus derivados, pretendiendo que éste sea un material de apoyo para alumnos y profesores, que por su contenido actualizado es ideal para enriquecer el curso de Química Heterocíclica de nivel licenciatura, ya que las referencias con las que ha sido elaborado son de años recientes.

Los métodos de síntesis de quinolina e isoquinolina se organizan por tipos de estrategias sintéticas, las cuales se plantean con respecto al número, posición y tipo de reacción química con que se realiza el cierre de cada núcleo estructural. Por otro lado, en los temas de reactividad se incluyen las características de cada tipo de reacción y en algunos casos los posibles mecanismos, facilitando así la comprensión de la reacción analizada.

El capítulo de actividad biológica de los sistemas presentados hace énfasis sobre algunas de sus propiedades farmacológicas, dado que dichos heterociclos se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza y se han utilizado en la medicina tradicional desde tiempos antiguos.

3. GENERALIDADES

La quinolina (1) e isoquinolina (2) son dos benzopiridinas isoméricas que guardan la misma relación con el naftaleno, como la piridina con el benceno. Así, tanto la quinolina como la isoquinolina son dos moléculas bicíclicas que se producen al fusionar un anillo de benceno a diferente cara de un núcleo de piridina. Estos heterociclos son débilmente básicos; además de que se consideran como sistemas de 10 electrones π aromáticos deslocalizados, Esquema 1.¹



Esquema 1

QUINOLINA

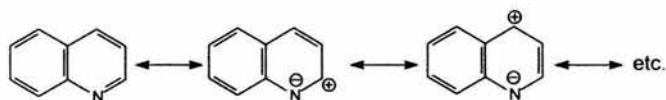
La quinolina fue descubierta en el destilado del alquitrán de hulla por Runge en el año de 1834 y la nombró "Leucol" (de *λευκο-* y *oleum*, petróleo). La base fue obtenida por Gerhardt en 1842 mediante una destilación alcalina de la quinina o de estricnina, y se nombró "quinolein" o "quinolin".²

Pero no fue sino hasta 1882 cuando Hoogewerff y Van Dorp demuestran que el "Leucol" de las bases crudas del alquitrán y el "quinolin" obtenido por destilación alcalina de la quinina, eran idénticos, al observar que en ambas destilaciones se obtiene un producto a los mismos puntos de ebullición, formándose un mismo hidrato ($3H_2O$). Aunque el primero en citar y en proponer la fórmula estructural de la quinolina es Köner en "*Die Chemie von Pyridins und Seiner Derivate* by A. Calm".²

La quinolina también es conocida como 1-benzazina o como benzo[b]piridina, teniendo la fórmula condensada C_9H_7N con peso molecular de 129.15, es un líquido incoloro, refringente, olor picante, es altamente higroscópico, soluble en alcohol etílico, éter etílico, acetona y sulfuro de carbono. Además, por ser una base débil (K_b 3.2×10^{-10}) se disuelve en los ácidos para formar las correspondientes sales.³

La quinolina tiene las siguientes constantes físicas: p. eb., $237.10^\circ C.$; p.f., $-15.6^\circ C.$; d^{15} , 1.0978, d^{120} , 1.0150; n_D^{15} 1.62928; presión de vapor, 2.55 mm a $75.3^\circ C.$, 10.65 mm a $104.3^\circ C.$; calor de fusión, 19.98 cal./g.³

La quinolina al ser una molécula de carácter aromático, presenta diferentes estructuras resonantes propuestas, Esquema 2, lo que permite entender mejor sus propiedades químicas, así como algunas propiedades físicas.⁴



Esquema 2

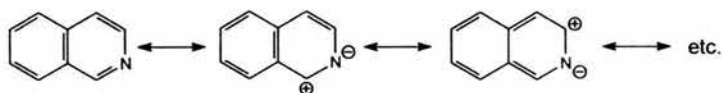
ISOQUINOLINA

La isoquinolina, que también recibe los nombres de 2-azanaftaleno, 2-benzazina o benzo[c]piridina, fue reportada en 1885 por Hoogewerff y Van Dorp, quienes aislaron una pequeña cantidad de esta base a partir de una fracción de extracto crudo del alquitrán de hulla.⁵

Muchos derivados de la isoquinolina son obtenidos de tres principales fuentes naturales: alquitrán de la hulla, petróleo y de vegetales; Kruber reporta el aislamiento de 1-metilisoquinolina, 3-metilisoquinolina y 1,3-dimetilisoquinolina a partir del alquitrán de hulla; Ochiai realiza la separación de isoquinolina, quinolina y *N*-óxidos a partir de una mezcla cruda obtenida del alquitrán de hulla. Un gran número de compuestos derivados de la isoquinolina son aislados de vegetales en forma de alcaloides isoquinolínicos, los cuales son biosintetizados a partir de la tirosina, así los alcaloides con núcleo isoquinolínicos son compuestos de gran interés debido a su actividad fisiológica.⁵

Tanto las propiedades químicas y físicas de la isoquinolina son parecidas a las de 1 y del naftaleno; la isoquinolina con fórmula molecular C_9H_7N , con peso molecular de 129.15; es un compuesto poco colorido de forma cristalina, con olor similar al benzaldehído; siendo una base más fuerte que la quinolina ($K_b \ 2 \times 10^{-9}$), reacciona con haluros de alquilo para formar sales cuaternarias; es soluble en alcohol etílico, éter etílico y en la mayoría de los solventes orgánicos. Freiser y Glowacki señalan las siguientes constantes físicas p.f., 26.48 ± 0.1 °C, p.eb., 243.25 °C. a 760 mm de presión; dT/dP , 0.059 °C; d^{30} , 1.09101; d^{100} , 1.03540; viscosidad 3.2528 cP a 30° C., 1.0230 a 100° C.; n^{30}_D 1.62078; calor de fusión, 1.34 kcal/mol; calor de combustión 1123 kcal/mol; calor de vaporización de 11.7 Kcal/mol.³

La isoquinolina al igual que 1, también tiene estructuras de resonancia propuestas, algunas de las cuales son presentadas en el Esquema 3.⁴



Esquema 3

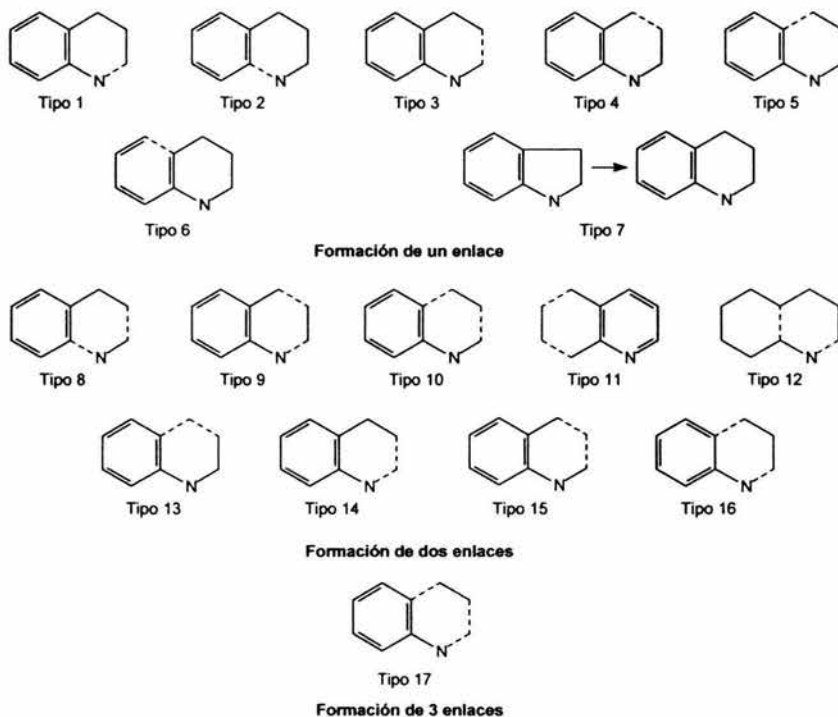
El factor diferencial entre la preparación de quinolina e isoquinolina es el hecho de que la mayoría de las síntesis de quinolina produce directamente la especie aromática, mientras que algunas de las síntesis de isoquinolina de mayor aplicación producen en un principio bases parcialmente reducidas. Sin embargo, existen diversos métodos de deshidrogenación para realizar la conversión de las hidroisoquinolinas a los productos aromáticos correspondientes.¹

4. QUINOLINA Y DERIVADOS

4.1. ESTRATEGIAS SÍNTETICAS DE QUINOLINAS

Debido a que existe una gran diversidad de métodos para la síntesis de la quinolina, en el presente trabajo de tesis se consideran principalmente 2 criterios, para dividir y agrupar en 17 diferentes tipos de estrategias sintéticas:

- 1) Con respecto al número y posición de la formación de enlaces para efectuar el cierre del anillo en el sistema heterocíclico; es decir, formación de un enlace, formación de dos enlaces y formación de tres enlaces; donde los enlaces formados se marcan con líneas punteadas en el Esquema 4.
- 2) El cierre del anillo en las estrategias sintéticas se puede llevar a cabo mediante reacciones de: sustitución nucleofílica, sustitución electrofílica, cicloadición, acoplamiento y termólisis. De estas formas, la última es la menos empleada para la síntesis de los sistemas heterocíclicos, según la exhaustiva revisión realizada.



Esquema 4

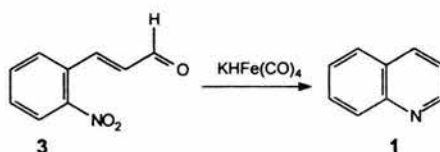
4.1.1. FORMACIÓN DE UN ENLACE

4.1.1.1. ESTRATEGIA TIPO 1

Este tipo de estrategia comprende aquellos métodos de síntesis donde el cierre del heterociclo de la quinolina se lleva a cabo entre el átomo de nitrógeno y el C-2.

4.1.1.1.1. CONDENSACIÓN

Una de las síntesis más conocidas para este tipo de estrategia es utilizando como sustrato inicial *o*-nitrocinamaldehído **3**, éste posteriormente se reduce con tetracarbonilhidruroferato de potasio, Esquema 5.⁴



Esquema 5

La quinolina se obtiene con un buen rendimiento y para que la reducción sea más vigorosa se requiere proteger al aldehído o la cetona.⁴

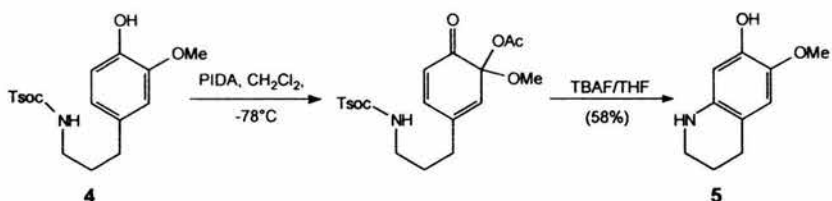
4.1.1.2. ESTRATEGIA TIPO 2

En esta estrategia se encuentran los métodos sintéticos en donde existe la formación de un enlace entre la posición C-8a y el átomo de nitrógeno para efectuar el cierre del anillo piridínico del esqueleto de la quinolina.

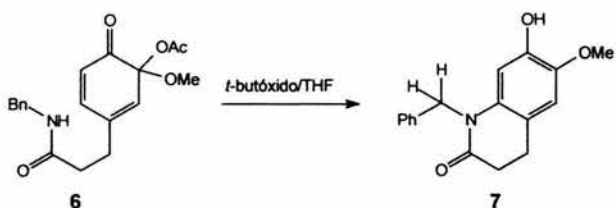
4.1.1.2.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Pouységu y Quideau realizan inicialmente la síntesis del *N*-tosilatofenol carbamato **4**, al suministrar diacetato de fenilyodo(III) (PIDA) como mediador de la acetoxilación oxidativa, genera el correspondiente acetato de *orto*quinol. Finalmente, para llevar a cabo la ciclización, se añade fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en THF, formando así el anillo de la tetrahidroquinolina **5**, según se muestra en el Esquema 6.⁶

Un método de síntesis similar al anterior consiste en inducir la ciclización del acetato bencilado amido *orto*quinol, mediante la base *t*-butóxido de potasio en reflujo con THF, obteniendo la 3,4-dihidro-2-oxoquinolina **7** con un rendimiento del 38%, Esquema 7.⁶



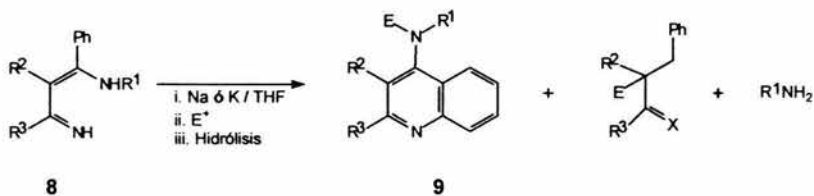
Esquema 6



Esquema 7

4.1.1.2.2. ACOPLAMIENTO

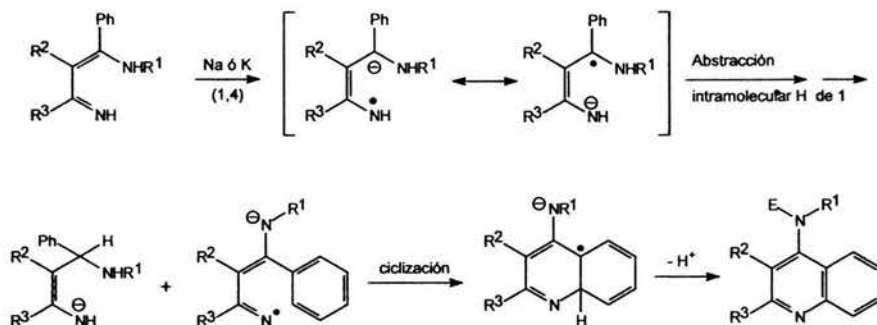
Barluenga y colaboradores realizan la síntesis de la 4-(arilamino)quinolina al hacer reaccionar una 3-amino-2-alquénimina **8** con un exceso de sodio o potasio a temperatura ambiente en un solvente inerte como THF (Esquema 8), produciéndose un cambio intenso de color entre las 4-10 horas; posteriormente, se adiciona un electrófilo (H₂O, MeOH, MeI o EtBr) en proporción 1:3, después la mezcla de reacción es hidrolizada. Se hace una extracción ácido-base de la mezcla de reacción o bien una destilación a presión reducida donde se obtiene entre el 42-48% de 4-(arilamino)quinolina **9**.⁷



R¹ = Ph, *p*-MeC₆H₄;
 R² = Me, Et;
 R³ = Ph, *p*-MeC₆H₄;
 E = H, Me, Et.

Esquema 8

La formación de la quinolina se puede explicar mediante un proceso de ciclización intramolecular de la 3-amino-2-alqueninamina vía radicales iminilo, Esquema 9; mediante la utilización de sodio o potasio se propone la formación del ión-radical que tiende a estabilizarse por la abstracción intermolecular de hidrógeno, originando el monoanión y el radical iminilo; así, por ciclización y aromatización se obtiene el derivado quinolínico.⁷



Esquema 9

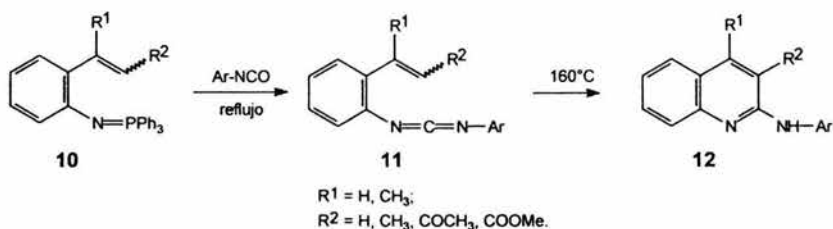
Este nuevo método es sencillo, además de ser altamente efectivo por la naturaleza del metal alcalino e inclusive regioselectivo para la síntesis de 4-(arilamino)quinolinas, considerando que estos compuestos no son fácilmente obtenidos por otros métodos.⁷

4.1.1.3. ESTRATEGIA TIPO 3

En esta sección están comprendidos los métodos sintéticos en donde el cierre del anillo del heterociclo de la quinolina se hace mediante la formación de un enlace entre C-2 y C-3, posiciones también conocidas como α y β , respectivamente.

4.1.1.3.1. CICLOADICIÓN

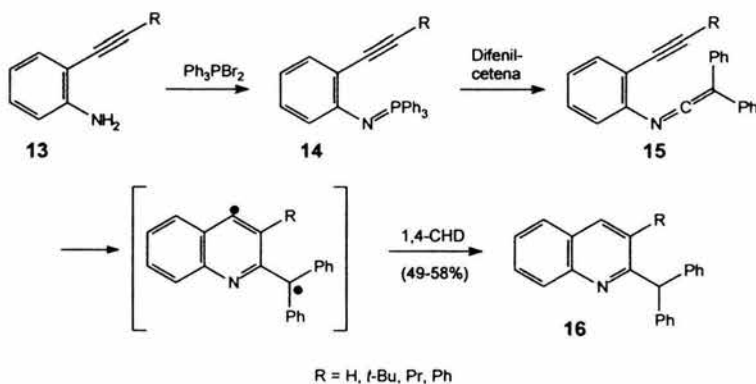
Molina y colaboradores realizan la síntesis de la quinolina directamente de los sustratos iminofosforano **10** e isocianato **11**, sin pasar por el intermediario carbodiimida; el cierre del anillo del heterociclo implica una electrociclización 6π del sistema 2-azadieno seguido por la migración 1,3 de un hidrógeno, tratándose así de una ciclización intramolecular tipo Diels-Alder, como se muestra en el Esquema 10.⁸



Esquema 10

4.1.1.3.2. ACOPLAMIENTO

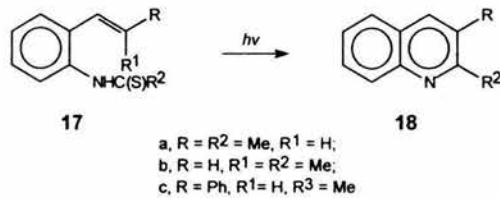
Shi y Wang realizan la síntesis de quinolinas mediante una reacción de cicloaromatización implicando la formación de birradicales, partiendo del sustrato **13**, que se obtiene de la reacción catalizada con paladio entre 2-yodoanilina y un alquino; dicho sustrato es tratado con Ph_3PBr_2 para obtener iminofosforanos **14**; llevándose a cabo una reacción de aza-Wittig con difenilcetena, la reacción se efectúa en benceno con un exceso de 1,4-ciclohexadieno (1,4-CHD) por lo cual se considera primero la formación de la cetenimina **15** seguida por la cicloaromatización para producir el birradical, obteniendo así la quinolina **16**, según se muestra en el Esquema 11.⁹



Esquema 11

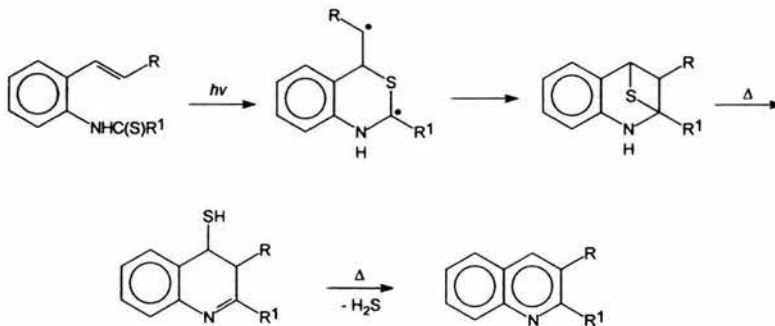
Las ceteniminas, por contener un átomo de nitrógeno en un sistema conjugado, son un excelente precursor para la generación de birradicales los cuales son útiles para la síntesis de compuestos heterocíclicos.⁹

Mayo y colaboradores realizan la irradiación directa con energía $h\nu$ mediante una lámpara de mercurio sobre la *o*-viniltioanilida **17** en acetonitrilo a temperatura ambiente; después de terminada la irradiación, se obtiene la quinolina **18** con un porcentaje de conversión alrededor del 50%.¹⁰



Esquema 12

La transformación a la quinolina comprende la cicloadición intramolecular de la correspondiente tioamida, que produce la entidad inestable de tietano el cual posteriormente se convierte al grupo funcional tiol y consecuentemente la molécula se aromatiza fácilmente al eliminarse H_2S . En el Esquema 13 se ilustra el mecanismo propuesto.¹⁰



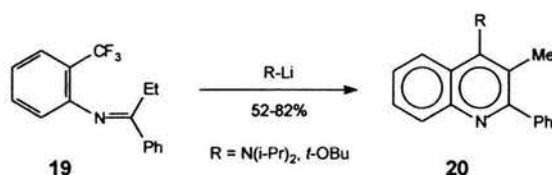
Esquema 13

4.1.1.4. ESTRATEGIA TIPO 4

Esta estrategia se caracteriza por aquellos métodos en donde se contempla la formación del enlace entre las posiciones C-3 y C-4 (posiciones β y γ), para así realizar el cierre del anillo piridínico de la estructura base de la quinolina.

4.1.1.4.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

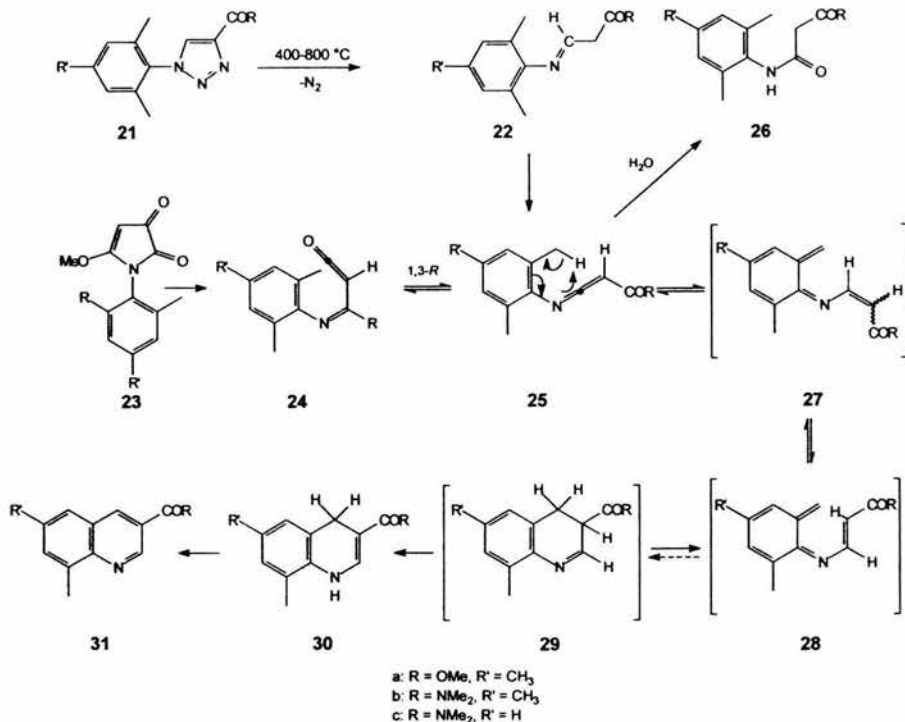
Strekowski et al. realizan la condensación entre la 2-(trifluorometil)anilina con propiofenona para generar el diastéromero (*E*)-cetimina 19, el cual, al ser tratado con LDA y *t*-BuOK proporciona la quinolina 20; ocurriendo una ciclización de naturaleza intramolecular.¹¹



Así, las cetiminas y amidinas son ciclizadas en presencia de alquilamida, dialquilamida, o bases de alcóxido para dar una quinolina conteniendo la función base sobre el C-4, con rendimientos de entre 52 a 82%.¹¹

4.1.1.4.2. TERMÓLISIS

Rao y colaboradores desarrollan un método de síntesis de quinolinas el cual se basa en la termólisis rápida a vacío, además de que consideran que las imidoilcetenas y oxoceteniminas experimentan fácilmente un cambio sigmatrópico 1,3 en el grupo metoxilo a temperaturas mayores de 200°C. Partiendo del 1,2,3-triazol 21 como sustrato inicial se termolisa a una temperatura de 450 °C, con la subsecuente formación de cetenimina 22 y posteriormente la quinolina; sin embargo, la cetenimina por ser poco estable, se transforma a su forma tautomérica de amida 26, por efecto de la humedad del medio ambiente; la formación de la quinolina es explicada en términos de un cambio sigmatrópico 1,5-*H* de la cetenimina 25 para dar la *o*-quinoilimina, seguido de la electrociclización de 28, proporcionando la dihidroquinolina 29 y 30, mediante la oxidación con el oxígeno atmosférico se genera 31. Alternativamente, la pirrolidiona 23 al ser termolisada a 450 °C genera la imidoilcetena 24 y la oxocetenimina 25, para finalmente obtener también la quinolina 31. Mediante este método, Esquema 15, se obtiene alrededor de un 65% de rendimiento.¹²



Esquema 15

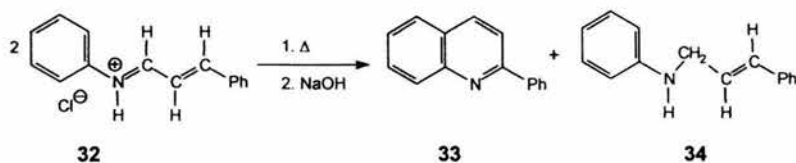
4.1.1.5. ESTRATEGIA TIPO 5

Los métodos de síntesis de quinolinas incluidos en esta categoría son aquellos en donde el cierre del anillo piridínico de la quinolina ocurre con la formación de un enlace entre las posiciones C-4 y C-4a.

4.1.1.5.1. CICLOCONDENSACIÓN

Eisch y Dluzniewski realizan la síntesis de la 2-fenilquinolina basándose en el método de Skraup y Doebner-von Miller; utilizan como sustrato cloruro de cinamaldehídoanilino (32), que experimenta una ligera descomposición al calentarse entre los 50 y 100 °C en suspensión de tolueno o solución de acetonitrilo anhidro, o bien DMSO.¹³

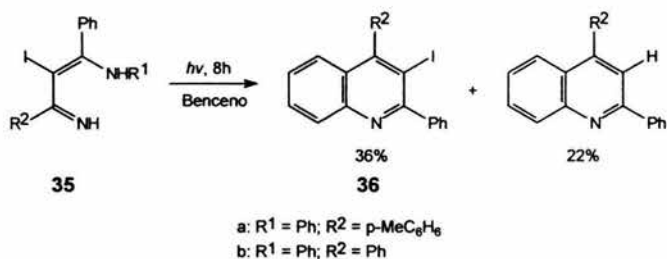
Trabajando bajo condiciones básicas, se generan sólo dos productos, la 2 fenilquinolina (33) y la *N*-cinamilanilina (34); esta reacción es conducida bajo atmósfera de nitrógeno a una temperatura de 64°C., Esquema 16, obteniendo 75% de conversión.¹³



Esquema 16

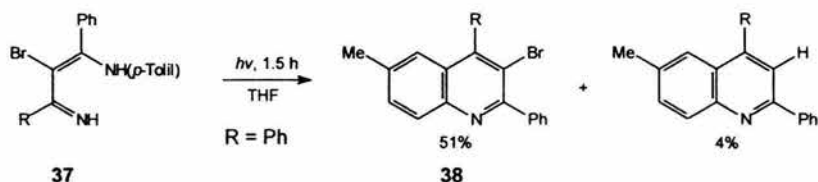
4.1.1.5.2. ACOPLAMIENTO

Campos et al. realizan la síntesis de 3-haloquinolinas al irradiar con luz ultravioleta diferentes 3-amino-2-halo-2-alqueniminas. Por ejemplo, se hace la irradiación con $h\nu$ sobre la 3-amino-2-yodo-2-alquenimina 35 para la obtención de la 3-yodoquinolina 36 en medio no polar por un periodo de 8 hrs. La baja obtención de 3-yodoquinolina, se debe a una fotodeshalogenación, Esquema 17.¹⁴



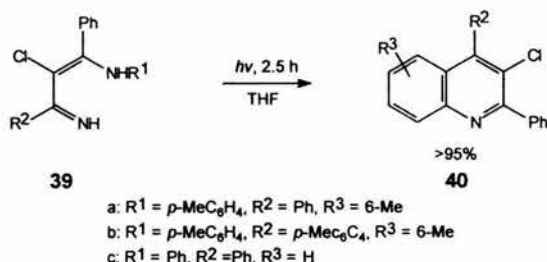
Esquema 17

De la misma manera, es llevada a cabo la reacción fotoquímica para análogos de bromo y cloro, iniciándose la síntesis a partir de los compuestos halogenados de 3-amino-2-alqueniminas como son una *N*-bromosuccinimina 37 o una *N*-clorosuccinimina. La bromoquinolina 38 es obtenida con mayores rendimientos cuando se utiliza THF o benceno como disolvente, y se observa un menor tiempo de conversión cuando se utiliza THF, Esquema 18.¹⁴



Esquema 18

Asimismo, cuando se lleva a cabo la fotorreacción de una 2-cloro-1,3-difenil-2-alquerimina **39**, se obtiene principalmente la formación de cloroquinolina **40**, con un rendimiento mayor al 95% después de la irradiación ultravioleta, empleando THF como disolvente, Esquema 19.¹⁴



Esquema 19

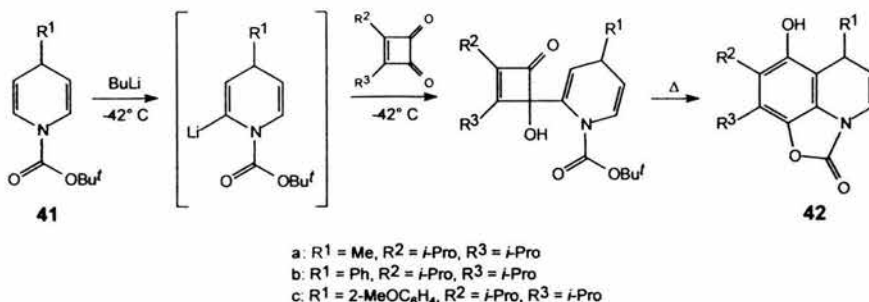
En las reacciones con derivados de cloro no se observa la descloración, en comparación con derivados del yodo y bromo.¹⁴

4.1.1.6. ESTRATEGIA TIPO 6

En esta estrategia sintética se estudian los métodos en los cuales se lleva a cabo el cierre del anillo bencénico específicamente entre las posiciones C-4a y C-5 de la quinolina

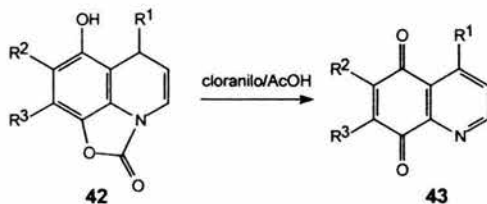
4.1.1.6.1. TERMÓLISIS

Zhang y colaboradores desarrollan un método de síntesis para quinolin-5,8 quinona 4,6,7-sustituidas; el método consiste en hacer reaccionar el sustrato 1-(*t*-butoxicarbonil)-1,4-dihidropiridina **41** con 1-(*t*-butillitio) en THF, para generar el derivado 2-litio-dihidropiridina que reacciona con diferentes 3-ciclobutenodionas 3,4-disustituidas sobre el grupo carbonilo más electrofílico, el aducto obtenido se induce a la ciclización por efecto térmico con temperaturas de 160-165 °C para generar la hidroquinona-1,4-dihidroquinolina **42** con rendimientos de hasta el 74%, Esquema 20.¹⁵



Esquema 20

Posteriormente, se realiza la oxidación de la dihidroquinolina con cloranilo en ácido acético para finalmente obtener **43**, como se muestra en el Esquema 21.¹⁵



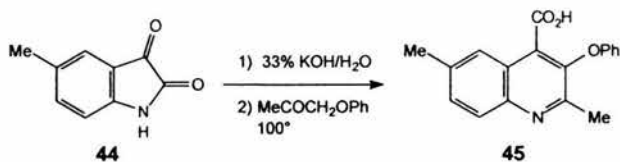
Esquema 21

4.1.1.7. ESTRATEGIA TIPO 7

El tipo de estrategia sintética que se presenta en esta sección corresponde a una expansión de un anillo de cinco miembros para la obtención del anillo piridínico de la quinolina, dicha expansión comprende una apertura o rompimiento de uno de los enlaces del anillo de 5 miembros y, posteriormente, la formación de un nuevo enlace para generar el cierre del heterociclo en estudio.

4.1.1.7.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Uno de los métodos más conocidos y utilizados debido a la factibilidad que presenta es la síntesis de Pfizinger, la cual constituye en sí una modificación al método de síntesis de Friedländer; dicha modificación consiste en utilizar isatinas sustituidas **44**, las cuales se condensan con compuestos carbonílicos en medios básicos, Esquema 22.¹⁶

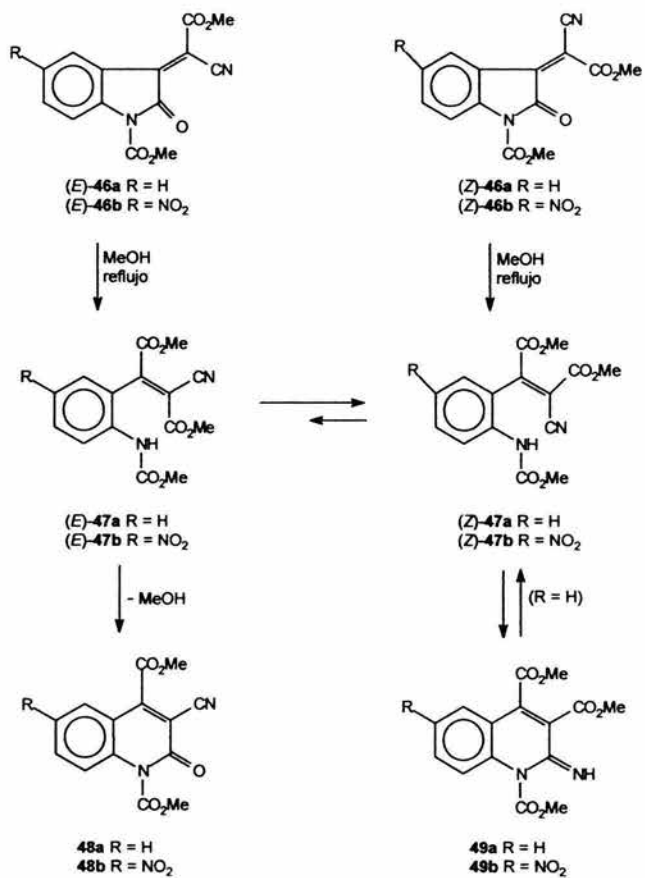


Esquema 22

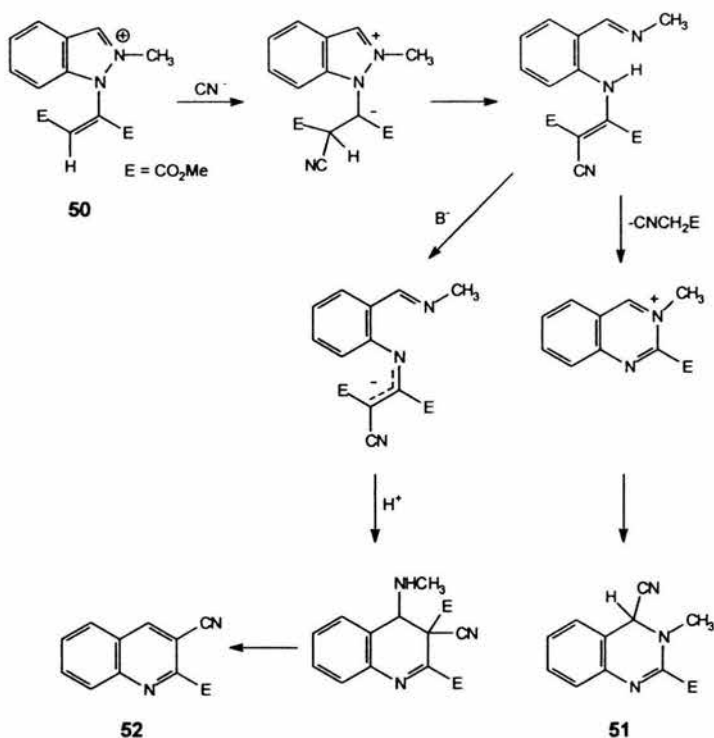
En particular, la reacción se efectúa mediante una ruptura preliminar del anillo de isatina mediante el empleo de una base para dar un derivado del ácido isatínico, que, posteriormente, se condensa con un apropiado derivado cetónico para generar el anillo de quinolina **45**, razón por la cual es considerada como una estrategia de síntesis por expansión de anillo.¹⁶

Rios et al. realizan la reacción de expansión del anillo de compuestos del isatilideno, Esquema 23, demostrando que éste es un método efectivo para la preparación de quinolinas. El isatilideno (*Z*)-**46a** al reflujarlo con metanol en un tiempo de dos horas, genera la correspondiente quinolina **48a** (81%), Esquema 23. La introducción de un grupo nitró en el C-5 presenta un remarcable cambio en la selectividad, esto es bajo las mismas condiciones de reacción, el isatilideno (*Z*)-**46b** después de 30 minutos genera la imina **49b** (72%) acompañado de pequeñas cantidades (<2%) de la quinolina **48b**. La quimioselectividad de la reacción de expansión del anillo es independiente a la estereoquímica de los materiales inicialmente obtenidos desde la conversión selectiva de la correspondiente mezcla (*E*)-**46a** (6:1) para la quinolina **48a** y desde (*E*)-**46b** para la imina **49b**. En consecuencia, la transformación selectiva de (*Z*)-**46a** a **48a** y de (*E*)-**46b** a **49b** involucra un proceso de isomerización.¹⁷

Elguero y colaboradores realizan la síntesis de un derivado de quinolina a partir de la sal de vinilindazolínio que se hace reaccionar con una base como el cianuro de potasio en medio acuoso; obteniendo los productos **51** en 43% y **52** en 62%. El compuesto **51** corresponde al ataque del ion cianuro sobre el ion intermediario quinazolínio; así, el mecanismo propuesto para la formación del derivado de quinolina **52** se presenta en el Esquema 24.¹⁸



Esquema 23



Esquema 24

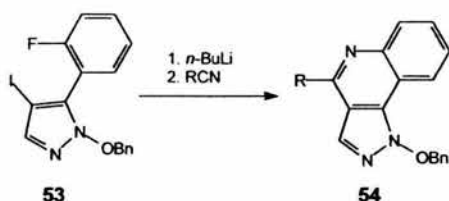
4.1.2. FORMACIÓN DE DOS ENLACES

4.1.2.1. ESTRATEGIA TIPO 8

En esta estrategia se considera un método que implica la formación de dos enlaces: uno entre las posiciones C-8a y el átomo de nitrógeno, y el otro enlace entre C-2 y C-3.

4.1.2.1.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Pauwlas et al. realizan la síntesis de quinolinas con anillos fusionados a partir del 5-(2-fluorofenil)-4-yodopirazol; éste se hace reaccionar con *n*-BuLi y benzonitrilo realizándose a temperatura ambiente por 5 minutos, obteniéndose el 69% de la 4-fenilpirazol[4,3-*c*]quinolina. Así, este método se puede generalizar mediante el siguiente Esquema.¹⁹



Esquema 25

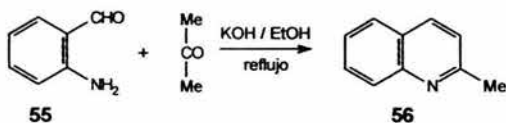
El rendimiento de la reacción dependerá de R, si éste contenga o no sustituyentes electrodonadores o electroattractores, como también del impedimento estérico.¹⁹

4.1.2.2. ESTRATEGIA TIPO 9

La presente estrategia estudia las síntesis que implican la formación de dos enlaces, uno entre C-1 y C-2, y otro entre C-3 y C-4.

4.1.2.2.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

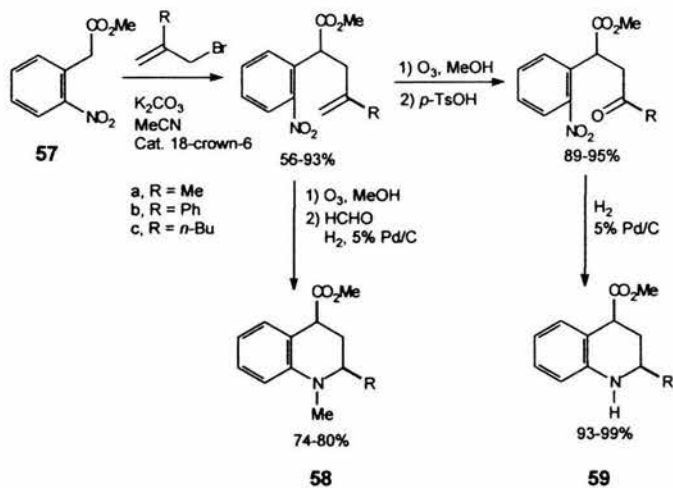
Uno de los métodos clásicos y representativos para esta estrategia es la reacción de Friedländer; este método de síntesis para derivados de la quinolina 56 consiste en condensar un aldehído o una cetona *o*-aminoaromática 55 con algún compuesto carbonílico que contenga el grupo $-CH_2CO-$, Esquema 26. La reacción se lleva a cabo bajo condiciones de reflujo en una solución acuosa o alcohólica de los sustratos en presencia de una base.¹



Esquema 26

Así, la formación del anillo ocurre mediante la formación de la base de Schiff, seguida de la condensación interna de tipo aldólico entre un carbonilo arílico y los grupos metilénicos activados.¹

Bunce y colaboradores realizan la síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas partiendo de la ciclización entre el (2-nitrofenil)acetato de metilo (57) y un haluro alílico, según se muestra en el Esquema 27.²⁰



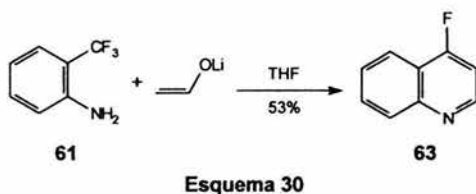
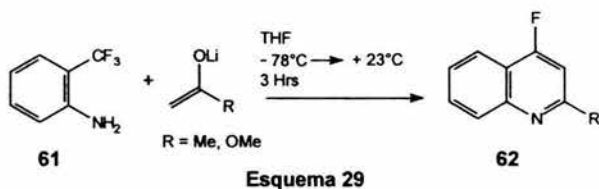
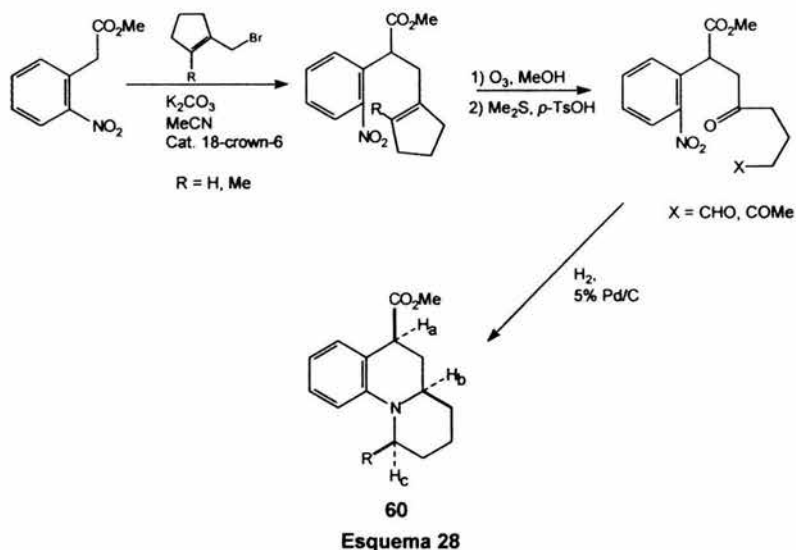
Esquema 27

Para la obtención del producto 58 se llevan a cabo los siguientes pasos: 1) reducción del grupo nitro; 2) condensación del nitrógeno de la anilina o hidroxilamina con el grupo carbonilo; 3) reducción del intermediario de nitrógeno resultante, 4) aminación reductiva de la tetrahydroquinolina con formaldehído producida por ozonólisis. Mientras que para la obtención de (\pm)-*cis*-2-alkil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina-4-carboxilato de metilo (59) es necesaria la ozonólisis en metanol con un tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico antes de la hidrogenación catalítica.²⁰

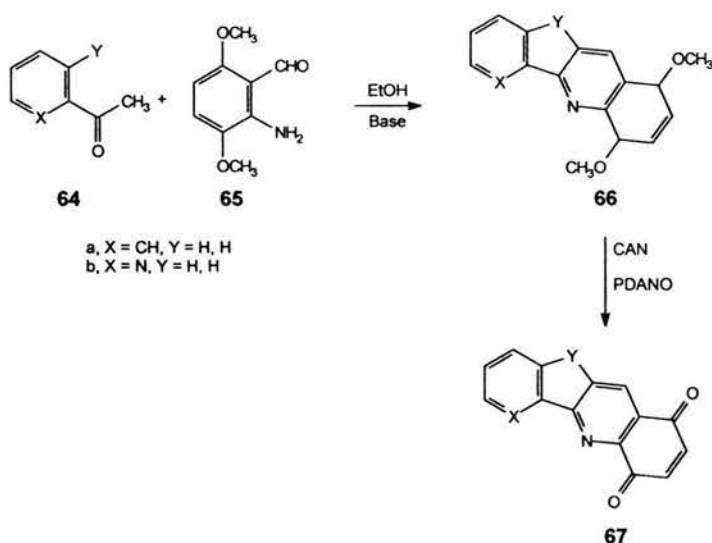
Este método se extiende para la síntesis del éster metílico del ácido 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-benzo[*c*]quinolizina-6-carboxílico (60). La reducción del intermediario final iminio es altamente diastereoselectiva, obteniéndose la adición de hidrógeno en posición opuesta al grupo éster, resultando una configuración *cis* entre el grupo alquilo de C-2 y el grupo éster de C-4 del heterociclo, Esquema 28.²⁰

Strekowski y colaboradores realizan el tratamiento de 2-(trifluorometil)anilina (61) con el enolato de litio de una metilcetona, obteniendo la correspondiente 4-fluoroquinolina 2-sustituída (62), aunque en bajo rendimiento, Esquema 29.²¹

Por otro lado, la reacción de 61 con el enolato del acetaldehído, que se obtiene por litación con THF/*n*-BuLi generando el tetrahydrofurilitio, y que seguido de una fragmentación térmica, da lugar a la formación mayoritaria de la 4-fluoroquinolina (63), Esquema 30.²¹



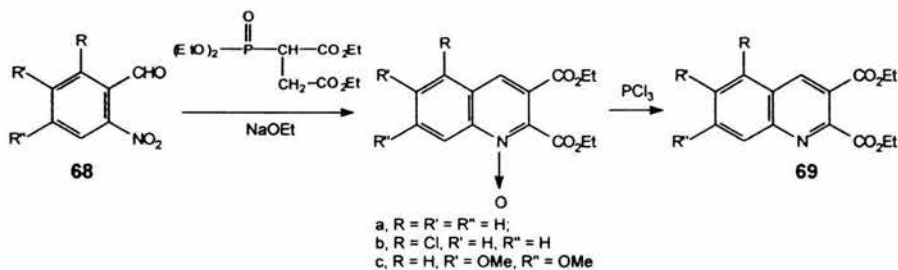
R. Thummel et al. realizan la condensación del aminoaldehído **65** con una arilcetona **64** en medio básico y metanol absoluto, Esquema 31. Debido a que los sustituyentes metoxilo incrementan el carácter nucleofílico de la anilina, se obtiene el sustrato **66**, que se oxida a la quinona **67** utilizando nitrato cérico amoniacal (CAN), además de emplear el *N*-óxido de ácido piridina-2,6-dicarboxílico (PDANO) como catalizador.²²



Esquema 31

Kadin y Lamphere desarrollan un nuevo método de síntesis de derivados de ácidos quinolina-2,3-dicarboxílico, el cual consiste en hacer reaccionar el 2-nitrobenzaldehído **68** con (dietoxifosfinil)succinato de dietilo, bajo condiciones alcalinas, obteniéndose el correspondiente *N*-óxido quinolina-2,3-dicarboxilato que, posteriormente, al darse un tratamiento con tricloruro de fósforo, se genera el diéster de ácido quinolina 2,3-dicarboxílico **69**, como se muestra en el Esquema 32.²³

Mediante este método se obtienen rendimientos de hasta el 73%; el producto puede ser purificado por recristalización en hexano, entre otros disolventes. Esta reacción es considerada como una modificación a la reacción de Wittig.²³



Esquema 32

4.1.2.3. ESTRATEGIA TIPO 10

En este tipo de estrategia sintética se encuentran agrupados aquellos métodos en donde existe la formación de 2 enlaces para generar el esqueleto de la quinolina, un enlace se ubica entre las posiciones C-2 y C-3, y un segundo enlace se produce entre C-4 y C-4a.

4.1.2.3.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

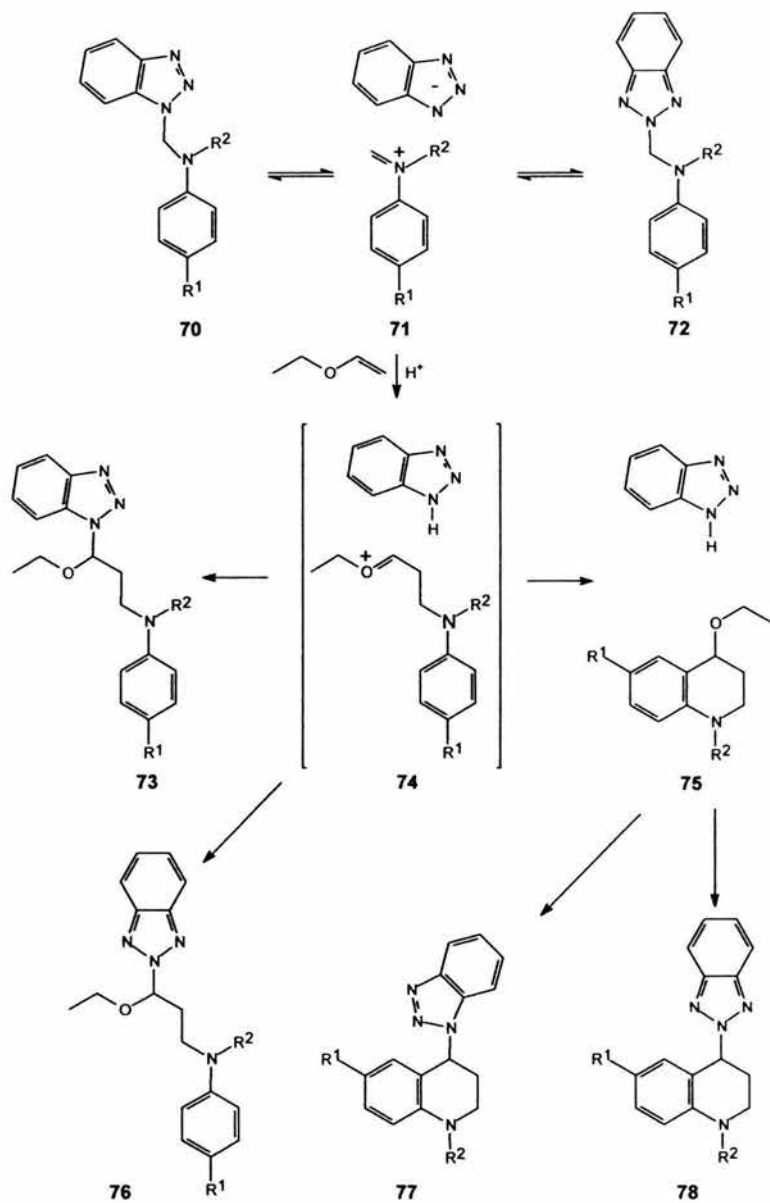
Katritzky et al. reportan que la *N*-alquil-*N*-aril-1*H*-benzotriazol-1-ilmelanamina **70** experimenta un equilibrio reversible con el derivado de benzotriazol-2-ilo **72**, siendo el procedimiento por vía de pares iónicos **71**, como se muestra en el Esquema 33. El derivado de *N*-metilanilina **71** y el etilvinil éter reaccionan bajo condiciones de catálisis ácida para dar la 4-(benzotriazol-1-il)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **77** y derivados de 1,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **78**, existiendo la formación adicional de dos productos isoméricos **73** y **76**; identificándose **74** como el intermediario de todos los productos, Esquema 33.²⁴

A elevadas temperaturas los productos **77** y **78** se ionizan y dan origen al catión iminio **79**, el cual puede ser atacado por diversos nucleófilos; la conversión de la mezcla de **77** y **78** a la tetrahidroquinolina **80**, es alcanzada mediante la reacción con reactivo de Grignard en reflujo con tolueno; para el caso de grupos donadores β-hidrógeno la reducción con reactivo de Grignard también ocurre. Una eficiente preparación de la tetrahidroquinolina **81** es mediante la reducción con hidruro de litio y aluminio, obteniendo rendimientos hasta del 53%, Esquema 34.²⁴

En este nuevo método sintético la conversión de *N*-alquilanilinas a tetrahidroquinolinas 1,4-disustituidas, involucra 3 pasos:

- 1) Condensación de una anilina con formaldehído y benzotriazol.
- 2) Reacción del producto obtenido con etilvinil éter.
- 3) Subsecuente reemplazamiento del sustituyente benzotriazolilo en la posición 4 de la tetrahidroquinolina con reactivo de Grignard.

Mediante este método, si se utilizan éteres α,β-insaturados más grandes, se permite la introducción de un sustituyente adicional en la posición 3 de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.²⁴

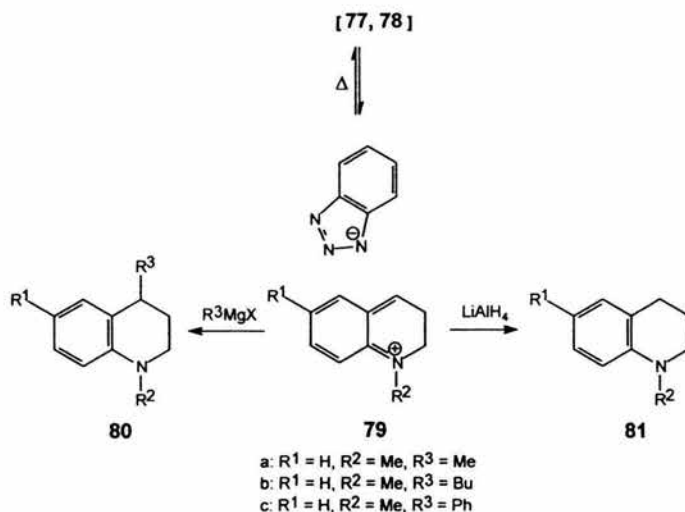


a, R¹ = H, R² = Me

b, R¹ = R² = Me

c, R¹ = H, R² = Et

Esquema 33

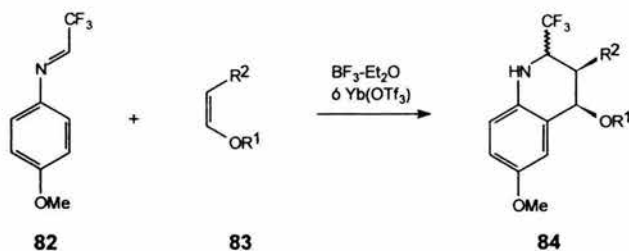


Esquema 34

4.1.2.3.2. CICLOADICIÓN

Crousse, Begué y Delpon desarrollan un método de síntesis para 2-trifluorometiltetrahidroquinolinas (2-CF₃-THQ) **84**, mediante una reacción Aza-Diels-Alder; dicha reacción se realiza con (E)- α -CF₃-N- arilaldimina **82** la cual reacciona con un heterodieno de vinilenol éter **83** en presencia de un ácido de Lewis como BF₃-Et₂O ó Yb(OTf)₃, utilizando como disolvente diclorometano, éter o THF a -78°C, y si se utilizan heterodienos ricos en electrones la reacción requiere de aumentar la temperatura a -20°C.²⁵

Esta reacción de cicloadición Aza-Diels-Alder presenta una alta regio y estereoselectividad con la obtención principalmente de cicloaductos de configuración *cis*, lo que sugiere que se trata de un proceso concertado; la alta estereoselectividad no se ha observado en aldiminas no fluoradas y al parecer el grupo CF₃ favorece la reacción. Mediante este método de síntesis la tetrahidroquinolina se obtiene con buenos rendimientos, ya sea que se empleen olefinas ricas o pobres en electrones. Esquema 35.²⁵



Esquema 35

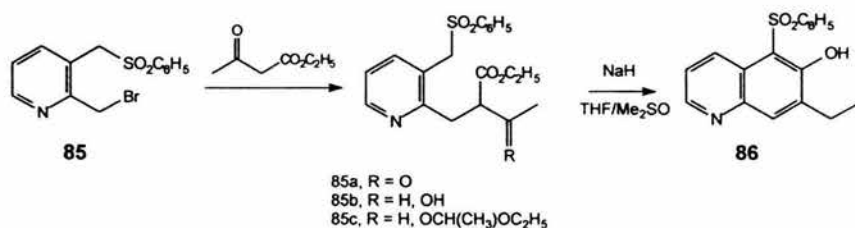
4.1.2.4. ESTRATEGIA TIPO 11

En esta estrategia se tiene la característica particular en que la formación del esqueleto de quinolina se realiza mediante el cierre del anillo benzénico, implicando la formación de dos enlaces, uno entre las posiciones C-5 y C-6, y otro entre C-7 y C-8.

4.1.2.4.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Rapoport y colaboradores desarrollan una nueva ruta para la síntesis de quinolinas, que consiste en el uso de derivados regioisoméricamente bifuncionales de piridina, como son los grupos vecinales bromometilo y (fenilsulfonil)metilo.

Dicha síntesis consiste en hacer reaccionar el derivado bifuncional de piridina 85 con acetoacetato de etilo, que se desprotona con hidruro de sodio, para dar la piridina alquilada 85a. Posteriormente, se efectúa una reducción selectiva del grupo cetona obteniendo el grupo alcohol 85b, que después es transformado al acetal 85c; como se indica en el Esquema 36.²⁶



Esquema 36

La ciclización es realizada con NaH en THF/Me₂SO, seguido por la neutralización ácida, dando como resultado una mezcla de alcoholes estereoisoméricos, que mediante un calentamiento a 120 °C por 10 minutos, se

deshidratan y se lleva a cabo la migración de un doble enlace hacia el interior del anillo obteniéndose el derivado de la quinolina **86**, como único producto, con un rendimiento del 71%; el éxito en el resultado de la reacción depende de un ligero exceso del β -cetoéster para evitar la polimerización.²⁶

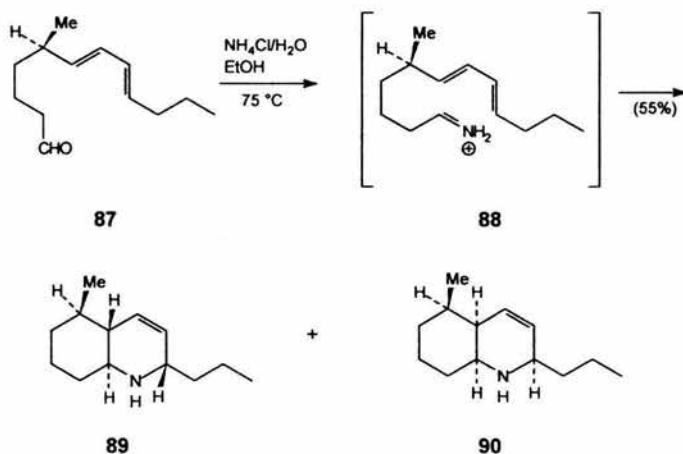
4.1.2.5. ESTRATEGIA TIPO 12

En particular, en este tipo de estrategia se lleva a cabo la formación del anillo bencénico, así como del piridínico del esqueleto de la quinolina, lo que sucede mediante la generación de un enlace entre las posiciones C-4a y C-8a, y un segundo enlace entre C-1 y C-2.

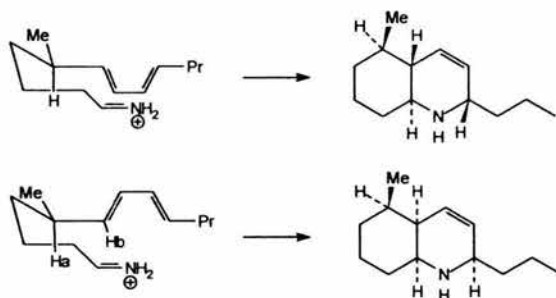
4.1.2.5.1. CICLOCONDENSACIÓN

La estrategia empleada por Grieco y Parker para la síntesis de la octahidroquinolina consiste en utilizar una solución metanólica del dialdehído **87**, la cual se hace reaccionar con un volumen equivalente de solución saturada de cloruro de amonio a 75°, obteniendo las octahidroquinolinas **89** y **90** en una proporción 2.2:1 respectivamente, en donde la reacción tiene un rendimiento del 55%, Esquema 37.²⁷

La ciclocondensación intramolecular del ion iminio **88**, permite la formación de las dos octahidroquinolinas mencionadas, según el análisis del Esquema 38.²⁷



Esquema 37



Esquema 38

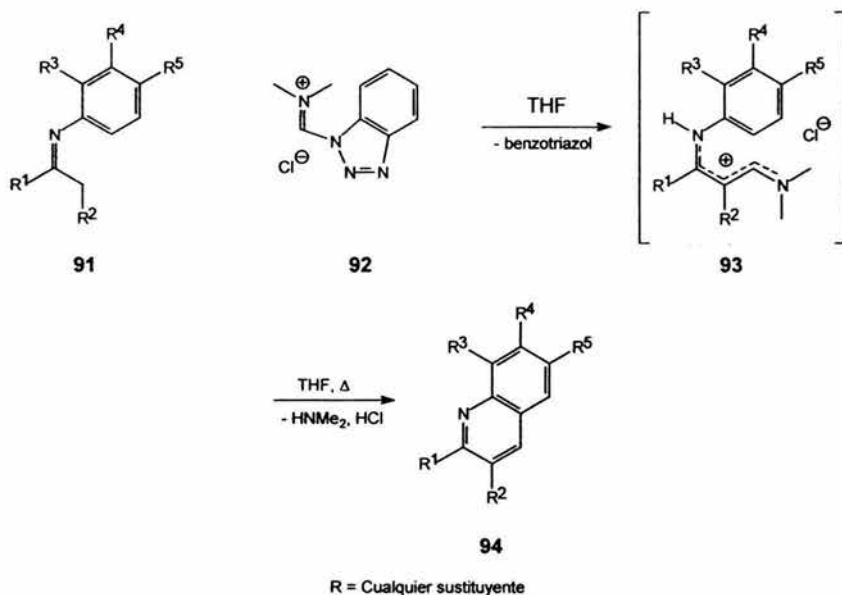
4.1.2.6. ESTRATEGIA TIPO 13

En este tipo de estrategia sintética se lleva a cabo la inserción del C-4 para generar el anillo piridínico de la estructura de la quinolina lo que implica la formación de 2 enlaces.

4.1.2.6.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

Kauntzky y Arend llevan a cabo la reacción entre un análogo de imina y un reactivo de tipo Vilsmeier. Primeramente, se prepara una sal estable de cloroiminio $[\text{ClCH}=\text{NMe}_2]^+\text{X}^-$ con cantidades equimolares de la sal iminio de benzotriazol (92), DMF, y SOCl_2 en reflujo con THF. Una vez obtenida la sal de cloroiminio, ésta reacciona con la *N*-arilimina 91, formando la correspondiente sal cloruro enaminoimina 93 que es transformada *in situ* a la quinolina 94 mediante un proceso de ciclización-eliminación en *tandem* en condiciones de reflujo con THF.²⁸

Este método de síntesis es altamente regioselectivo además de poder contener diversos sustituyentes en la molécula de quinolina. Esquema 39.²⁸



Esquema 39

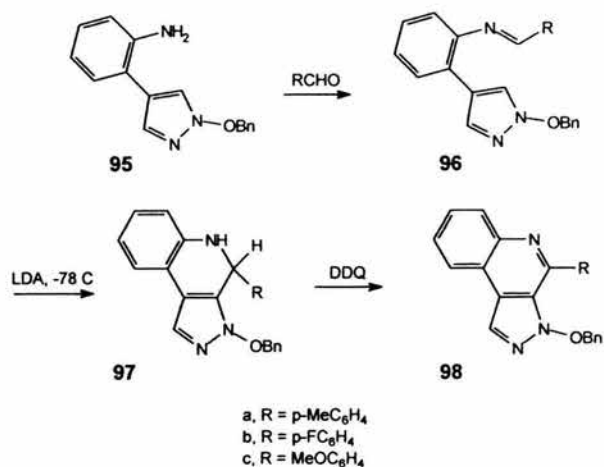
4.1.2.7. ESTRATEGIA TIPO 14

La presente estrategia sintética se caracteriza por realizar la inserción de C-2 mediante la formación de dos enlaces para llevar a cabo el cierre del anillo piridínico de la quinolina.

4.1.2.7.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

J. Pawlas realiza la síntesis de 9-arylpirazol[3,4-c]quinolinas (98) mediante la reacción que se presenta en el Esquema 40.²⁹

Este método permite la síntesis de manera sencilla partiendo de los C-4 y C-5 aril-1-(benciloxi)pirazoles (95); además, permite la síntesis estratégica de sistemas heteroaromáticos fusionados.²⁹



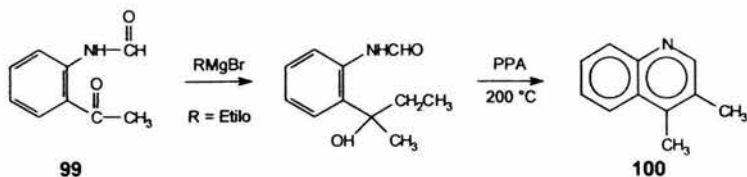
Esquema 40

4.1.2.8. ESTRATEGIA TIPO 15

Este tipo de estrategia se particulariza por la formación del anillo piridínico de quinolinas mediante la inserción de C-3, lo que implica la generación de un enlace con C-2 y otro con C-4.

4.1.2.8.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

Curran y Kuo realizan la síntesis de quinolinas sustituidas mediante un método que involucra la adición de nucleófilos a *o*-acilanilidas; por ejemplo, la *o*-acetilformalida (**99**) reacciona con 2 equivalentes de bromuro de etilmagnesio; posteriormente, la mezcla de reacción se lleva a calentamiento con ácido polifosfórico (PPA) produciéndose así la 3,4-dimetilquinolina (**100**) con un rendimiento del 73%, Esquema 41.³⁰



Esquema 41

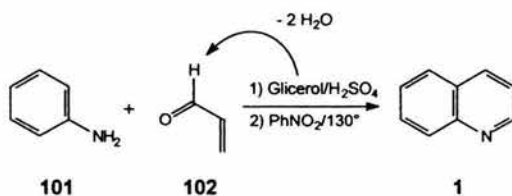
Este método de síntesis tiene las ventajas de que es simple permitiendo la obtención de buenos rendimientos, además de un control regioquímico, aunque una de sus limitaciones es requerir temperaturas elevadas.³⁰

4.1.2.9. ESTRATEGIA TIPO 16

En esta estrategia se lleva a cabo la unión de un fragmento de tres átomos de carbono para realizar la formación del anillo piridínico del heterociclo quinolina; dicho fragmento forma un enlace con el átomo de nitrógeno y un segundo enlace con la posición C-4a.

4.1.2.9.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

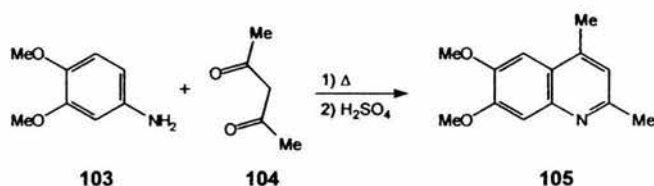
La síntesis más representativa del heterociclo 1 dentro de este tipo de estrategia es el método desarrollado por Skraup, Esquema 42; donde el sustrato inicial es la amina aromática *o*-no sustituida **101** que se condensa con el compuesto carbonílico α, β -insaturado **102** o un precursor apropiado, por ejemplo el glicerol, en presencia de un agente de condensación como H_2SO_4 y un agente oxidante (*m*- $\text{O}_2\text{NPhSO}_3\text{H}$, SnCl_2 , As_2O_5 , ArNO_2 , etc.).¹⁶



Esquema 42

Desde el punto de vista del mecanismo de reacción propuesto, la reacción se efectúa en 4 pasos: deshidratación del glicerol a acroleína, adición de Michael de la amina aromática al componente carbonílico α, β -insaturado, sustitución electrofílica para el cierre del anillo piridínico, deshidrogenación de la dihidroquinolina obtenida mediante el agente oxidante empleado.¹⁶

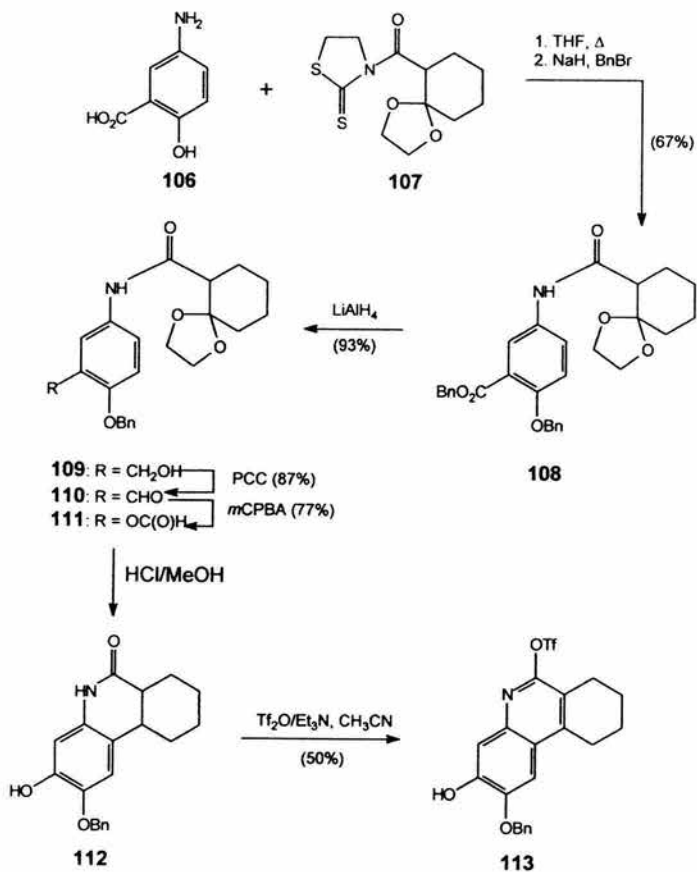
Otro método de síntesis también ampliamente mencionado en las distintas referencias es la síntesis de Combes, que comprende la condensación del compuesto 1,3-dicarbonílico **104** con la arilamina **103** para dar una β -amino-enona, la cual cicliza con ácido concentrado; el paso de ciclización se realiza mediante una reacción de sustitución electrofílica aromática, con la pérdida de agua para generar el derivado quinolínicico **105**, como se muestra en el Esquema 43.¹⁶



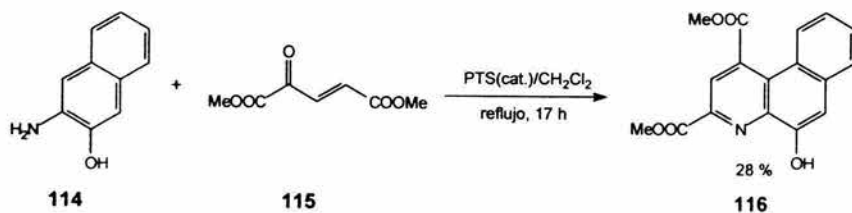
Esquema 43

Dai realiza la síntesis de derivados de quinolina mediante la reacción del ácido 5-aminosalicílico (**106**) con 3-acil-1,3-tiazolidina-2-tiona (**107**), seguida por una reacción de bencilación (Esquema 44), donde se obtiene el intermediario **108** el cual se reduce selectivamente con LiAlH_4 al sustrato **109**; posteriormente, se realiza la oxidación de la función alcohol para obtener el grupo formilo **110**, que es transformado al grupo formiato **111** mediante un tratamiento con *m*-CPBA en CH_2Cl_2 a temperatura ambiente; una vez que se obtiene **111**, éste se lleva a reflujo con HCl al 10 % y MeOH , lo que suministra **112**. El tratamiento de este sustrato con anhídrido trifluorometansulfónico, en presencia de Et_3N , provee la quinolina **113**, Esquema 44.³¹

Ithoh et al. mediante una anillación de tipo Doebner-Von Miller, realizan la síntesis de esqueletos de quinolina; dicha síntesis consiste en tratar el 3-amino-2-naftol con 1.5 equivalentes de 2-oxo-glutaconato de dimetilo en presencia del catalizador PTS, en reflujo con CH_2Cl_2 por 17 h, obteniendo el derivado de benzoquinolina, Esquema 45.³²

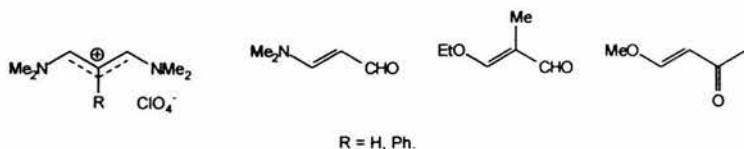


Esquema 44



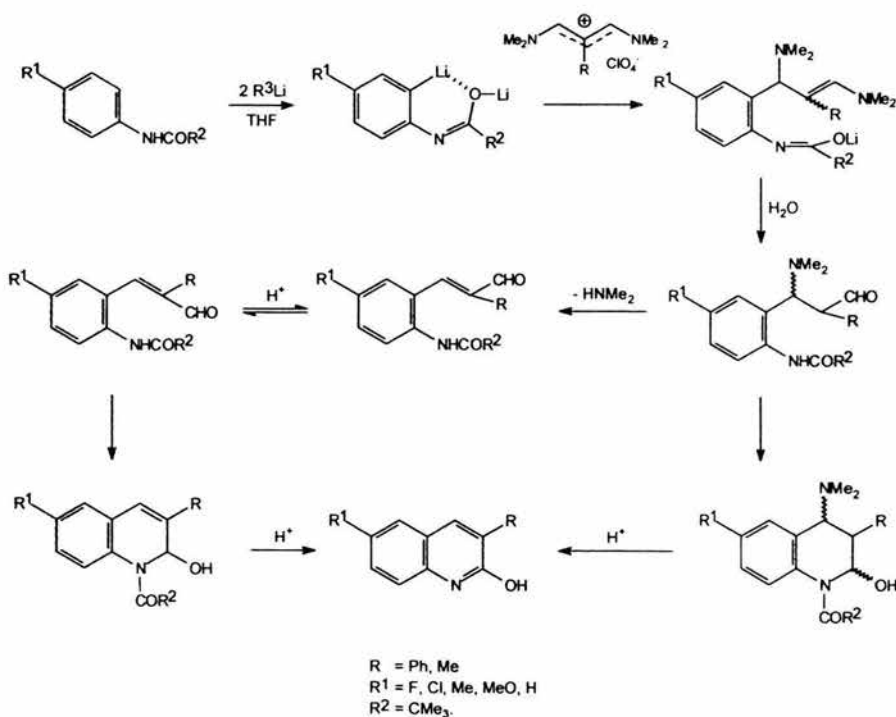
Esquema 45

La síntesis de quinolina por el método de Friedländer comprende la condensación de un aldehído o cetona *o*-aminoaromático con un aldehído o cetona que por lo menos contenga un grupo metileno en posición α al carbonilo, por ejemplo, los derivados de malondialdehído, Esquema 46.³³



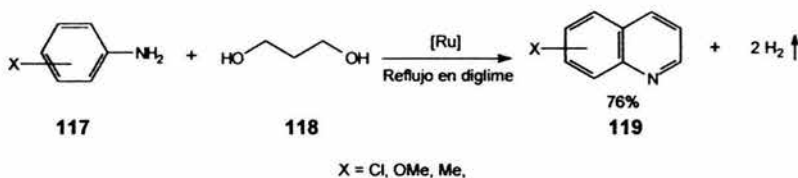
Esquema 46

Cho y colaboradores modifican este método de síntesis; la reacción se lleva a cabo con los mismos sustratos sólo que además se efectúa una catálisis ácida. El mecanismo de la modificación de la reacción de Friedländer se presenta en el Esquema 47.³³



Esquema 47

Tsuji, Huh y Watanabe reportan la síntesis de la quinolina **119** sin sustituyentes sobre el anillo piridínico a partir del aminoareno **117** y de 1,3-propanodiol (**118**), la reacción se cataliza con rutenio, el cual cataliza la reacción entre el aminoareno y el 1,3-propanodiol o glicoles con la liberación espontánea de hidrógeno molecular para dar la correspondiente quinolina, Esquema 48.³⁴

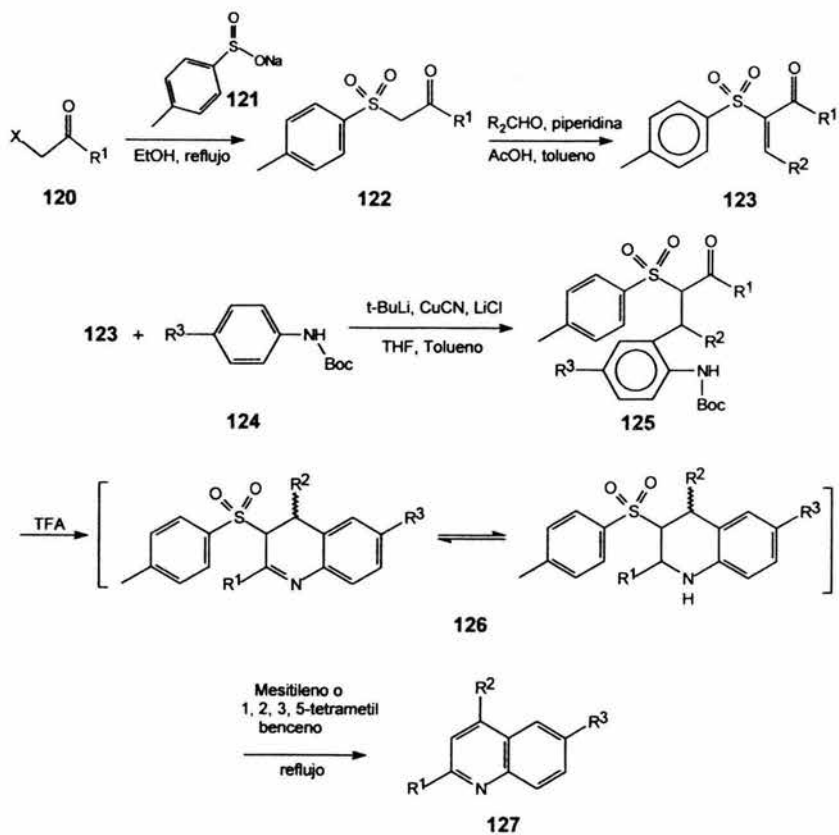


Esquema 48

El complejo de rutenio utilizado como catalizador es $\text{PBU}_3/\text{RuCl}_3 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ en proporción molar de 2.0 y la proporción entre anilina / propanodiol es de 2.5 molar, usando como disolvente diglyme; ya que en estas proporciones y condiciones se obtiene un mayor rendimiento en la reacción.³⁴

4.1.2.9.2. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

La metodología empleada por Swenson et al. para la preparación de quinolinas 2,4,6 trisustituidas **127**, consiste en realizar la alquilación del toilsulfonato de sodio (**121**) con bromometil- o clorometilcetona (**120**) formando el sustrato β -cetosulfonato **122** el cual experimenta la condensación de Knoevenagel con aldehídos para generar el sustrato **123**; asimismo, este se hace reaccionar con *N*-Boc-anilina **124** y mediante una reacción de adición tipo 1,4 se obtiene el sustrato **125** el cual en presencia de TFA es inducido a la desprotección del átomo de nitrógeno (eliminación del grupo protector Boc) y a la formación del heterociclo quinolina; finalmente, se promueve una eliminación concertada del sulfonato de toliolo mediante la adición de mesitileno ó 1,2,3,5-tetrametilbenzeno, la eliminación se ve facilitada cuando se utilizan anilinas electrodonadoras y aldehídos aromáticos. Debido a la conocida regioselectividad de formación de un dianión de las *N*-Boc-anilinas ó *N*-Boc-aminoheterociclos con otros sustituyentes, se sugiere este método para la síntesis de quinolinas sustituidas, Esquema 49.³⁵

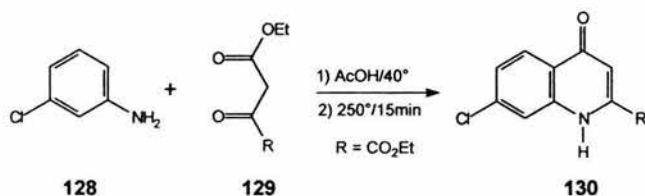


X = Br, Cl
 R¹ = 4-MeOPh, 4-ClPh, Me
 R² = 4-MeOPh, 4-ClPh, 2-MePr
 R³ = Me, OMe, CF₃

Esquema 49

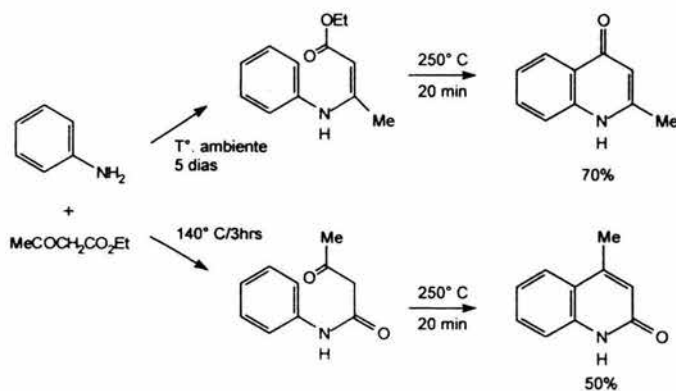
4.1.2.9.3. TERMÓLISIS

La síntesis de Conrad-Limpach-Knorr es uno de los métodos más citados en la literatura para realizar la síntesis de quinolonas. Este método emplea como sustrato inicial la anilina **128** y β -cetoésteres **129**; donde el grupo amino se condensa con el grupo carbonilo de la cetona debido a que éste es más reactivo, formando el éster β -aminoacrílico, el cual finalmente es ciclizado por efecto térmico a la temperatura de 250°C , obteniendo la 4-quinolona **130** como se muestra en el Esquema 50.¹⁶



Esquema 50

Aunque las arilaminas condensan con el grupo carbonilo cetónico a baja temperatura (control cinético), esta reacción es reversible; sin embargo, a altas temperaturas se forma la amida más estable (control termodinámico) después de la interacción de la arilamina con el grupo éster. El producto del segundo tipo de condensación puede ser ciclizado al isómero 2-quinolona, esto es un control sobre la orientación de la ciclización; dicho control se ilustra en el Esquema 51.¹⁶



Esquema 51

4.1.3. FORMACIÓN DE TRES ENLACES

4.1.3.1. ESTRATEGIA TIPO 17

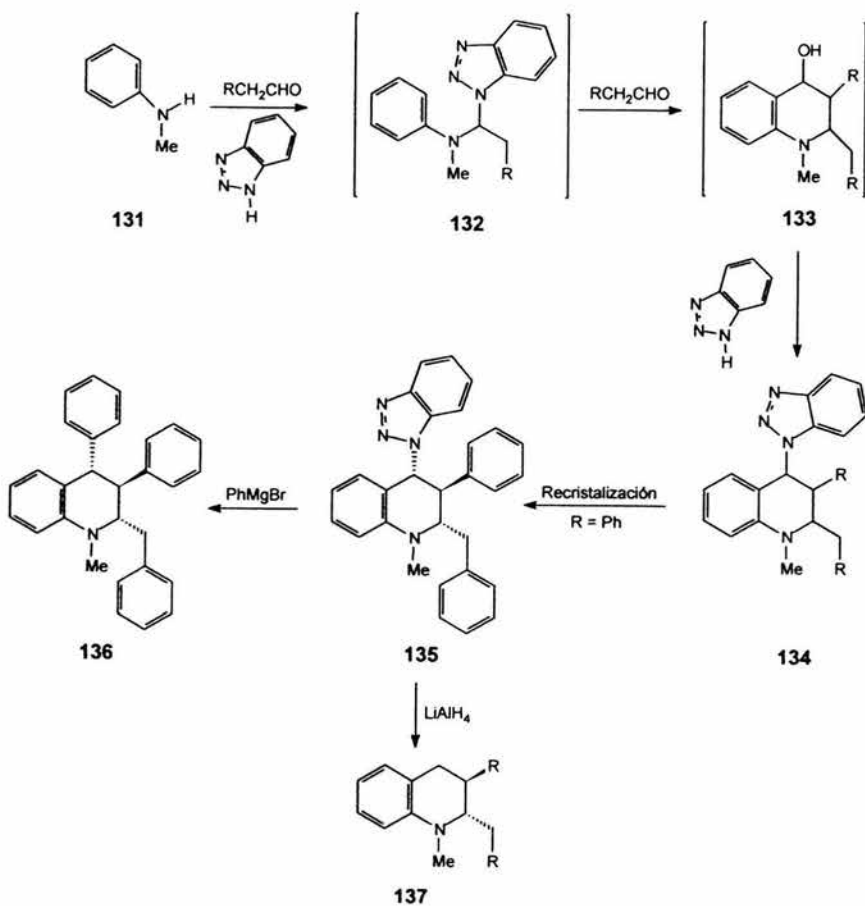
En este tipo de estrategia se considera la formación de tres enlaces para dar origen al anillo heterocíclico quinolina, un enlace está comprendido entre las posiciones C-4 y C-8a, y los otros dos se generan mediante la inserción de C-2.

4.1.3.1.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Katritzky et al. reportan la síntesis de 1-alkil-4-(benzotriazol-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina, preparada por condensación de una molécula de *N*-alkil-anilina con dos moléculas de aldehído y una molécula de benzotriazol.³⁶

El primer paso involucra la condensación de *N*-alkil-anilina con formaldehído y benzotriazol dando un 1-[(fenilamino)metil]benzotriazol, seguido por la condensación con acetaldehído produciendo la tetrahidroquinolina 1,4-disustituida. Así, mediante la condensación de *N*-alkil-anilina **131** con dos moléculas de RCH_2CHO y una molécula de benzotriazol, se obtienen 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **137** con sustituyentes R orientados sobre el C-3 y el sustituyente RCH_2 sobre C-2; como se muestra en el Esquema 52.³⁶

El uso de aldehídos más sustituidos en la condensación de **131** promueve un método para la introducción de sustituyentes en la posición C-3 de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.³⁶



R = Ph, H, Me, Pr.

Esquema 52

4.2. REACTIVIDAD DE QUINOLINAS

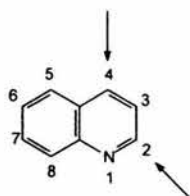
La quinolina, por ser una molécula que se asemeja tanto al naftaleno como a la piridina, es capaz de experimentar reacciones de adición, condensación, sustitución (tanto electrofílica como nucleofílica), oxidación y reducción.¹

4.2.1. REACCIONES DE ADICIÓN

Una de las reacciones más frecuentes que experimenta la quinolina son las de adición; dichas reacciones son definidas como la unión de dos reactivos para formar un solo producto nuevo sin dejar átomos "sobrantes". Dentro de este género se ubican principalmente las de adición nucleofílica y acoplamiento vía radicales libres.³⁷

4.2.1.1. REACCIONES DE ADICIÓN NUCLEOFÍLICA

Las quinolinas son entidades químicas susceptibles al ataque de diversos nucleófilos, por ejemplo NH_2 , RLi , H^- , NaNH_2 , OH^- ; así como también con reactivos de Grignard y reactivos organolitados. La adición ocurre predominantemente sobre la posición 2 formando la 1,2-dihidroquinolina 2-sustituida correspondiente, aunque en menor frecuencia también existe ataque nucleofílico sobre la posición 4, Esquema 53.³⁸

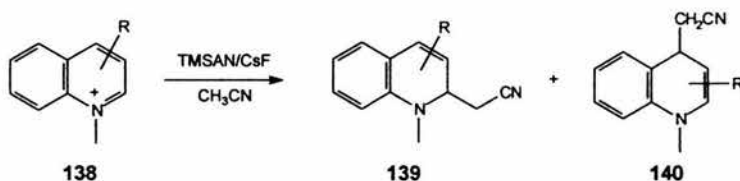


Esquema 53

Sin embargo, la 1,2-dihidroquinolina 2-sustituida puede transformarse *in situ* a la quinolina 2-sustituida por oxidación o bien a la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroquinolina por reducción.³⁸

Diaba, Houerou y Gervali realizan la adición del grupo cianometilo sobre el anillo de quinolina en la posición 2 mediante el siguiente método: se hace reaccionar el ion metilquinolinio 138 con trimetilsililacetronitrilo (TMSAN) en presencia de un metal alcalino fluorado (CsF) en solución de acetonitrilo, realizándose la reacción por ultrasonido a 10°C , donde se observa que el

ultrasonido ejerce un efecto sobre la regioquímica de la adición nucleofílica en las quinolininas **139** y **140**, ya que se obtiene principalmente la adición del grupo cianometilo en la posición dos, y en menor proporción en posición cuatro, esto debido a la competencia durante el paso de la adición. El mecanismo de la reacción propuesto consiste en la formación del anión cianometileno por el ataque nucleofílico del átomo de silíce y la adición en posiciones dos o cuatro, por ser los sitios más electrofílicos, Esquema 54.³⁹

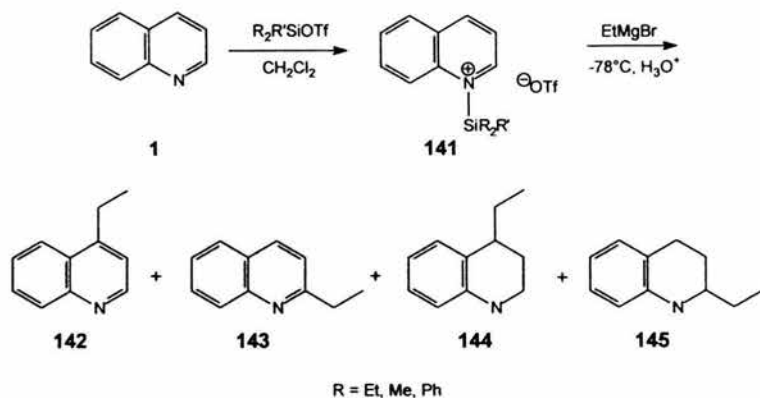


Esquema 54

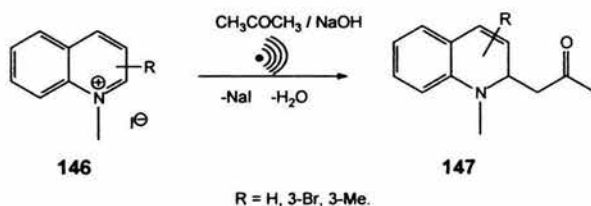
El grupo cianometilo en la posición 2 no experimenta isomerización al C-4 bajo las condiciones de reacción debido a la poca habilidad de migración que presenta este grupo. Esta reacción también la experimenta la isoquinolina, solo que la adición ocurre sobre la posición uno.³⁹

El tratamiento de la quinolina con TMSOTf en diclorometano a temperatura ambiente genera el triflato de quinolinio **141**, el cual es tratado con bromuro de etilmagnesio en medio acuoso, donde se obtiene una mezcla de productos: 4-etilquinolina (**142**), 2-etilquinolina (**143**), 4-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**144**), 2-etil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**145**), como se muestra en el Esquema 55. El grupo sililo dirige la regioselectividad por impedimento estérico. Así, cuando el grupo sililo es voluminoso, por ejemplo el caso de los triflatos de trietilsililo y de trifenilsililo, la adición se ve favorecida hacia la posición 4. Si se trabaja en medio prótico, se obtiene una mezcla de 1,2- y 1,4-dihidroquinolina, llevándose una reacción redox intermolecular y se obtiene la 4-alkil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. Sin embargo, cuando la quinolina es tratada con un grupo sililo menos voluminoso, como el triflato de trimetilsililo, el ataque es favorecido sobre la posición dos, obteniendo así la 2-etil-1,2-dihidroquinolina, Esquema 55.⁴⁰

Diaba y colaboradores reportan una reacción de adición nucleofílica a sales de quinolina **146**, mediante la sonificación de quinolininas con yoduro de metilo y NaOH en acetona, proporcionando el producto acetoniilo **147**; la reacción es regioespecífica con todas las quinolininas sobre el C-2, Esquema 56.⁴¹

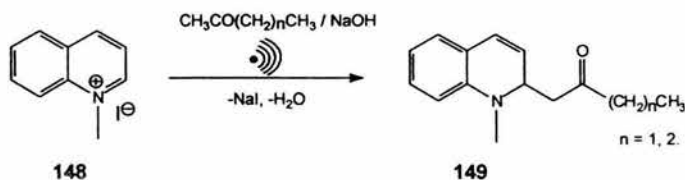


Esquema 55



Esquema 56

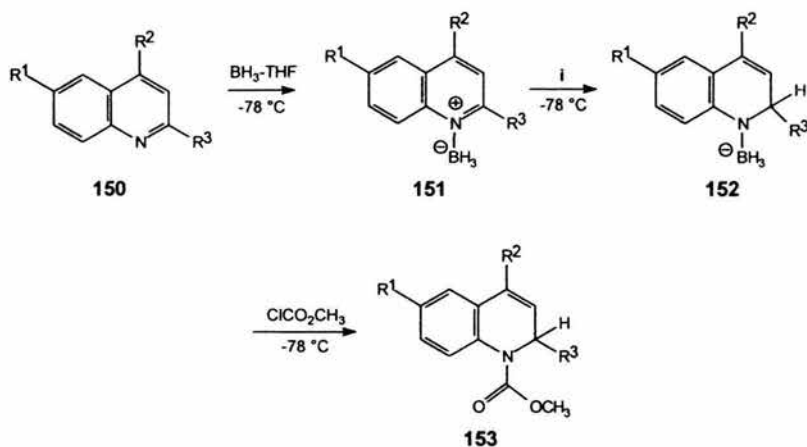
Así, la activación por ultrasonido permite el control cinético de la adición nucleofílica, en donde las suaves condiciones de reacción evitan la isomerización del aducto C-2 al C-4. Para el caso de las cetonas no simétricas se observa la regioquímica de la formación del enolato bajo las condiciones de activación sonoquímica, Esquema 57.⁴¹



Esquema 57

Este nuevo procedimiento, es un método limpio y regioselectivo para la síntesis de 1-metil-2-(2-oxoalquil)-1,2-dihidroquinolinas (149).⁴¹

Minter y colaboradores realizan la acetilación de quinolinas; el método que ellos emplean consiste en la preparación de *N*-(carboalcoxi)-1,2-dihidroquinolinas. Primeramente, se hace reaccionar la quinolina en solución de THF a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ con 1.0 equivalente de BH_3/THF , formando cuantitativamente *in situ* la *N*-borano quinolina; posteriormente, ésta es tratada con 1 ó 2 equivalentes de hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; después de 20-60 minutos, la reacción es terminada con la adición en exceso de cloroformiato de metilo a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, efectuándose así la acilación y completándose a temperatura ambiente, Esquema 58.⁴²



- a: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 b: $\text{R}^1 = \text{OCH}_3$, $\text{R}^2 = \text{Cl}$, $\text{R}^3 = \text{H}$
 c: $\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{CH}_3$

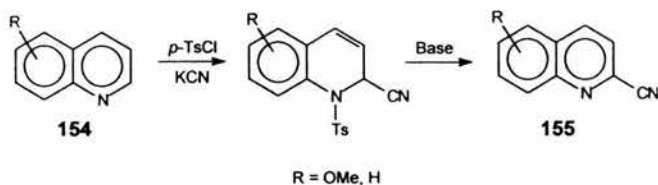
(i) = Hidruro de sodio y Bis(2-metoxietoxi)aluminio

Esquema 58

4.2.1.2. REACCIONES DE ADICIÓN-ELIMINACIÓN

Dentro de este grupo de reacciones, situamos aquellas en donde además de llevarse a cabo una reacción de adición, subsecuentemente se realiza una reacción de eliminación.

Tal es el caso reportado por Boger y colaboradores, donde realizan la preparación de derivados de 2-cianoquinolina. La quinolina **154** reacciona con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de cianuro de potasio en una solución de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$ a $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, Esquema 59; bajo estas condiciones, la 2-cianoquinolina **155** puede aislarse directamente después de 3 a 5 días; sin embargo, para reducir el tiempo de la reacción, ésta se completa al adicionar una base como DBU en *t*-BuOH.⁴³

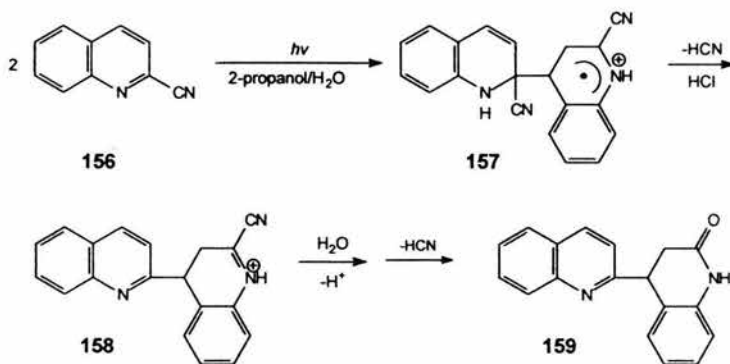


Esquema 59

Este tipo de reacción presenta dificultades con las 8-hidroxi- o con 8-benciloxiquinolinas y con quinolinas que contengan grupos fuertemente electroattractores.⁴³

4.2.1.3. REACCIONES DE ADICIÓN VÍA RADICALES LIBRES

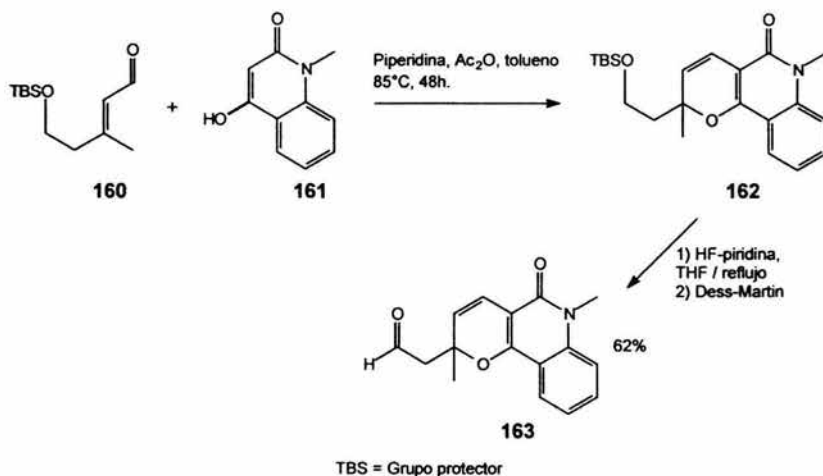
Dentro de la gran variedad de reacciones de adición, no todas son llevadas a cabo por vía nucleofílica, sino que también existen aquellas que se realizan vía radicales libres como los describen Corona et al. así, la 2-cianoquinolina experimenta reacciones de dimerización, las cuales son fotoinducidas con luz ultravioleta a 300 nm, la reacción se lleva en una mezcla de 2-propanol/agua (4:1) la cual se acidifica con HCl. El mecanismo propuesto de esta reacción es vía radicales libres, donde se forma un radical de 2-quinolinacarbonitrilo, el cual realiza un ataque a otra molécula sobre la posición cuatro, Esquema 60.⁴⁴



Esquema 60

4.2.2. REACCIONES DE CONDENSACIÓN

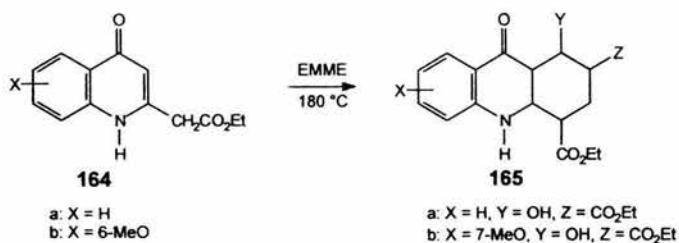
McLaughlin y Hsung reportan la síntesis de productos naturales que estructuralmente consisten en 3 anillos fusionados de seis miembros, siendo dos de los anillos esencialmente derivados de la quinolina, y el otro constituye al pirano. El método de síntesis consiste en la reacción de condensación que hay entre el iminio α,β -insaturado **160** y la 4-hidroxi-2-quinolona (**161**), Esquema 61.⁴⁵



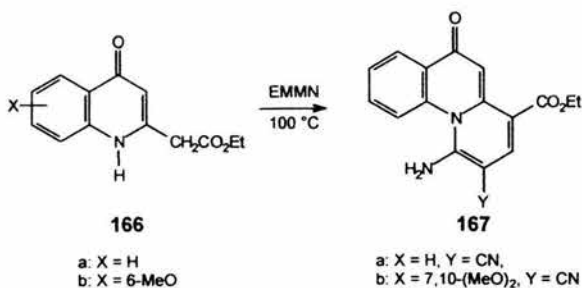
Esquema 61

La reacción se produce en un proceso en *tandem*, consistiendo en una condensación de Knoevenagel seguida del cierre del anillo por una sustitución nucleofílica. Este nuevo método de síntesis permite obtener estratégicamente diversos derivados de piranoquinolina con diferentes sustituyentes sobre el anillo de pirano y sin presentar problemas regioquímicos.⁴⁵

Deady y colaboradores hacen reaccionar la quinolinona **164** con (etoximetileno)malonato de dietilo (EMME) a 180 °C. Esta reacción genera la acridinona **165** en un 70-80%, en cuya reacción no hay formación de isómeros, Esquema 62.⁴⁶ El grupo nitrilo del (etoximetileno)malonatonitrilo (EMMN) reacciona más rápidamente con el derivado de la quinona **166** a una temperatura de 100 °C, lo que genera las benzoquinolinonas con un rendimiento mayor al 90%, Esquema 63.⁴⁶



Esquema 62



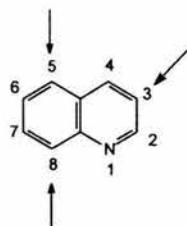
Esquema 63

4.2.3. REACCIONES DE SUSTITUCIÓN

Las reacciones de sustitución que pueden experimentar las quinolinas son: electrofílica aromática, nucleofílica aromática y vía radicales libres; cada uno de estos tipos de sustitución tienen características particulares para llevarse a cabo en determinadas posiciones.⁴⁷

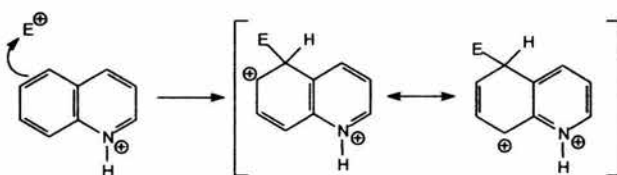
4.2.3.1. REACCIONES DE SEA

Las quinolinas experimentan reacciones de sustitución electrofílica más fácil que las piridinas, ya sea a través de una molécula neutra o a través del ácido conjugado; este tipo de sustitución se lleva a cabo en medio fuertemente ácido, condiciones en las que se produce la protonación del átomo de nitrógeno, siendo más susceptible la sustitución en las posiciones cinco y ocho, pero cuando el medio es menos ácido, la quinolina experimenta sustitución inicialmente en la posición tres, seguida de reacción en las posiciones cinco y ocho, Esquema 64.⁴



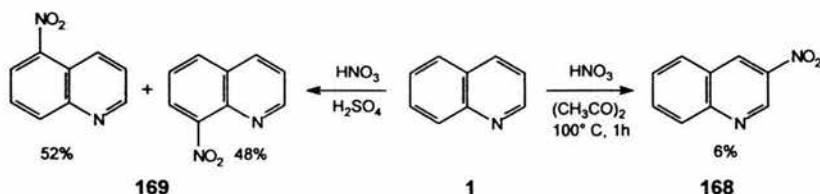
Esquema 64

La razón por la cual la sustitución electrofílica sobre el C-5 es más frecuente es debido a que cuando la quinolina es protonada en el nitrógeno, en la reacción se generan carbocationes que son estabilizados por resonancia, Esquema 65.⁴⁷



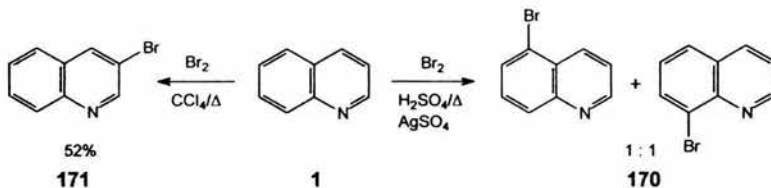
Esquema 65

Una de las reacciones de SEA más representativas, es la nitración de quinolina, donde se genera una mezcla de regioisómeros, dependiendo de las condiciones de reacción empleadas, Esquema 66.¹⁶



Esquema 66

Otro ejemplo conocido y muy aplicado de este tipo de reactividad es la halogenación, ya sea con bromo o cloro, Esquema 67, ambos halógenos presentan un comportamiento similar.¹⁶

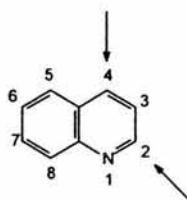


Esquema 67

La bromación llevada a cabo en solución con CCl_4 da excelentes rendimientos de 3-bromoquinolina, o bien 3-cloroquinolina y además prácticamente libre de otros isómeros.¹⁶

4.2.3.2. REACCIONES DE SNA

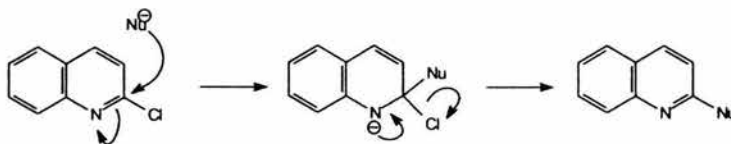
Generalmente se observa el ataque de los nucleófilos sobre C-2 y C-4 de la quinolina, a menos de que estas posiciones se encuentren ocupadas; la sustitución se lleva a cabo en estas posiciones debido a la baja densidad electrónica que estas presentan, Esquema 68.⁴⁷



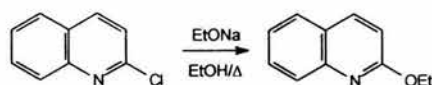
Esquema 68

Muchos nucleófilos reaccionan con quinolinas halogenadas efectuando el desplazamiento del átomo de halógeno, donde el mecanismo de reacción propuesto generalizado se ejemplifica en el Esquema 69.⁴⁷

Las 2- y 4-haloquinolinas experimentan fácilmente la sustitución con reactivos nucleofílicos, involucrando la eliminación del halógeno; como se muestra en el Esquema 70.¹⁶

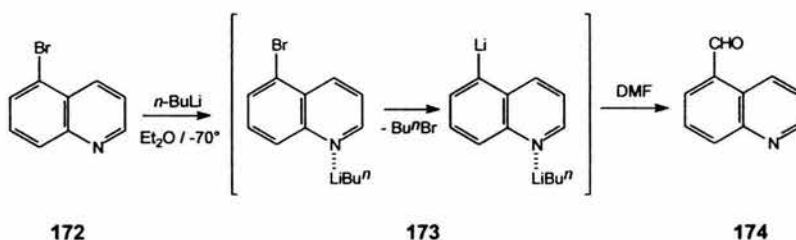


Esquema 69



Esquema 70

Los reactivos organometálicos reaccionan con quinolinas de manera similar a los anteriores, como se ejemplifica en el Esquema 71.

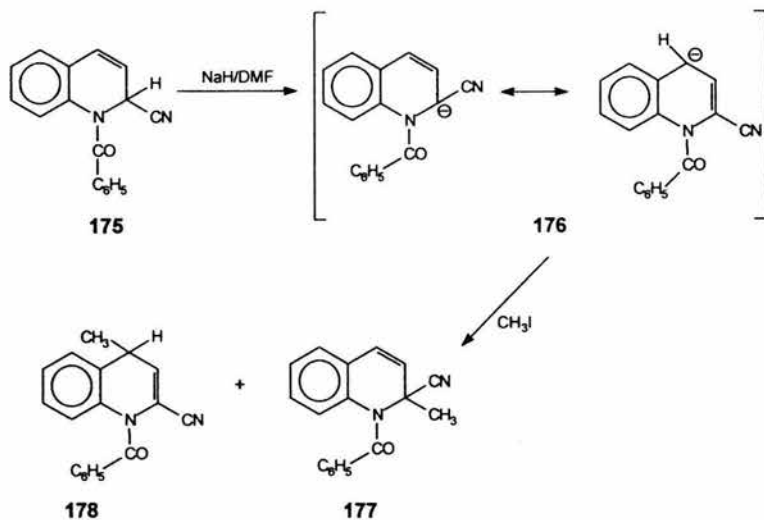


Esquema 71

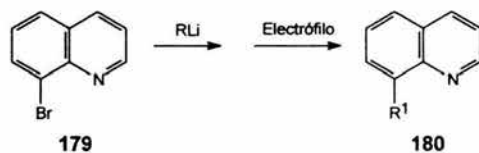
Con respecto a los nucleófilos débiles, éstos no pueden realizar reacciones de sustitución en condiciones ordinarias, pero si lo hacen con facilidad con sales cuaternarias o con *N*-óxidos.²

Gibson et al. hacen reaccionar el *N*-benzoil-1,2-dihidroquinaldonitrilo con un variado número de electrófilos como son los haluros de alquilo, debido a que el protón α al grupo nitrilo presenta propiedades ácidas. Así, para realizar la metilación la reacción se lleva a cabo en medio básico con NaH/DMF, el cual se requiere para la formación del anión; posteriormente, se realiza la adición de yoduro de metilo, resultando el producto alquilado. La metilación del derivado de dihidroquinolina ocurre regioselectivamente en un 84% sobre la posición cuatro y con 16 % sobre la posición dos del esqueleto de la quinolina, Esquema 72.⁴⁸

Pearson y colaboradores reportan que la facilidad con que el anillo de las quinolinas son atacados por nucleófilos en C-8 es limitada; sin embargo, bajo condiciones de un intercambio metal-halógeno, lo anterior si ocurre. Así, las 8-bromoquinolinas al reaccionar con 2 equivalentes de reactivo de litio (*sec*-butillitio, *t*-butillitio y *n*-butillitio) en solución con THF a -70°C , experimentan la sustitución del átomo de bromo por el de litio. Bajo las condiciones establecidas anteriormente, la 8-litioquinolina puede reaccionar con diferentes electrófilos (por ejemplo CH_3I , CH_3CHO , PPhCl), obteniendo diferentes quinolinas 8-sustituidas, Esquema 73.⁴⁹



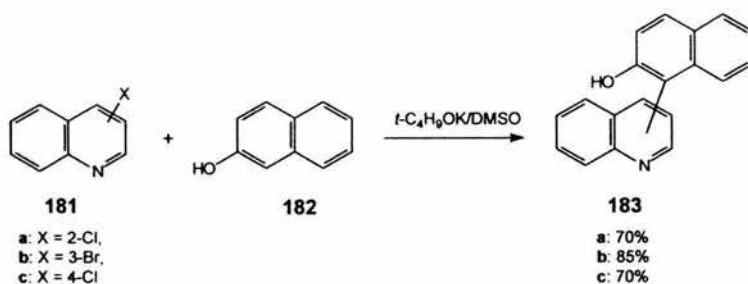
Esquema 72



R = *sec*-Bu, *t*-Bu
 R¹ = CH₃, PPh₂, CH₃CH(OH)

Esquema 73

Buegelmans y Choussy reportan que las haloquinolinas reaccionan con nucleófilos derivados del naftol, llevándose a cabo una reacción de sustitución. La reacción se realiza mediante la fotoestimulación de la 2-, 3- ó 4-haloquinolina 181, que posteriormente reacciona con el 2-naftol (182) mediante la formación del anión que se obtiene por el tratamiento con *t*-C₄H₉OK en DMSO; obteniendo exclusivamente la (hidroxinaftil)quinolina 183, Esquema 74.⁵⁰

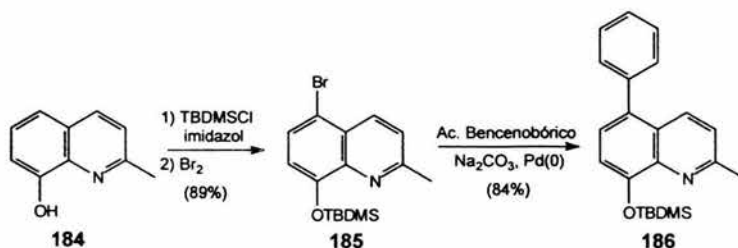


Esquema 74

4.2.3.3. REACCIONES COMBINADAS DE SEA Y SNA

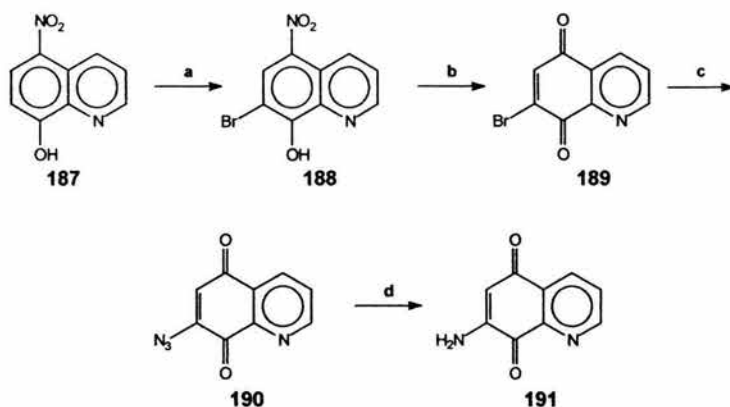
Dado que para la obtención de determinados productos es necesario hacer uso de los dos tipos de reacciones de sustitución (electrófila y nucleofílica) a continuación se presentan algunos ejemplos en donde se emplean ambas reacciones.

Jotterand et al. reportan la reacción de sustitución por un fenilo en la posición 5 de la hidroxiquinolina. Como sustrato inicial se emplea la 8-hidroxi-2-metilquinolina (**184**), la cual es protegida con *t*-butildimetilsilil éter y bromada regioselectivamente en la posición 5 mediante un tratamiento con bromo molecular; el producto obtenido (**185**) se hace reaccionar con ácido benzenobórico en presencia de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)$ para así obtener el correspondiente 5-fenil derivado **186**, Esquema 75.⁵¹



Esquema 75

Boger y colaboradores realizan la bromación oxidativa en la posición 7 de la 8-hidroxi-5-nitroquinolina (**187**), para posteriormente realizar la aminación con azida de sodio seguida de la reducción con trifenilfosfina, para obtener finalmente el producto **191**.⁵²



Esquema 76

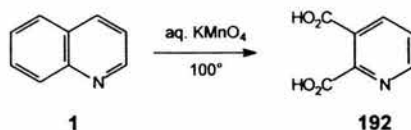
(a) 1.05 equivalentes de NBS, THF, H₂SO₄ catalizador, 25 °C, 2.5 h, 88 %; (b) 5.0 equivalentes de Na₂S₂O₄, THF-H₂O, 60 °C, 10 min, 74%; 2.0 equivalentes de K₂Cr₂O₇, CH₂Cl₂-5% H₂SO₄ acuoso, 25 °C, 30 min, 64%; (c) 1.1 equiv de NaN₃, THF-H₂O, 25 °C, 0.2 h, 91%; (d) 1.1 equivalentes de Ph₃P, CH₂Cl₂, 25 °C, 1 h, 68-79%, HOAC-H₂O-THF (3:2:1), 25 °C, 10 min, 93%.¹⁵

4.2.4. REACCIONES DE OXIDACIÓN

Una reacción de oxidación se define como aquella en donde disminuye el contenido de átomos de hidrógeno y/o se incrementa el de átomos de oxígeno de una molécula. En el presente texto se tratan ejemplos de este tipo de reacción sobre quinolinas.³⁷

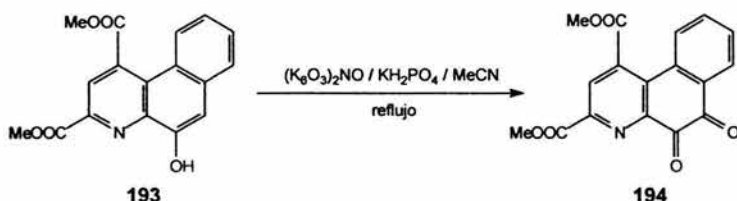
La quinolina es resistente a los agentes oxidantes suaves, pero existe una gran variedad de agentes oxidantes con los que reacciona, como son: ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido sulfúrico con selenio, permanganato alcalino, dióxido de selenio, ácido sulfúrico con oxiclورو de selenio, tetraóxido de dinitrógeno, ozonólisis ácida, y con el oxígeno del medio ambiente en condiciones básicas a 200°. A continuación, se presentan algunos ejemplos de las reacciones más representativas en este género.²

La quinolina experimenta la reacción de oxidación al ser tratada con permanganato de potasio, esto implica un ataque sobre el anillo homocíclico para dar el ácido piridina-2,3-dicarboxílico (**192**) como producto principal, Esquema 77.¹⁶



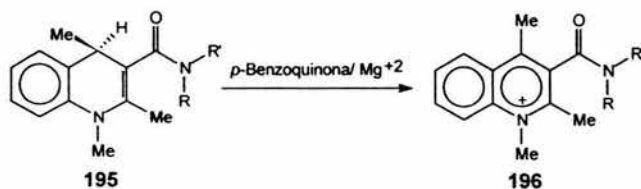
Esquema 77

Itoh et al. llevan a cabo la oxidación del derivado de benzoquinolina 193 utilizando la sal de Fremy, lo que genera la benzoquinolinaquinona 194 en un 67%, la acetona frecuentemente se usa como cosolvente en las oxidaciones con sal de Fremy, Esquema 78.³²



Esquema 78

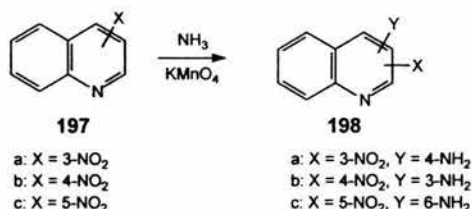
Mikata y colaboradores realizan la oxidación de compuestos derivados de quinolina 195 similares al NADH. Dicha oxidación se realiza con *p*-benzoquinona en presencia del ión magnesio para completar la reacción; sin embargo, también se puede llevar la oxidación con *p*-cloranilo. La reacción es llevada a cabo en solución de acetonitrilo en atmósfera de argón y es terminada al adicionar agua, Esquema 79.⁵³



Esquema 79

Wozniak y colaboradores realizan la reacción de aminación sobre las mononitroquinolinas 197; mediante el uso de amoníaco líquido con la adición de KMnO_4 . La sustitución del hidrógeno sobre el carbono adyacente al grupo nitro se ve más favorecido que el reemplazamiento del hidrógeno de la posición α respecto

al nitrógeno del anillo de la quinolina, razón por la que se obtiene el producto **198**, como se muestra en el Esquema 80.⁵⁴



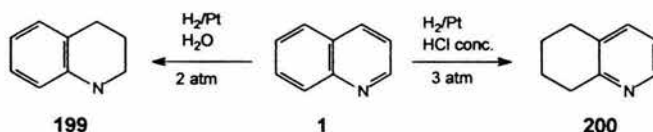
Esquema 80

Así, el orden de reactividad de las series de mononitroquinolinas es 5-NO₂ > 6-NO₂ > 7-NO₂ >> 8-NO₂ ~ 2NO₂.⁵⁴

4.2.5. REACCIONES DE REDUCCIÓN

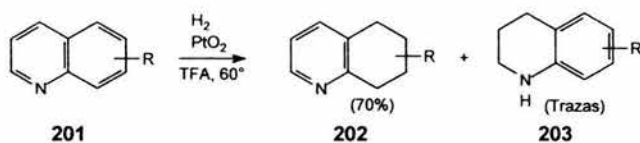
La reacción de reducción orgánica se define como el incremento del contenido de átomos de hidrógeno y/o la disminución de átomos de oxígeno, en una molécula.³⁷ En este tipo de reacciones se comprenden todas aquellas donde el esqueleto de la quinolina empleada ha perdido alguna de sus insaturaciones mediante la adición de átomos de hidrógeno.

Una de las reacciones más características y conocidas de este tipo es la reducción de la quinolina por hidrogenación catalítica que al realizarse con hidrógeno molecular y paladio se obtiene la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**199**); sin embargo, cuando la reducción se efectúa en presencia de HCl concentrado se obtiene el isómero 5,6,7,8-tetrahidroquinolina (**200**), como a continuación se muestra en el Esquema 81.¹⁶



Esquema 81

Brigder y colaboradores llevan a cabo la hidrogenación catalítica sobre la 8-acetamidoquinolina **201**, la reacción se efectúa con PtO₂ y TFA a una temperatura de 60° C, obteniendo la formación de la 5,6,7,8-tetrahidroquinolina (**202**); la reacción se generaliza en el Esquema 82, donde "R" es cualquier sustituyente.⁵⁵



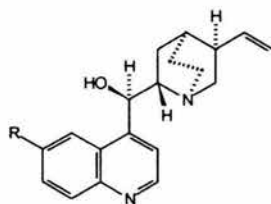
Esquema 82

Tanto el efecto estérico como el electrónico de los sustituyentes determinan la selectividad de la hidrogenación; es decir, la presencia de algún sustituyente sobre el anillo de piridina favorecerá prioritariamente la hidrogenación sobre las posiciones 5,6,7,8 de la quinolina.⁵⁵

4.3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Los usos de la quinolina y derivados son particularmente vastos, por lo cual solo se hace mención de algunos de sus derivados incluyendo las aplicaciones más importantes que estos presentan.

La quinolina y otros alcaloides extraídos de plantas constituyen moléculas de gran importancia debido a que en la medicina se aplican en diversos tratamientos. Los alcaloides de la cinchona, cinchonina (204a) y quinina (204b) son útiles en el tratamiento de la malaria; así, esto nos dirige hacia el descubrimiento y desarrollo de un amplio rango de moléculas con actividad antimalárica.⁵⁶



a: R = H
b: R = OMe

204

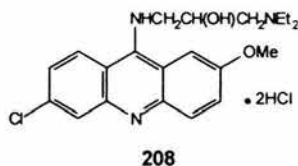
Esquema 83

Otras de las aplicaciones de los derivados de la quinolina son como bactericidas y antifúngicos. Algunos de los derivados con mayor actividad antifúngica son los de la 8-hidroxiquinolina (205), que es manufacturada partiendo de la quinolina por sulfonación / fusión alcalina, algunos compuestos relacionados incluyen al sulfato de quinatecol (206) y el halocrinato (207), mostrados en el Esquema 84.⁵⁶



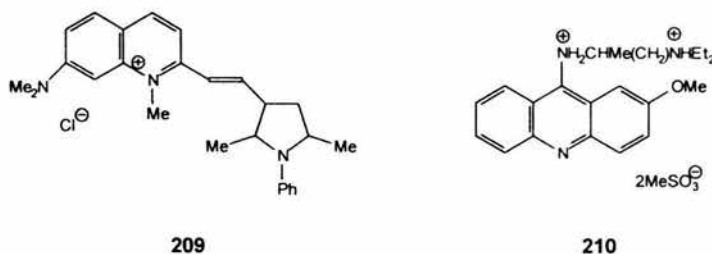
Esquema 84

En tanto el acranil (208) es un antiprotozoario, que además al igual que la aminoacridina, posee actividad antiviral.⁵⁶



Esquema 85

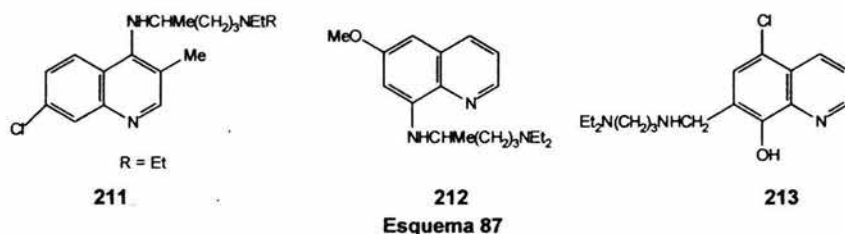
Los derivados de quinolina también son utilizados dentro de la medicina veterinaria para controlar parasitosis en el ganado; las moléculas más complejas que contienen estructuralmente la quinolina o acridina son antihelmínticas, por ejemplo 209 y 210.⁵⁶



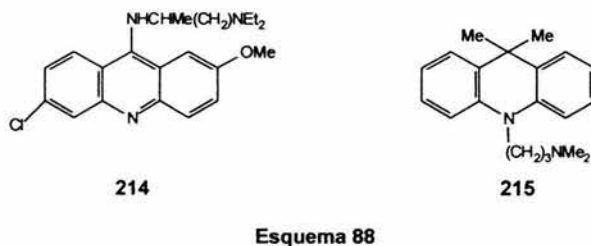
Esquema 86

Dentro de la industria farmacéutica el uso de los derivados de quinolina no son la excepción, ya que éstos pueden ser utilizados como principios activos o bien para la síntesis de nuevos medicamentos para determinadas enfermedades; y es que, los derivados de quinolina presentan actividad biológica como: antagonistas de benzodiazepina, inhibidores de acetilcolinesterasa, antagonistas de interleucina-1, antiinflamatoria, antihelmíntica, antimalárica y bactericida, entre otras.⁵⁷

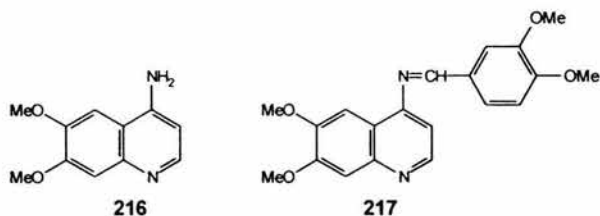
Tal es el caso del protozooario *Plasmodium sp* que es el parásito causante de la malaria en humanos, donde el tratamiento más viejo y efectivo para esta enfermedad es la quinina, la cual es un constituyente de la corteza de cinchona. La industria farmacéutica ha desarrollado análogos sintéticos de la quinina pero estas drogas, al paso del tiempo, pierden su efectividad antimalárica debido a la aparición de especies de *Plasmodium* resistentes a dichos análogos. Principalmente son dos las clases de derivados de la quinolina con actividad antimalárica, derivados de la 4-amino-7-cloroquinolina (**211**) y de la 8-amino-6-metoxiquinolina (**212**), Esquema 87.⁴



Al mismo tiempo, también se han desarrollado series de acridina con actividad antimalárica, por ejemplo la quinacrina (**214**) y la dimetacrina (**215**), Esquema 88.⁴

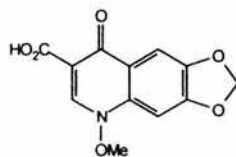


En adición a lo anterior, la amquinsina o la 4-amino-6,7-dimetoxiquinolina (**216**) al condensarse con veratraldehído, produce leniquinsina (**217**), siendo ambos agentes hipotensores, Esquema 89.⁴



Esquema 89

Recientemente, se ha descrito que las 4-aminoquinolinas presentan un efecto potencialmente analgésico, antipirético, antiinflamatorio y antirreumático. En años anteriores se ha visto que algunos derivados de quinolina **218** tienen propiedades similares a las del ácido nalidíxico, con la ventaja de poseer una actividad más potente, Esquema 90.¹⁵



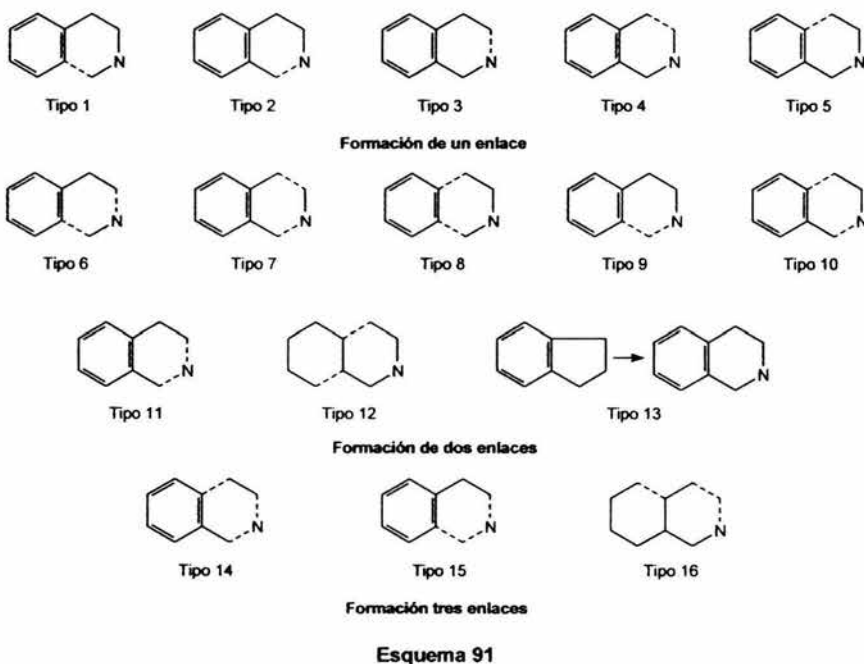
218

Esquema 90

5. ISOQUINOLINA Y DERIVADOS

5.1. ESTRATEGIAS SINTÉTICAS DE ISOQUINOLINAS

Para realizar la clasificación de los diferentes métodos de síntesis de la isoquinolina y derivados, se consideran diferentes tipos de estrategias sintéticas, con base a los mismos parámetros mencionados en el tema síntesis de quinolinas. Así, la síntesis de isoquinolina y derivados pueden dividirse sistemáticamente en 16 diferentes tipos de estrategias sintéticas, recordando que los enlaces formados en cada estrategia son denotados con líneas punteadas como se presentan en el Esquema 91.



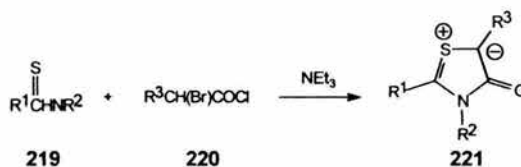
5.1.1. FORMACIÓN DE UN ENLACE

5.1.1.1. ESTRATEGIA TIPO 1

Dentro de esta estrategia sintética se contemplan métodos de síntesis en donde se efectúa el cierre del anillo de la isoquinolina mediante la formación de un enlace entre las posiciones C-8a y C-1.

5.1.1.1.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

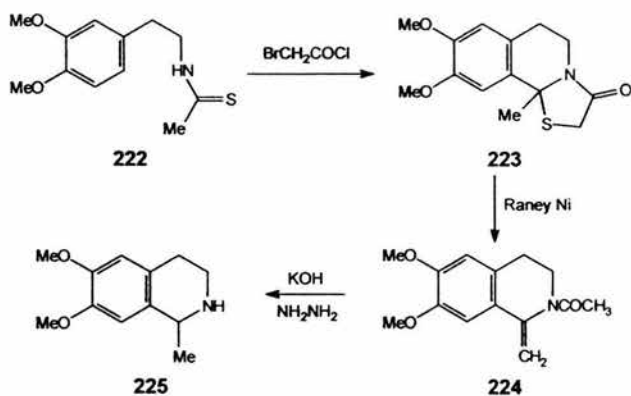
Padwa et al. desarrollan un efectivo método de síntesis de compuestos heterocíclicos derivados de las isoquinolinas; dicho método consiste en la reacción entre tioamidas-*N*-monosustituidas **219** y haluros de α -haloacilo **220**, los cuales llevan acabo una ciclización dipolar intramolecular en presencia de Et_3N , para generar el compuesto dipolar **221**, que seguida de la desulfuración resulta en la formación de estructuras base de compuestos heterocíclicos. Dentro de esta reacción se forma el ion tio-*N*-aciliminio, y en presencia de nucleófilos- π unidos, ocurre una ciclización para producir *S,N*-cetal para después ser convertida en el esqueleto de isoquinolina.⁵⁸



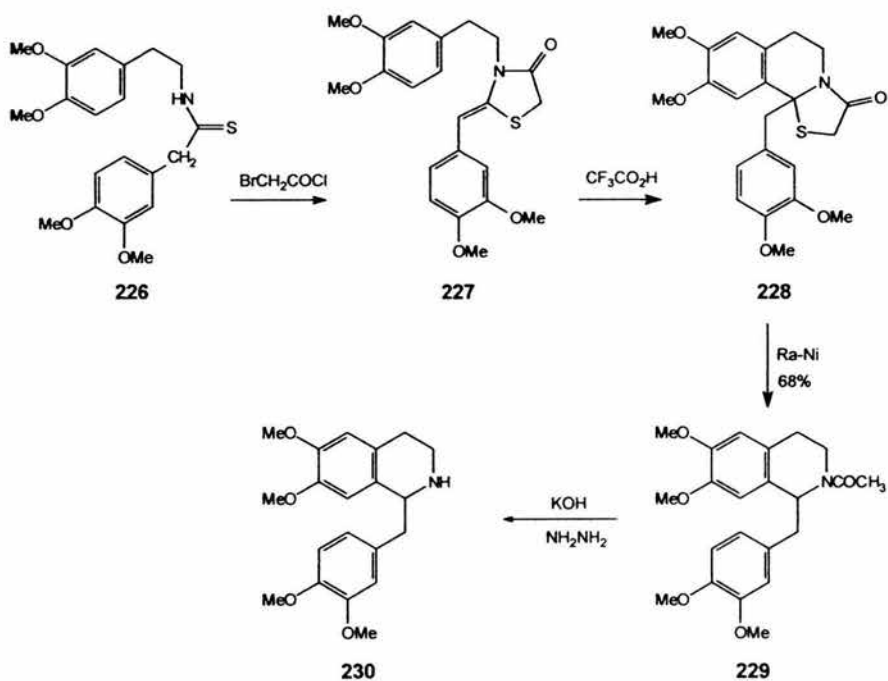
Esquema 92

La tioamida **222** es tratada con cloruro de bromoacetilo para dar origen al *S,N*-cetal **223**; posteriormente, el átomo de azufre es removido con Ni-Raney, obteniendo el compuesto **224** que es hidrogenado de manera enantioselectiva; esta secuencia representa la síntesis formal de (\pm) - salsolidina (**225**), Esquema 93.⁵⁵

Similarmente, es preparado el alcaloide tetrahidropapaverina; en este caso, la reacción entre la tioamida **226** y el cloruro de bromoacetilo es a reflujo con tolueno promoviendo la *S,N*-cetena acetal **227**, exhibiendo la formación de un solo producto, que presenta un doble enlace conjugado con respecto al anillo aromático, facilitando la desprotonación del ion inicialmente formado tio-*N*-aciliminio; posteriormente, se trata con ácido trifluoroacético a 25 °C induciendo así la ciclización catiónica de tipo Mondon obteniendo el *N,S*-cetal **228**, después se lleva la reducción con Ni-Raney lo que suministra la *N*-acetiltetrahidropapoverolina (**229**), posteriormente se realiza la desacetilación en medio alcalino y se genera **230**, Esquema 94.⁵⁸



Esquema 93



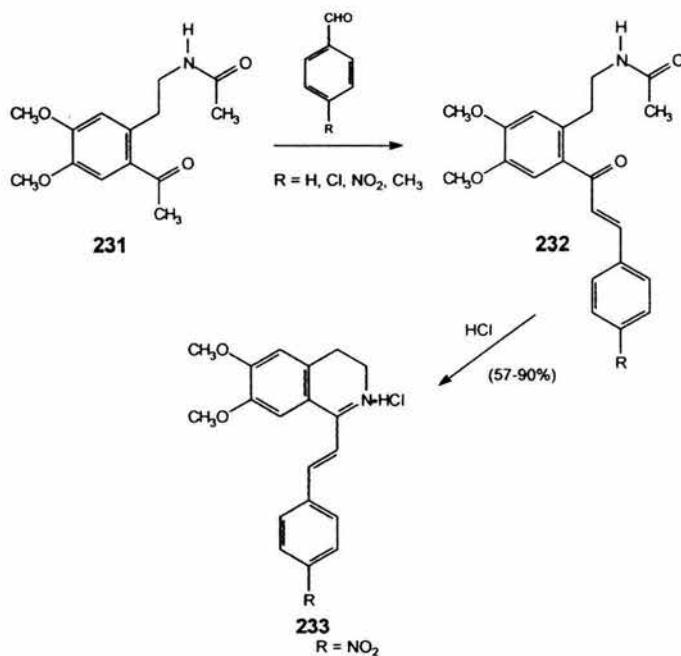
Esquema 94

5.1.1.2. ESTRATEGIA TIPO 2

En este tipo de estrategia sintética se encuentran aquellos métodos de síntesis en donde se realiza el cierre del anillo de isoquinolina mediante la formación del enlace entre C-1 y C-2.

5.1.1.2.1. CONDENSACIÓN

Tan y colaboradores sintetizan la 1-(4-nitroestiril)-3,4-dihidroisoquinolina mediante la ciclización de derivados de *N*-fenetilacetamida; primeramente, se lleva a cabo una reacción de condensación tipo aldólica entre **231** y el derivado de benzaldehído, para así generar la cetona α,β -insaturada **232** que es inducida a la ciclización con HCl y finalmente obtener la 1-(4'-R-estiril)-3,4-dihidroquinolina **233**, la cual es inestable excepto cuando R = NO₂, Esquema 95.⁵⁹



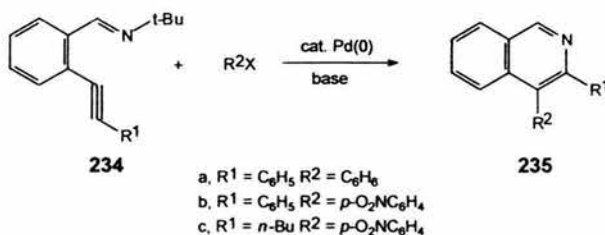
Esquema 95

5.1.1.3. ESTRATEGIA TIPO 3

La presente estrategia sintética se caracteriza por la formación de un enlace entre las posiciones N-2 y C-3, llevando a cabo así el cierre del anillo heterocíclico de isoquinolina.

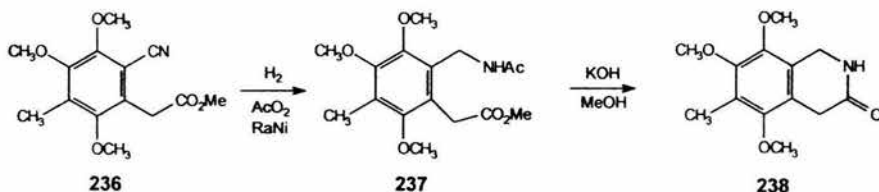
5.1.1.3.1 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Para la síntesis de las isoquinolinas 3,4-disustituidas Dai y Larock describen un método general, el cual consiste en el uso de $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{PPh}_3$ como catalizador para la condensación mixta entre *N-t*-butil-2-(1-alquinil)benzaldimina **234** y un halogenuro orgánico, llevándose a cabo la reacción en medio básico. Este método es eficiente para la síntesis de isoquinolinas 3,4-disustituidas **235**, donde puede hacerse uso de diferentes *N-t*-butil-2-(1-alquinil)arildiminas empleándose también diversos haluros orgánicos, obteniéndose así isoquinolinas con diferentes sustituyentes con un rendimiento relativamente bueno. Sin embargo, se ha observado que se obtiene menor rendimiento cuando los sustituyentes son electrodonadores y están en posición *orto*, Esquema 96.⁶⁰



Esquema 96

Parker y Casteel realizan de la síntesis de tetrahydroisoquinolina **238** en dos pasos, partiendo del nitriloéster **236**; inicialmente, se hace una hidrogenación con Ni-Raney en anhídrido acético, esto permite la formación de *N*-acetiléster **237**, posteriormente se trata con KOH en metanol, obteniendo finalmente el derivado de la isoquinolina **238**, Esquema 97.⁶¹



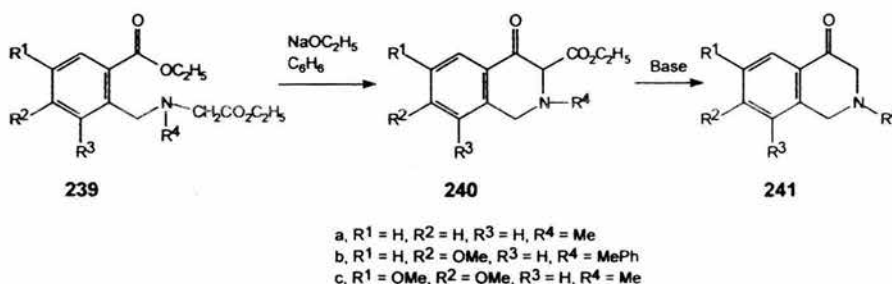
Esquema 97

5.1.1.4. ESTRATEGIA TIPO 4

Este tipo estrategia sintética de isoquinolinas es poco común y se caracteriza por la formación del enlace entre C-3 y C-4.

5.1.1.4.1. CONDENSACIÓN

El ejemplo más representativo para este tipo de estrategia sintética comprende la condensación de Dieckmann, donde la reacción del aminoéster **239** da el β -cetoéster **240** y éste a su vez es convertido a la 4-cetoisoquinolina **241** bajo condiciones alcalinas, Esquema 98.⁵ Las ventajas respecto a este método de síntesis para los derivados de isoquinolina, es el obtener un rendimiento considerable, así como el ser una reacción con menos pasos en comparación con otras.⁵



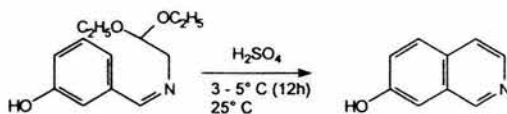
Esquema 98

5.1.1.5. ESTRATEGIA TIPO 5

En esta sección se presentan las síntesis que involucran la ciclización del esqueleto de isoquinolinas mediante la formación del enlace entre el C-4 y C-4a.

5.1.1.5.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

Un método de síntesis para derivados de isoquinolina es mediante la ciclización de benzalaminoacetales con ácido sulfúrico, o bien puede hacerse con diversos reactivos como: ácido polifosfórico, ácido hiperpolifosfórico, trifluoruro de boro y ácido clorosulfónico, Esquema 99.¹⁵



Esquema 99

La ciclización ocurre a temperaturas de 0° C, para el caso de alcoxilo o hidroxibenzalaminas, así como a 150-160° C, para los halobenzal aminoacetales; el rendimiento de obtención de isoquinolina es de hasta el 80%.¹⁵

5.1.2 FORMACIÓN DE DOS ENLACES

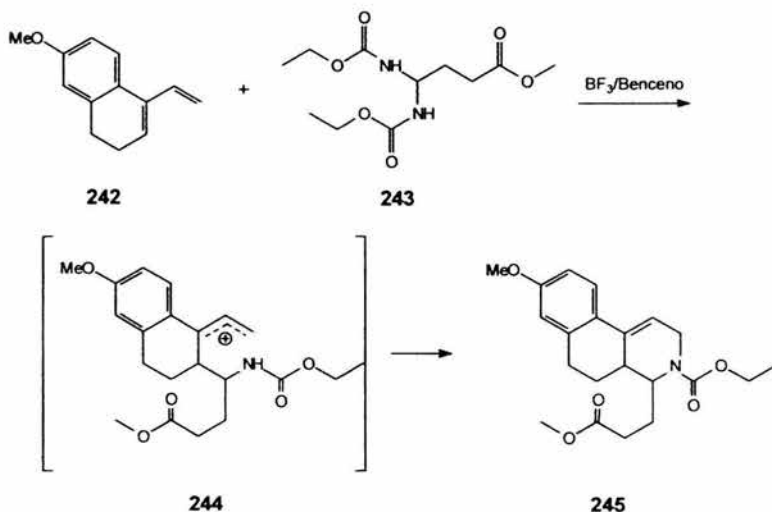
5.1.2.1. ESTRATEGIA TIPO 6

En este tipo estrategia se considera la formación de dos enlaces, uno entre las posiciones N-2 y C-3 y el otro entre C-8a y C-1, para de esta manera realizar el cierre del anillo piridínico del esqueleto de las isoquinolinas.

5.1.2.1.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

Las iminas en general son compuestos que no experimentan reacciones de cicloadición, pero con dienos pueden llevar a cabo reacciones de condensación, ya sean del tipo pseudo-Diels-Alder o por activación del enlace C=N.

Speckman et al. realizan la síntesis de un sistema heterocíclico de isoquinolina en un solo paso por condensación entre un dieno y un biscarbamato en presencia de un ácido de Lewis, con la formación del intermediario **244**. Así, el dieno **242** se condensa con el biscarbamato de etilo **243** en un medio de BF₃ en solución etérea con benceno, la benzoisoquinolina **245** es obtenida con rendimientos de 30 al 40%, Esquema 100.⁵



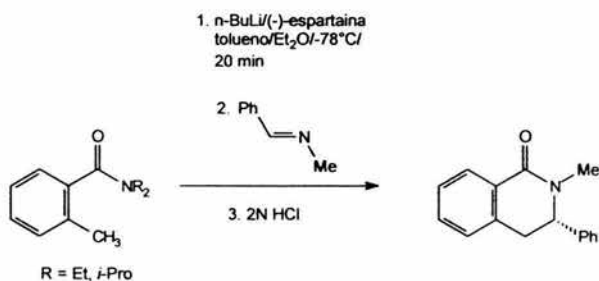
Esquema 100

5.1.2.2. ESTRATEGIA TIPO 7

En esta estrategia sintética se estudian los métodos en los cuales se lleva a cabo el cierre del anillo piridinico específicamente mediante la formación de dos enlaces entre las posiciones C-1 y N-2, y en C-3 y C-4.

5.1.2.2.1. CONDENSACIÓN

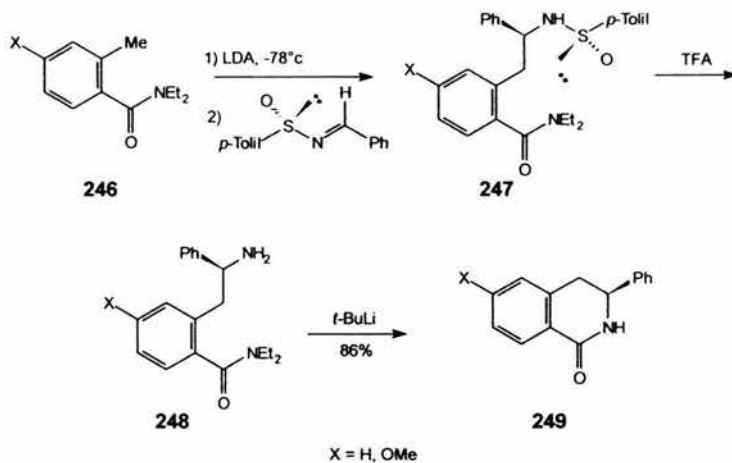
Derdau y Snieckus realizan la síntesis de tetrahidroisoquinolina-1-ona, la cual consiste en metalar una benzamida con *n*-BuLi/(-)-espartaina y, subsecuentemente, se hace reaccionar con una imina como se muestra en el Esquema 101. La demanda estérica sobre el grupo de benzamida tiene influencia sobre la enantioselectividad de la reacción; así, una enantioinducción se explica por ser controlada por la estabilidad y ambiente estérico del anión quelatado de (-)-espartaina.⁶²



Esquema 101

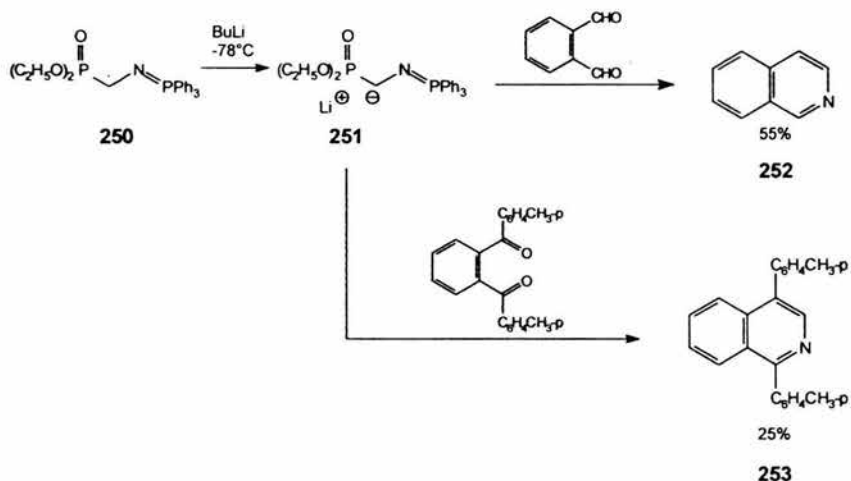
Davis y Andemichael realizan la síntesis de una tetrahidroisoquinolina asimétrica utilizando la amida *N*-dietil-*o*-toluamida **246** y la sulfonamida enantioméricamente pura (*S*)-(+)-*N*-(bencilideno)-*p*-toluensulfonamida, dándose un tratamiento con 3 equivalentes de *t*-butillitio para llevar a cabo la ciclización según se muestra en el Esquema 102.⁶³

Estudios recientes demuestran que el grupo *N*-sulfinilo de sulfinilimidias (*N*-sulfinilimidias) llevan a cabo la adición sobre el enlace C=N por una α -desprotonación.⁶³



Esquema 102

Por otro lado, la reacción intermolecular (bis-Wittig) del carbanión fosfonato **251** con dicarboxaldehído ftálico o con dicetona, proporciona las respectivas isoquinolinas; la isoquinolina **252** se prepara a temperatura ambiente, mientras que para la preparación de la isoquinolina **253** se requiere refluxo en THF, debido a la baja reactividad del grupo N=P hacia el carbonilo de la cetona; la anillación requiere la formación C=C-N=C estando en configuración *Z*, *Z* la cual termodinámicamente no es favorable, Esquema 103.⁶⁴



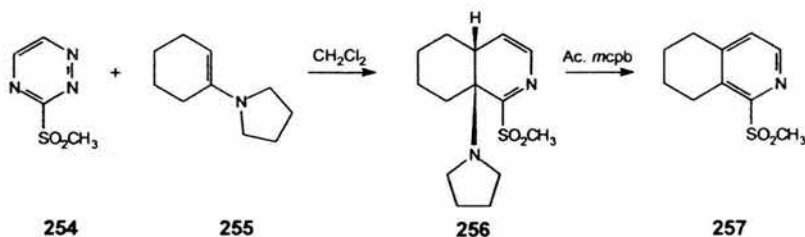
Esquema 103

5.1.2.3. ESTRATEGIA TIPO 8

La presente estrategia estudia las síntesis que implican la formación de dos enlaces, uno entre C-4 y C-4a, y otro entre C-8a y C-1.

5.1.2.3.1. CICLOADICIÓN

Che y Ronau realizan una eficiente síntesis de tetrahidroisoquinolinas, este método implica una reacción de cicloadición entre la triazina **254** con 1-pirrolidinilciclohexeno (**255**), la reacción se realiza a temperatura de 0 °C utilizando CH₂Cl₂ como disolvente, dando origen al sustrato **256**, que se oxida de manera selectiva al agregar directamente sobre la mezcla de reacción el ácido *m*-cloroperbenzoico, obteniendo la tetrahidroisoquinolina **257** con un rendimiento del 81%, Esquema 104.⁶⁵



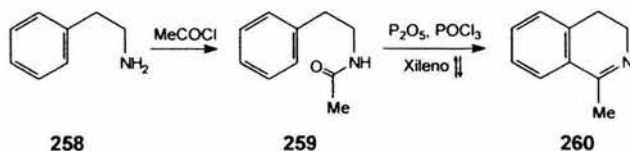
Esquema 104

5.1.2.4. ESTRATEGIA TIPO 9

En este tipo de estrategia sintética se lleva a cabo la inserción del C-1 para generar el anillo piridínico de la isoquinolina lo que implica la formación de los dos enlaces adyacentes a dicha posición.

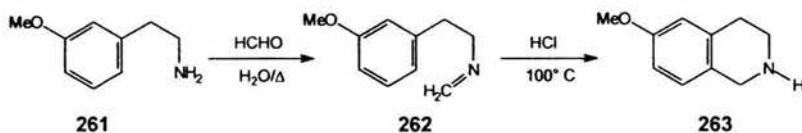
5.1.2.4.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

La síntesis más conocida de este tipo es la de Bischler-Napieralski, donde la β-feniletilamina **258** reacciona con ácidos carboxílicos o cloruros de ácido para formar la amida **259**, la cual puede ser ciclodeshidratada, mediante el calentamiento con un agente deshidratante (POCl₃, P₂O₅) en un disolvente inerte, obteniéndose la 3,4-dihidroisoquinolina **260**. El proceso de ciclización se puede considerar como una sustitución electrofílica intramolecular del anillo aromático, inducida por el ataque inicial del agente deshidrogenante en el átomo de oxígeno del enlace amídico. A consideración de que la ciclización es de naturaleza electrofílica, la velocidad aumentará o disminuirá dependiendo del número de sustituyentes, así como de su naturaleza, Esquema 105.¹⁵



Esquema 105

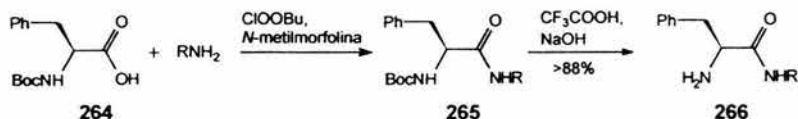
La síntesis de Pictet-Spengler consiste en que las feniletilaminas como **261** reaccionan fácilmente con aldehídos bajo condiciones ácidas para generar la imina **262**, y al ser ciclizadas forman la tetrahidroisoquinolina **263**; este proceso se efectúa con facilidad empleando aminas primarias y secundarias, Esquema 106.¹



Esquema 106

Las condiciones necesarias para la reacción sugieren la formación inicial de una imina (o enamina, en el caso de una amina secundaria), seguida por la protonación de este intermediario; dicha especie con carga positiva sufre a continuación una sustitución electrofílica intramolecular. El efecto de los sustituyentes en la velocidad de ciclización y en la dirección en que se forme al anillo es paralelo a la reacción de Bischler-Napieralski.¹

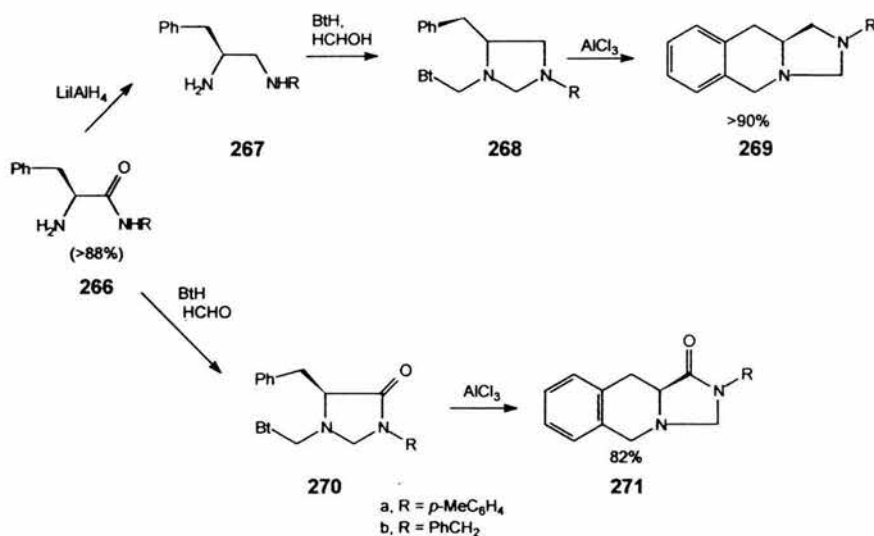
El método de Katrytzky y colaboradores para la síntesis de isoquinolinas consiste en la preparación de diaminas quirales utilizando *N*-Boc-Ph-OH **264** y aminas primarias ($R = p\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4$, $o\text{-C}_6\text{H}_{11}$ ó PhCH_2) en un medio anhidro, para obtener el sustrato **265** y que mediante un exceso de HCl / EtOAc y 8 equivalentes de CF_3COOH en CH_2Cl_2 es retirado el grupo protector *N*-Boc, obteniendo el sustrato α -aminoamida **266**, Esquema 107.⁶⁶



a, R = $p\text{-MeC}_6\text{H}_4$
 b, R = PhCH_2

Esquema 107

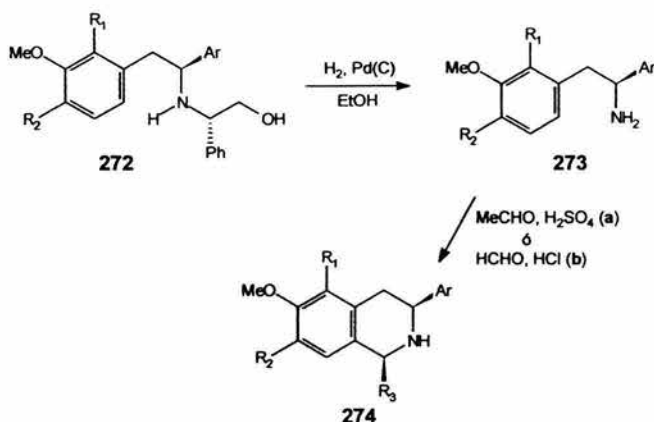
El sustrato **266** se hace reaccionar con LiAlH_4 a reflujo en THF para obtener la amina quiral **267** que experimenta una condensación tipo Mannich con un equivalente de benzotriazol (BtH) y 2 equivalentes de formaldehído (37% en solución acuosa), obteniendo el sustrato **268** que se hace refluja con CH_2Cl_2 y 3 equivalentes de AlCl_3 , donde este último actúa como un ácido de Lewis facilitando la formación del catión iminio y llevándose a cabo una ciclización intramolecular, obteniendo el producto 1,2,3,4,5,10,10a-hexahidroimidazol[1,5-*b*]isoquinolina-2-sustituida (**269**).⁶⁶



Esquema 108

Para efectuar la síntesis de 2,3,10,10a-tetrahydroimidazo[1,5-*b*]isoquinolin-1-(5*H*)-ona (**271**), se hace reaccionar la α -aminoamida **266** con benzotriazol y paraformaldehído, posteriormente se le da un tratamiento a **270** con AlCl_3 en CH_2Cl_2 en reflujo, obteniendo **271**, Esquema 108.⁶⁶

Carrillo, et al. desarrollan la síntesis enantioselectiva de 3-ariltetrahydroisoquinolinas y derivados epiméricos 3-ariltetrahydroisoquinolina C-1 metil-sustituidos, a partir de series ópticamente activas de β -aminoalcoholes. La preparación enantioselectiva de (3*S*)-3-ariltetrahydroisoquinolina, se realiza separando los adjuntos quirales del (+)- β -aminoalcohol **272** con H_2 , Pd-C, posteriormente, la amina primaria obtenida **272** se hace reaccionar con formaldehído en medio ácido (reacción de heterociclización de Pictet-Spengler), obteniéndose el producto heterocíclico 1,3-*cis* disustituido tetrahydroisoquinolina **274** con un rendimiento del 80% sin presentar racemización, Esquema 109.⁶⁷



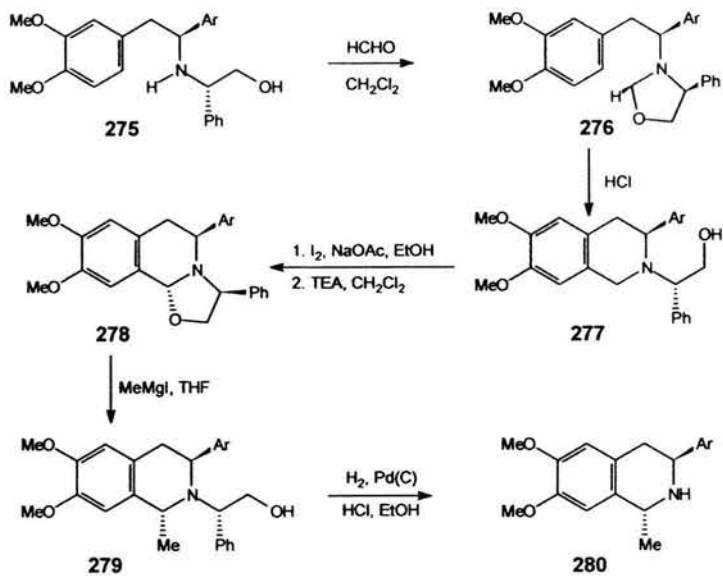
Ar = 3,4-(OMe)₂-Ph; a: R¹ = H, R² = OMe, R³ = Me; b: R¹ = R³ = H, R² = OMe.

Esquema 109

La síntesis de tetrahydroisoquinolina 1,3-*trans* disustituida implica la formación de la oxazolidina 276 a partir del sustrato 275, para posteriormente inducir la heterociclización con HCl 1 N, y dando los tratamientos correspondientes, se obtiene el producto (1R,3S)-6,7-dimetoxi-3-(3,4-dimetoxifenil)-1-metil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (280) con un rendimiento >95% como se muestra en el Esquema 110.⁶⁷

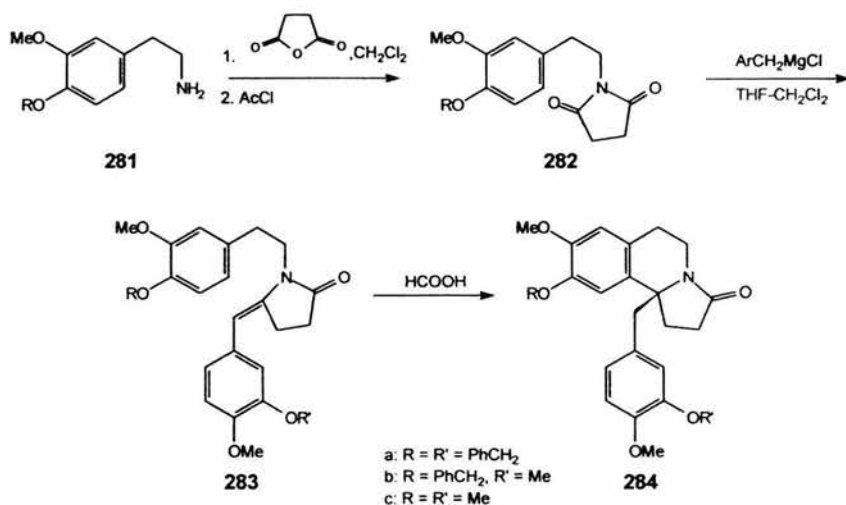
Burnett y Hart llevan a cabo la síntesis de la benciltetrahydroisoquinolina; inicialmente la amina aromática 281 se hace reaccionar con anhídrido succínico y cloruro de acetilo obteniendo la amida 282; posteriormente, se prepara una solución de 282 en diclorometano a la cual se le adiciona una solución etérea de cloruro de [3-(benciloxi)-4-metoxibencil]magnesio, obteniendo la enamida 283 en un 33%.⁶⁰ Posteriormente, la enamida se trata con ácido fórmico anhidro para finalmente obtener la tetrahydroisoquinolina 284 en un 93%, Esquema 111.⁶⁸

Falck y Manna, considerando la síntesis de isoquinolina de Pictet-Gams y la reactividad de oxazolininas, realizan la síntesis de isoquinolina sustituida a partir de oxazolininas-2-sustituidas, Esquema 112.⁶⁹ La reacción se inicia al hacer la adición de cloruro de 3,4-dimetoxifenilacetilo a una solución de 5-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxazolinina (285), generando el aducto 286, el cual es hidrolizado *in situ* con trietilamina, obteniéndose 287 en una mezcla de sustituyentes "R". La mezcla de reacción 287 se induce a la ciclización de Pictet-Gams con POCl₃ / CH₃CN, formándose como producto final la isoquinolina 288 en un 57%.⁶⁹

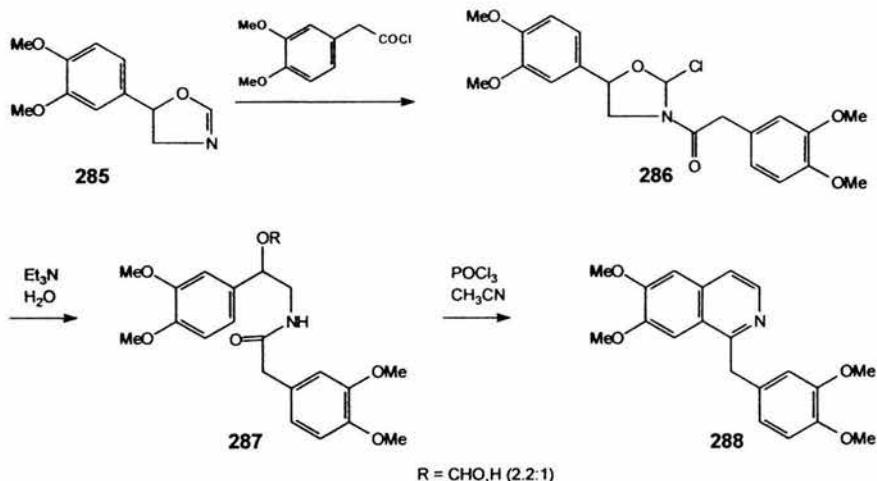


Ar = 3,4-(OMe)₂-Ph

Esquema 110

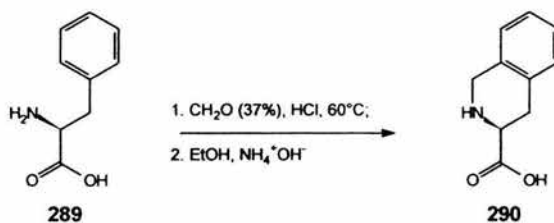


Esquema 111



Esquema 112

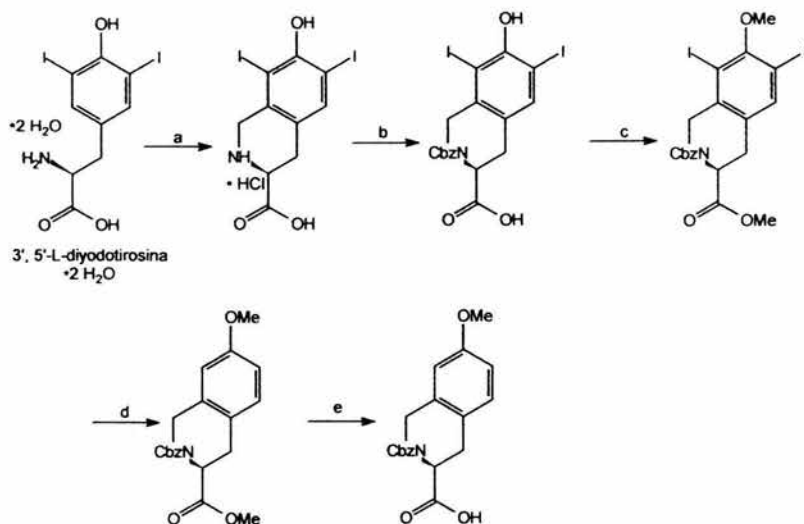
Tarver y colaboradores realizan la síntesis del ácido L-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico, que se forma a partir del aminoácido L-fenilalanina mediante una condensación de Pictet-Spengler, como se presenta en el Esquema 113.⁷⁰



Esquema 113

Otro tipo de síntesis similar a la anterior es la del ácido L-1,2,3,4-tetrahidro-7-metoxiisoquinolina-3-carboxílico, donde se utiliza la forma comercial del aminoácido dihidrato de 3',5-diiodo-L-tirosina, éste es elegido por poseer el grupo yodo en las posiciones *orto*, y así evitar la polimerización que ocurre en la reacción de Pictet-Spengler. El aminoácido es tratado con formaldehído y ácido clorhídrico, para obtener la forma trisustituida del hidrocloreto de tetrahidroisoquinolina; posteriormente, se protege el nitrógeno usando trimetilamina y Cbz-succinimida, llevándose después una metilación sobre el grupo oxhidrilo libre y en el ácido carboxílico, esto es usando sulfato de dimetilo e hidróxido de potasio; el grupo

yodo puede ser removido mediante el uso de cloruro de cobre y borohidruro de sodio. El éster obtenido es saponificado a ácido carboxílico usando hidróxido de litio, y para remover el grupo benciloxicarbonilo (Cbz) se hace mediante una hidrogenación catalítica, Esquema 114.⁷⁰

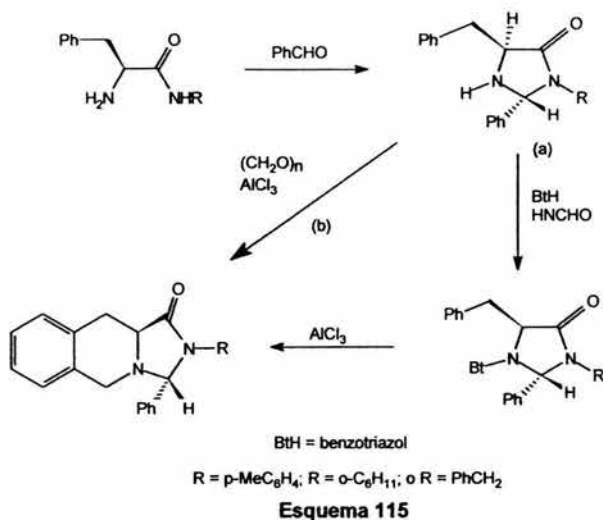


Esquema 114

Reactivos y condiciones: (a) CH₂O, HCl, 1,2-dimetoxietano, 52 °C, 54%; (b) CH₂Cl₂, Et₃N, Cbz-succinimida, 79%; (c) THF, KOH, sulfato de dimetilo, *n*Bu₄N⁺HSO₄⁻, 91%; (d) MeOH, Cu₂Cl₂, NaBH₄, 0 °C, 87%; (e) LiOH•H₂O, THF, H₂O, MeOH, 97%.⁷⁰

Por otro lado, partiendo de la reacción entre el sustrato α -aminoamida con un aldehído, se obtiene el isómero *trans* en un 38% y el *cis* en un 31%. Siguiendo la reacción (a) se obtiene la 2,3,10,10a-tetrahidroimidazo[1.5-*b*]isoquinolin-1(5*H*)-ona *trans*-3-sustituida enantiopura, mientras que cuando se realiza la reacción (b) se obtiene la mezcla de productos *trans* y *cis* en una proporción de 4:1 a 5:1, respectivamente, Esquema 115.⁷⁰

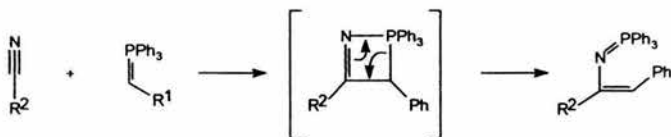
ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA



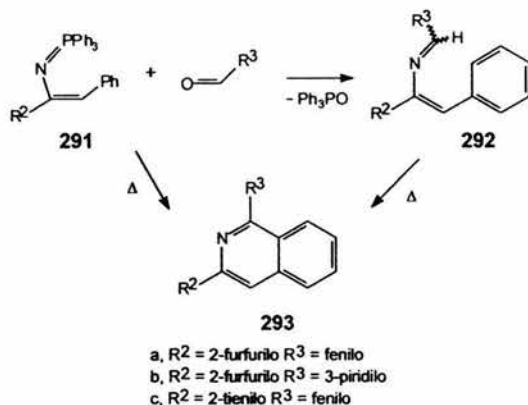
5.1.2.4.2. CICLOADICIÓN

Palacios y colaboradores realizan la síntesis de isoquinolinas partiendo de la obtención de fosfazeno *N*-vinílico mediante una reacción Aza-Wittig entre arilo y heteronitrilos e iluro de fósforo en benceno; Esquema 116.⁷¹

El fosfazeno *N*-vinílico **291** se hace reaccionar con un aldehído aromático a reflujo con CHCl₃ dando el producto electrónicamente neutro 2-azadieno, generando el cierre del anillo mediante un reflujo en xileno, formando la isoquinolina **298**, Esquema 117.⁷¹ La formación del heterociclo se explica por vía 1,6-electrociclización cerrando el anillo del azadieno seguido por una deshidratación, bajo las condiciones de reacción.⁷¹



Esquema 116



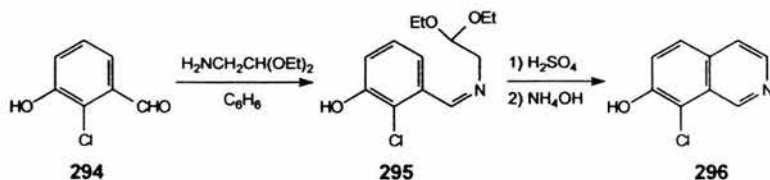
Esquema 117

5.1.2.5. ESTRATEGIA TIPO 10

En esta estrategia se lleva a cabo la unión de un fragmento de tres átomos (uno de nitrógeno y dos de carbono) para realizar la formación del anillo piridínico del heterociclo isoquinolina; dicho fragmento forma un enlace con el C-1 y un segundo enlace con la posición C-4a.

5.1.2.5.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

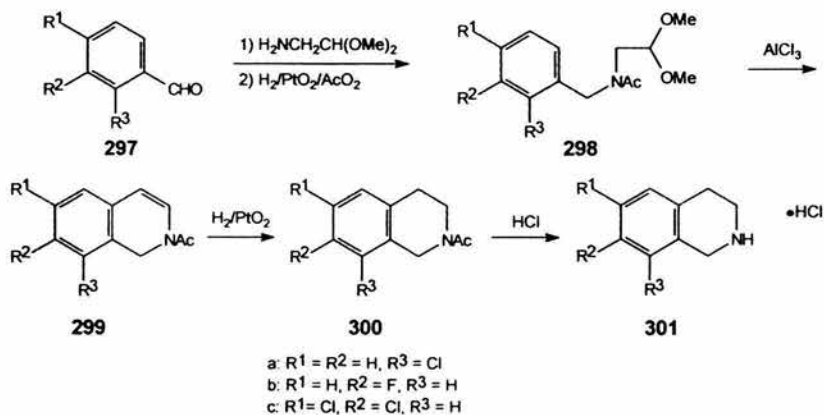
La síntesis de Pomerantz-Fritsch representa un método de síntesis directa del sistema heterocíclico isoquinolina y es una condensación preliminar de un aldehído aromático con un aminoacetal para dar una base Schiff, seguida de la ciclización con un catalizador adecuado.¹



Esquema 118

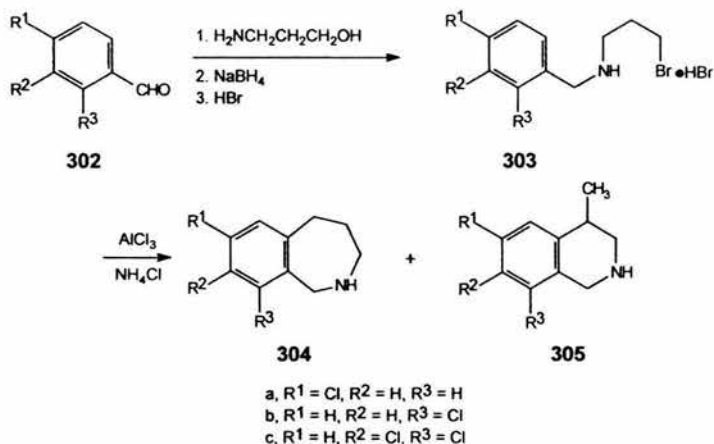
El mecanismo de ciclización es de carácter electrofílico, este método de síntesis ofrece la posibilidad de obtener isoquinolinas con grupos sustituyentes en diferentes posiciones, además de que se obtiene directamente una molécula aromática.¹

Perchonock y colaboradores reportan un método para obtener tetrahidroisoquinolinas a partir de halobenzaldehído **297** que es convertido a la base de Schiff **298** con dimetilacetal del aminoacetaldehído, así la acilación reductiva permite obtener mejores resultados de la reacción. La ciclización es efectuada con la adición de 4.6 equivalentes de AlCl_3 en 1,2-diclorometano a temperatura ambiente, formándose la *N*-acetildihidroisoquinolina **299**, que posteriormente, se realiza una reducción catalítica para obtener **300** y por último hacer una hidrólisis ácida para obtener la halo sustituida **301**.⁷²



Esquema 119

Perchonock y Finkelstein realizan la síntesis de la 4-metiltetrahidroisoquinolina, para lo cual se realiza una ciclización Friedel-Crafts del bromuro de (bencilamino)propilo que es preparado por aminación reductiva del benzaldehído **302** con 3-amino-1-propanol, seguido por un tratamiento con HBr para obtener el sustrato **303**, que posteriormente se induce a la ciclización catalizada mediante el empleo de una mezcla de $\text{AlCl}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$; el producto mayoritario (64%) de la ciclización corresponde a la 4-metiltetrahidroisoquinolina **305**, mientras que un 14% corresponde a la formación de la benzazepina **304**, Esquema 120.⁷³



Esquema 120

La formación de estos dos productos se explica mediante la isomerización que presenta el carbocatión que se forma durante la alquilación intramolecular, siendo más estable el isómero que da origen a la 4-metiltetrahydroisoquinolina.⁷³

5.1.2.6. ESTRATEGIA TIPO 11

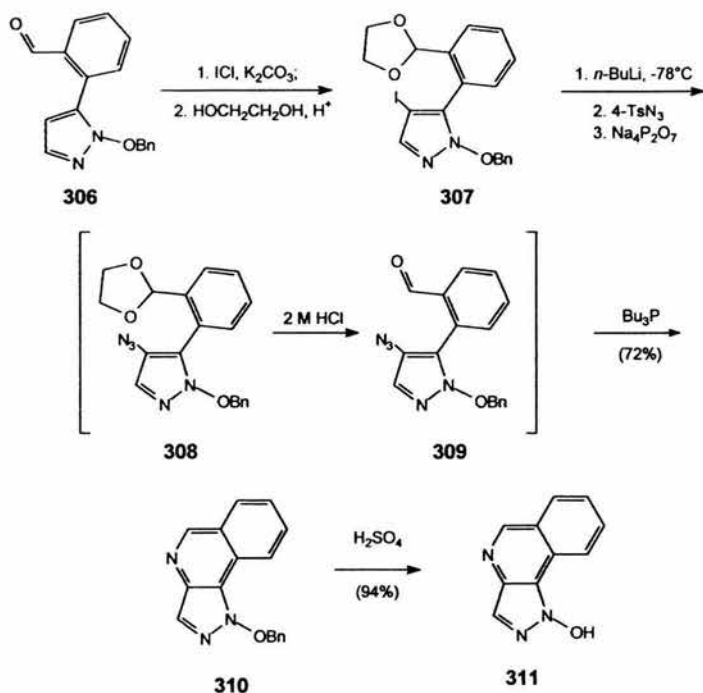
En esta estrategia se lleva a cabo la unión del heteroátomo con C-1 y C-3.

5.1.2.6.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

Pawlas y colaboradores realizan la síntesis de dos derivados de isoquinolina, que continuación se presentan:

1-Hidroxipirazolo-[4,3-c]isoquinolina (311)

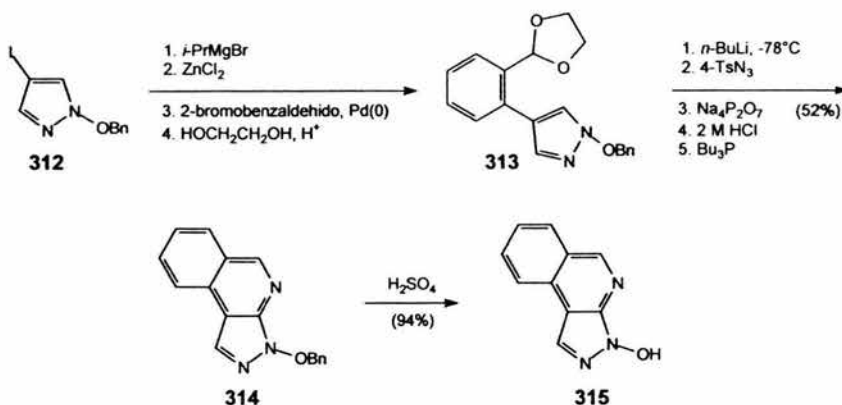
Es preparada por la yodación estereoselectiva de **306** sobre C-4 usando 3 equivalentes de ICl seguido por una acetilación del grupo formilo; posteriormente al compuesto obtenido **307** se da un tratamiento con *n*-BuLi a -78 °C, 4-toluensulfonil azida en THF y de este tratamiento resulta la sal de triazida que es tratada con solución acuosa de pirofosfato de tetrasodio, así **308** se hidroliza con HCl 2M y se obtiene **309**, para finalmente promover una reacción de Wittig usando butilfosfina y H₂SO₄ obteniéndose **311**, Esquema 121.⁵⁷



Esquema 121

1-Hidroxipirazolo-[3,4-c]isoquinolina (315)

Se lleva a cabo una arilación regioespecífica sobre la posición 4 del 1-benciloxi-4-yodopirazol (312) seguido de una trasmetalación con ZnCl₂ y una condensación cruzada de Negishi con 2-bromobenzaldehído con paladio, se protege al grupo formilo vía acetilación siguiendo los pasos de la síntesis anterior, Esquema 122.⁵⁷



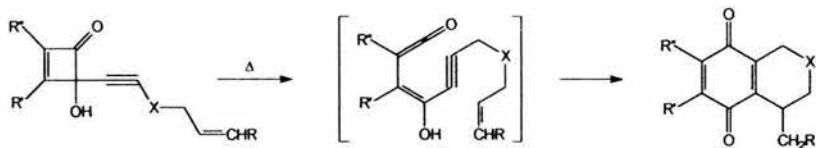
Esquema 122

5.1.2.7. ESTRATEGIA TIPO 12

Esta estrategia presenta un método de síntesis donde se lleva a cabo la formación tanto del anillo benzénico como el piridínico del esqueleto de isoquinolina; el cierre del anillo benzénico se efectúa con la formación del enlace entre las posiciones C-8 y C-8a, mientras que para el anillo piridínico la formación del enlace ocurre entre C-4 y C-4a.

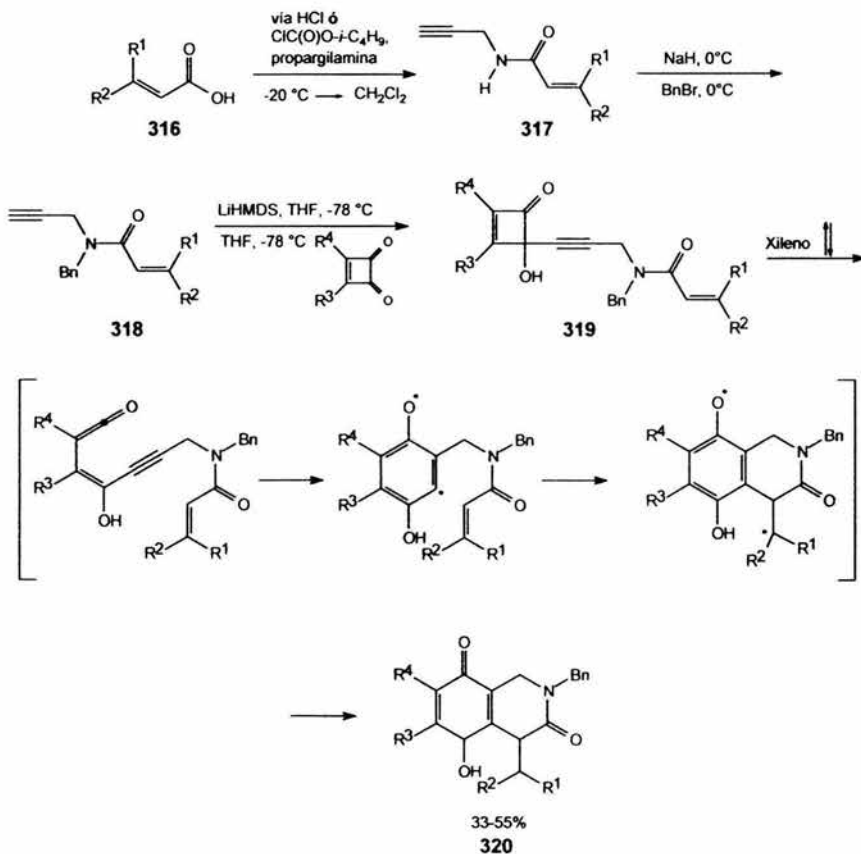
5.1.2.7.1. ACOPLAMIENTO

Wipr y Hopkins reportan la síntesis de un método eficiente para la síntesis de isoquinolinas a partir de ácidos carboxílicos, aminas y escuaratos. El ácido escuárico y derivados de ciclobutanonas formadas ciclizan bajo condiciones térmicas por polarización electrónica de la amida y el aceptor ceteno, Esquema 123; el ácido carboxílico 316 reacciona con propargilamina y forma la amida α,β -insaturada 317, posteriormente, ésta es *N*-bencilada para dar la amina terciaria 318 y subsecuentemente se adiciona el escuarato apropiado, obteniendo la ciclobutanona 319 que después de reflujar en xileno se obtiene la isoquinolina 320; el último paso de la reacción involucra la apertura del anillo de ciclobutanona 319 y la formación de una ceteno como intermediario y la posterior ciclización, Esquema 124.⁷⁴



X = O, CH₂, NR

Esquema 123



- a, R¹ = H, R² = Ph, R³ = *O*-*i*-Pr, R⁴ = Me
 b, R¹ = H, R² = *p*-MeOC₆H₄, R³ = R⁴ = *O*-*i*-Pr
 c, R¹ = H, R² = *p*-MeOC₆H₄, R³ = R⁴ = OEt.

Esquema 124

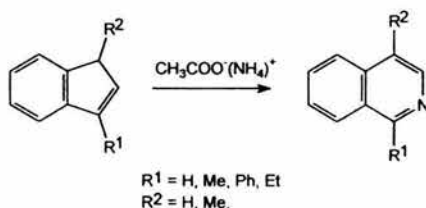
La función bencilo que protege al N es eliminada bajo condiciones ácidas, para así obtener la isoquinolina correspondiente.⁷⁴

5.1.2.8. ESTRATEGIA TIPO 13

Aquí, es abordado el método de síntesis por el cual se realiza la expansión de anillo para generar la isoquinolina; lo anterior implica la apertura del anillo (sustrato) y, posteriormente, el cierre del esqueleto de la isoquinolina mediante la formación de dos enlaces.

5.1.2.8.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

Dime y McLean realizan la síntesis de isoquinolinas vía indenos, es decir, una simple conversión de indenos a isoquinolinas usando un método similar al de Miller y Frincke. Primero, se realiza la oxidación de indeno utilizando 2 equivalentes de metaperyodato de sodio y una cantidad catalítica de tetraóxido de osmio en una mezcla de proporción 5:2 de alcohol *t*-butílico y buffer de fosfatos pH 8.⁷⁵



Esquema 125

El indeno es normalmente oxidado en menos de 5 h bajo estas condiciones; posteriormente, el acetato de amonio es adicionado, produciéndose por este método una isoquinolina con un rendimiento de 73%.⁷⁵

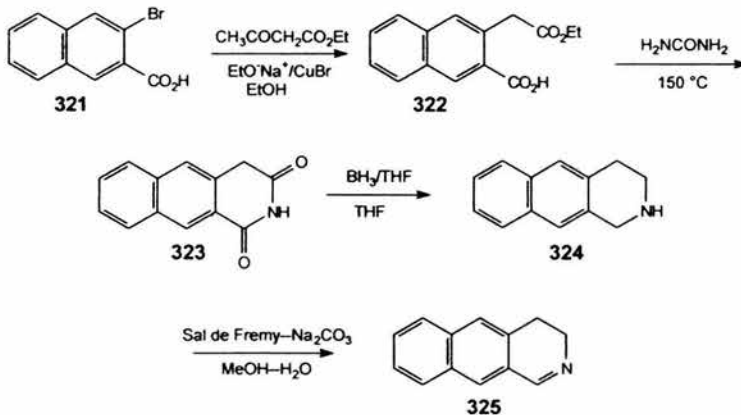
5.1.3. FORMACIÓN DE TRES ENLACES

5.1.3.1. ESTRATEGIA TIPO 14

La presente estrategia de síntesis se refiere a la formación del anillo piridínico de la isoquinolina, mediante la formación de tres enlaces que incluyen la adición del átomo de nitrógeno; uno de los enlaces se genera entre las posiciones C-4 y C-4a, y los otros dos restantes se forman adyacentes al átomo de nitrógeno mediante la inserción del mismo.

5.1.3.1.2. CONDENSACIÓN

Young y colaboradores realizan la síntesis de 3,4-dihidrobenzo[g]isoquinolina en cuatro pasos los cuales se describen a continuación: se inicia del sustrato 2-bromo-3-carboxinaftaleno (321), se lleva a cabo el desplazamiento del átomo de bromo, catalizado con cobre y sal de sodio de acetoacetato de etilo, con la pérdida de acetato se genera el monoéster homoftalato (322).⁷⁶

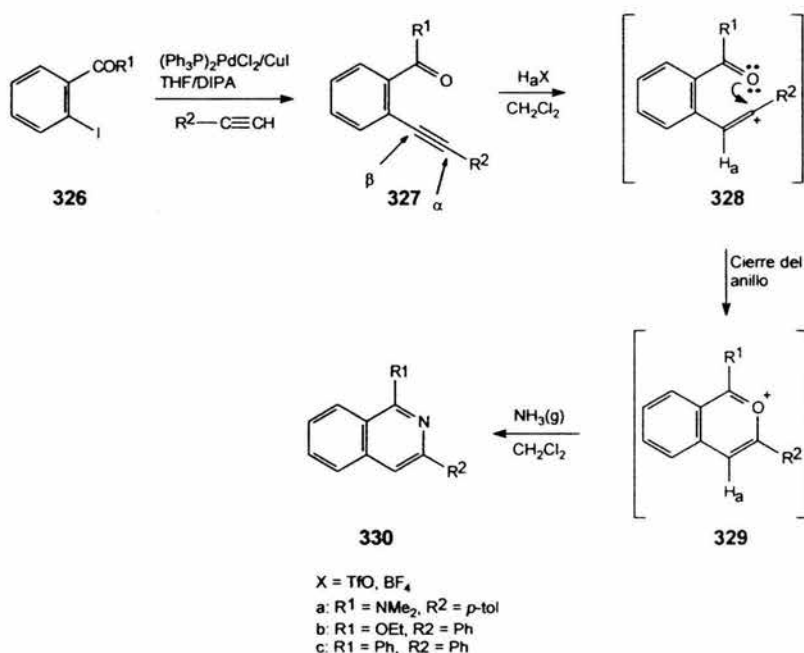


Esquema 126

La reacción del éster 322 con urea fundida a $150\text{ }^\circ\text{C}$ genera el sustrato glutarimida (323), la reducción de dicho sustrato se realiza con borano en THF para formar la tetrahidrobenzo[g]isoquinolina 324 que al oxidarse subsecuentemente con la sal de Fremy da la 3,4-dihidrobenzo[g]isoquinolina (325) con un rendimiento de 70 a 80%, Esquema 126.⁷⁶

5.1.3.1.2. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

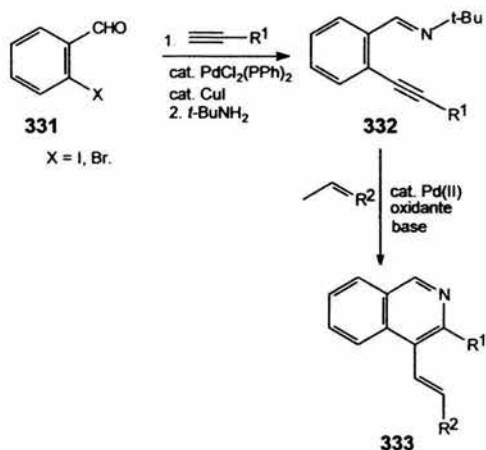
Tovar y Sager realizan la síntesis de isoquinolina a partir de la sal de pirilio, la cual es sintetizada previamente a partir del sustrato **326** y un alquino, el mecanismo propuesto para la formación de esta sal es un ataque electrofílico al carbono β de **327**, resultando la formación de un carbocatión, efectuándose de esta manera el cierre del anillo con la formación del intermediario **328**; en contraste, la ciclización no requiere grupos fuertemente *para*-electrodonadores sobre el ariloacetileno para estabilizar la carga positiva del carbono α del isobenzopirilio. Este método de síntesis utiliza ácidos como HFB_4 , TfOH para la ciclización del carbonilo aromático con el fragmento *orto*-alquinilado; la sal **329** se hace reaccionar con amoníaco para así obtener la isoquinolina **330**.⁷⁷



Esquema 127

El cierre del anillo es ácido inducido, es decir una ciclización electrofílica entre alquinos y el oxígeno del grupo carbonilo, esto promueve una nueva y eficiente ruta para la síntesis de sales de pirilio y posteriormente análogos de isoquinolinas, Esquema 127.⁷⁷

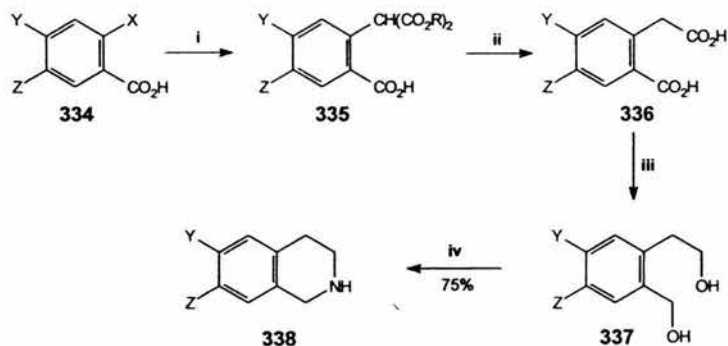
Huang y Larock realizan la síntesis de la 4-(1-alquenil)-isoquinolina **333** en dos pasos: el primero comprende la síntesis de 2-(1-alquínil)-arildiminas **331** a partir del correspondiente 2-halobenzaldehído **331**; el segundo paso de la reacción es la condensación del sustrato **332** que se promueve con diferentes alquenos usando como catalizador PdBr_2 y como agentes oxidantes sales de Cu(II) , en presencia de una base.⁷⁸



Esquema 128

Este método hace posible la síntesis eficiente de 4-(1-alquenil)-isoquinolinas y 4-alquil-3-arilisoquinolinas permitiendo que los sustituyentes contengan un grupo cetona; además, dependiendo del tipo de sustituyente que sea "R" existe regioselectividad en este tipo de reacciones, Esquema 128.⁷⁸

Quallich et al. realizan la síntesis de tetrahidroquinolina **338** con sustituyentes electroattractores como el grupo nitro, para lo cual realizan una modificación al método de síntesis de Bischler-Napieralski. La síntesis se lleva a cabo mediante un desplazamiento del átomo del halógeno con malonato de dietilo de **334**, empleando como catalizador bromuro de cobre(I) e hidruro de sodio como base; el malonato es hidrolizado y se obtiene el sustrato **335** que es dicarboxilado con hidróxido de sodio en solución metanólica para formar el diácido **336**, éste es tratado con borano en THF para obtener el diol **337**, el cual es mesilado con cloruro de trimesilo, posteriormente, se da un tratamiento con amonio y THF; obteniéndose la tetrahidroisoquinolina **338**, Esquema 129.⁷⁹



(i) CuBr, HNa, Malonato de dietilo, (ii) NaOH/MeOH, (iii) BH₃/THF, (iv) HN₃/THF

a: X = Cl, Y = NO₂, Z = H

b: X = Br, Y = H, Z = Br

c: X = Cl, Y = H, Z = CF₃

Esquema 129

5.1.3.2. ESTRATEGIA TIPO 15

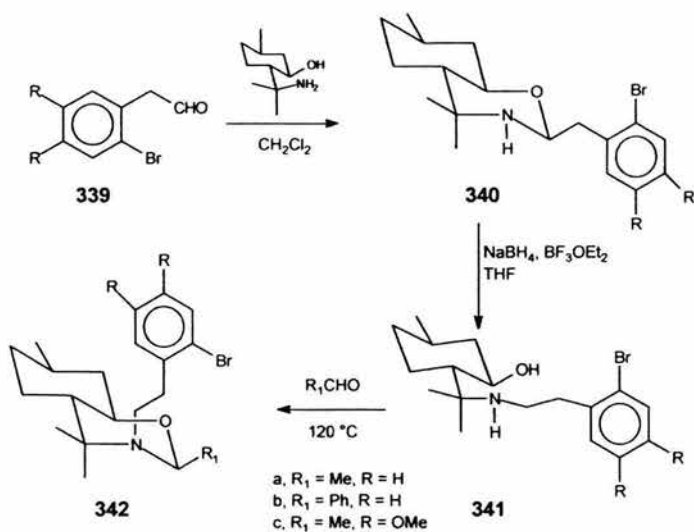
En este tipo de estrategia sintética el anillo de isoquinolina es formado al insertar el átomo correspondiente a la posición C-1 y al de la posición 2 (átomo de nitrógeno) a un sustrato adecuado, implicando la formación de los enlaces adyacentes a dichas posiciones.

5.1.3.2.1. SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA

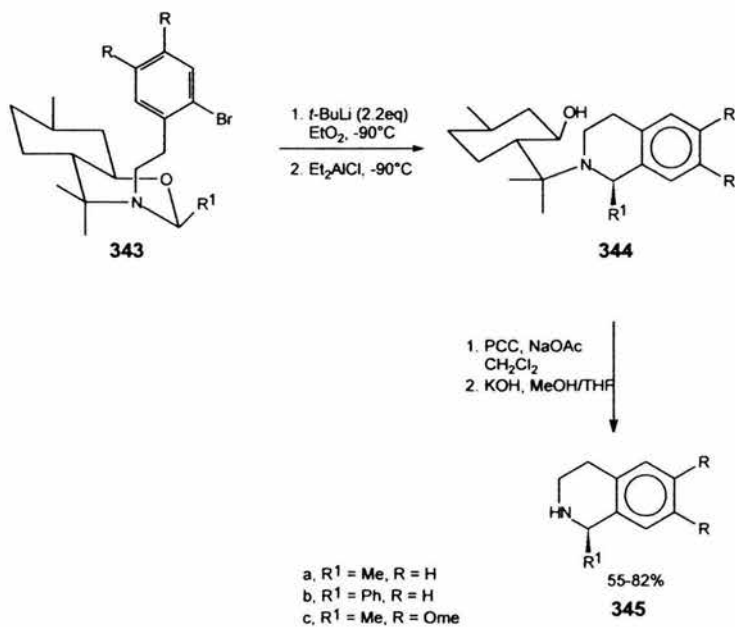
Pedrosa y colaboradores realizan la síntesis del compuesto enantiopuro tetrahydroquinolina 1-sustituido (THIQ) mediante un método estereoselectivo, a partir de las perhidrobenzoxazinas.

La preparación de la perhidrobenzoxazina consiste en tres pasos, la condensación de (-)-8-aminomentol con 2-bromofenilacetaldehído o el 2-bromo-4,5-dimetoxifenilacetaldehído (339) en cloruro de metileno para formar así la correspondiente perhidrobenzoxazina (340), este sustrato es transformado a fenetilaminomentol (341) por reducción con borohidruro de sodio y trifloruro de boro con solución etérea en THF; posteriormente, se calienta a 120 °C en presencia de un aldehído, obteniendo así 342, Esquema 130.⁸⁰

El sustrato 342 es tratado en medio etéreo con *t*-BuLi y cloruro de dietilaluminio; después, se realiza la oxidación del derivado aminomentol 344 con PCC en solución buffer de NaOAc. Por último, se hace un tratamiento con solución de KOH en MeOH/THF y se obtiene el compuesto enantiopuro 345, Esquema 131.⁸⁰



Esquema 130



Esquema 131

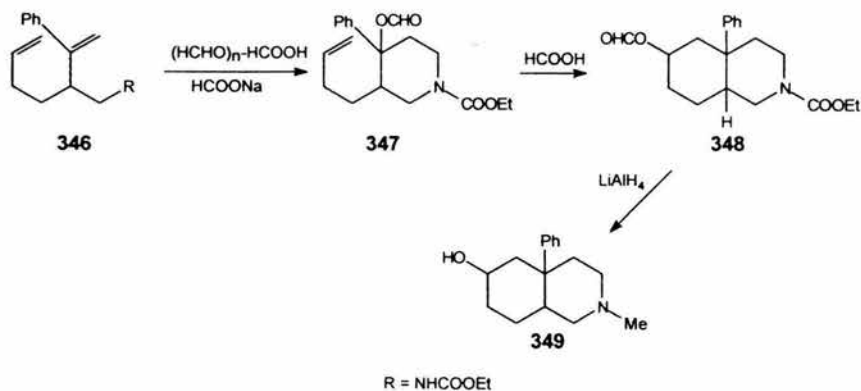
La formación de la THIQ 1-sustituída enantiopura es debida a la diastereoselectividad intramolecular en la apertura del anillo de la perhidrobenzoxazina derivado de (-)-8-aminomentol; asimismo, ésta induce la quiralidad y es la fuente de nitrógeno, además el curso estereoquímico de la reacción depende de la naturaleza del nucleófilo organometálico. Mediante este método estratégico se forman diferentes compuestos THIQ 1-sustituídos enantiopuros, simplemente cambiando la naturaleza del núcleo arilo sobre el sustituyente del átomo de nitrógeno y del sustituyente del C-2 del centro quiral *N,O*-acetal, Esquema 131.⁸⁰

5.1.3.3. ESTRATEGIA TIPO 16

La formación del enlace entre la posición C-4a y C-5, además de la inserción del átomo C-3, con la formación de sus enlaces adyacentes (con las posiciones C-2 y C-4) son propias a este tipo de estrategia sintética.

5.1.3.3.1. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA

Kano y colaboradores realizan la síntesis diastereoselectiva de la 6-hidroxi-4a-fenildecahidroisoquinolina (**349**) a partir del carbamato **346**, el cual se induce a una reacción de ciclización intramolecular con paraformaldehído y ácido fórmico, obteniendo **348**, que posteriormente es reducido con LiAlH_4 , Esquema 132.⁸¹



Esquema 132

5.2. REACTIVIDAD DE ISOQUINOLINAS

La isoquinolina, al igual que la quinolina, es una sustancia de carácter aromático, por lo que experimenta reacciones de adición (nucleofílica y vía radicales libres), condensación, sustitución (tanto electrofílica como nucleofílica), oxidación y reducción.¹

5.2.1. REACCIONES DE ADICIÓN

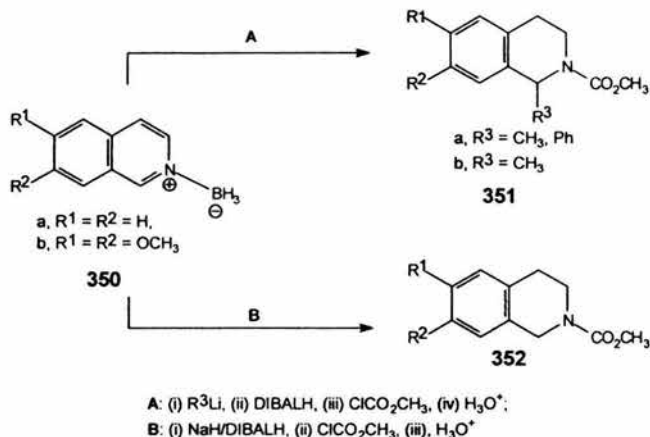
Una de las reacciones que más frecuentemente experimentan las isoquinolinas son las de adición nucleofílica y acoplamiento vía radicales libres, además de reaccionar con reactivos alquilantes sobre el átomo de nitrógeno produciendo sales cuaternarias.³⁷

5.2.1.1. REACCIONES DE ADICIÓN NUCLEOFÍLICA

Las isoquinolinas son moléculas susceptibles a la reacción con diversos nucleófilos, por ejemplo, NH_2 , RLi , H , NaNH_2 y OH^- , así como también con reactivos de Grignard y reactivos organolitados. La reacción de adición ocurre predominantemente sobre la posición 1 y C-3, siendo la última la menos común.⁵

Brooks et al. desarrollan una estrategia de síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 1,2-disustituidas, a partir de *N*-boranoisoquinolinas, éstas se generan cuantitativamente al hacer reaccionar una isoquinolina con un equivalente de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ a -78°C , formándose 350; los sustituyentes alquilo o arilo son introducidos en la posición 1 de 350 utilizando el reactivo apropiado de litio, con la subsecuente adición de DIBALH para realizar la transferencia intramolecular de un hidruro en la posición 3 de la isoquinolina, haciéndose posteriormente reaccionar con haluros de acilo para formar 151.

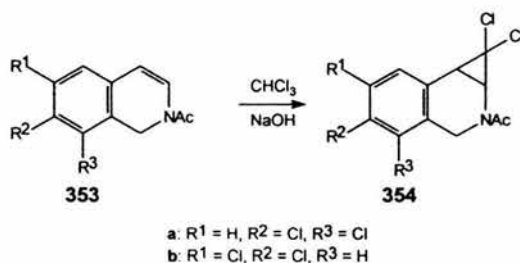
Para la síntesis de la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 352, se requiere el ataque nucleofílico del hidruro sobre el C-1, utilizando como agente reductor DIBALH; subsecuentemente, se realiza una acilación selectivamente sobre el átomo de nitrógeno al usar de 5 a 6 equivalentes de halogenuro de acilo a temperatura ambiente, donde posteriormente es conveniente el tratamiento con una solución ácida para hidrolizar el enlace C-Al.³⁸



Esquema 133

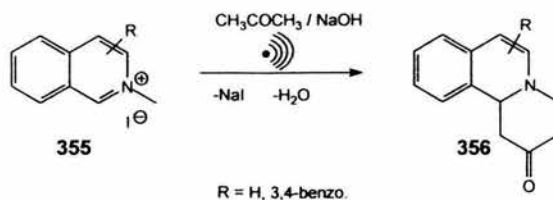
Las *N*-boranoisoquinolininas son susceptibles al ataque nucleofílico sobre el C-1, además de reaccionar regioselectivamente con alquilaluminios, permitiendo obtener de esta manera las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolininas 1,2-disustituidas, Esquema 133.³⁸

Perchonock y colaboradores reportan que la dihidroisoquinolina **353** reacciona con el CHCl₃ en condiciones básicas para formar el diclorociclopropil derivado **354** en un 85%, como se ilustra en el esquema 134.⁸²



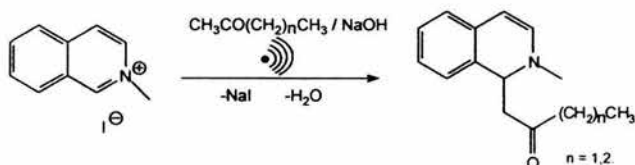
Esquema 134

Diaba, Lewis, Grignon y Navarre reportan la adición nucleofílica de la sal yoduro de *N*-metilisoquinolinio con NaOH en acetona proporcionando el producto **356**; la reacción es regioespecífica sobre la posición C-1. El resultado es consistente con la adición del ión enolato de la acetona en posición *orto* versus al nitrógeno, Esquema 135.⁴⁰



Esquema 135

Por otro lado, para el caso de cetonas disimétricas, se observa la regioquímica en la formación del enolato sobre el carbono menos sustituido bajo condiciones de activación sonoquímica, Esquema 136.⁴⁰



Esquema 136

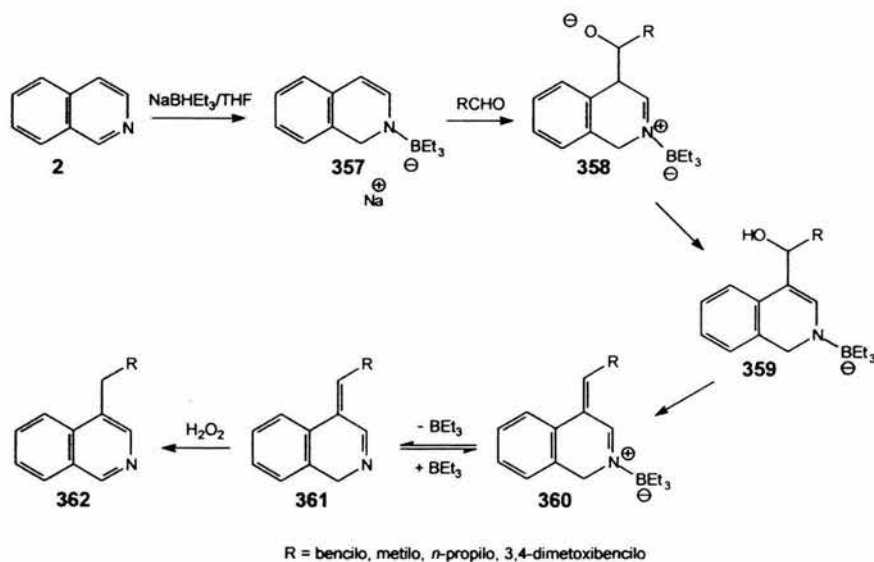
Este nuevo procedimiento, es un método limpio y regioselectivo para la síntesis de 2-metil-1-(2-oxoalquil)-1,2-dihidroisoquinolinas.⁴⁰

5.2.1.2. REACCIONES DE ADICIÓN-ELIMINACIÓN

Dentro de este grupo de reacciones, se sitúan aquellas en donde además de llevarse a cabo una reacción de adición nucleofílica, subsecuentemente se realiza una reacción de eliminación.

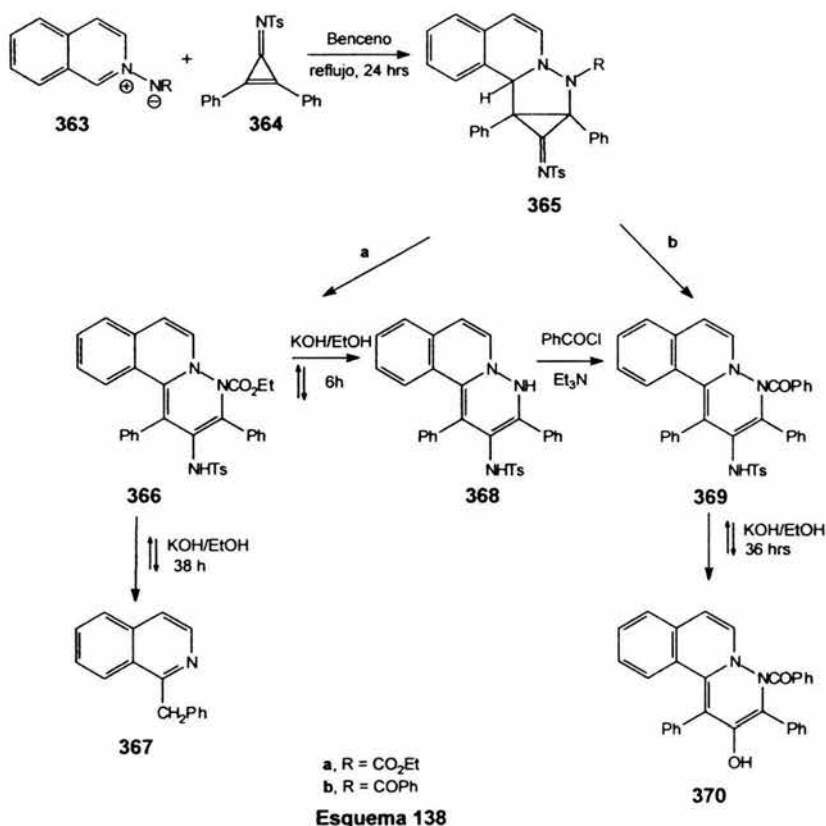
Minter y colaboradores realizan la reacción de adición en C-4 de una 1,2-dihidroisoquinolina, ya que éstas se comportan como una enamina ante aldehídos o haluros de alquilo. La 1,2-dihidroisoquinolina 358 es preparada a partir de la isoquinolina 2 por reducción con trietilborohidruro de sodio (NaBHET_3) en THF, donde, posteriormente, se adiciona el aldehído, el cual puede ser aromático o alifático; la reacción se lleva a cabo de manera espontánea a temperatura ambiente generando 358; la reacción es llevada a término con la adición de peróxido de hidrógeno en medio alcalino, Esquema 137.⁸³

El mecanismo de reacción propuesto involucra el ataque del C-4 al aldehído seguido por la transferencia de un protón, seguido con la pérdida del grupo hidroxilo, y la rearomatización; así, esta reacción de isoquinolina es considerada un método de preparación de isoquinolinas 4-sustituidas **362**, con rendimientos de hasta el 94%.⁸³

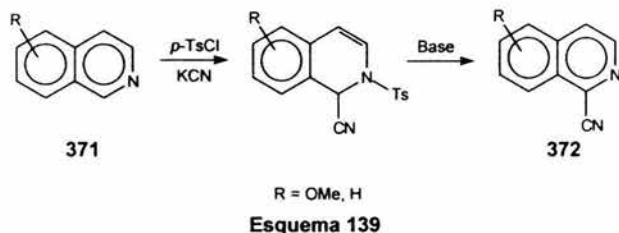


Esquema 137

Pilli y colaboradores reportan la reactividad del derivado *N*-amidaisoquinolinio **363** con *N*-(*p*-tolilsulfonil)difenilciclopropenimina **364**, donde se obtiene el cicloaducto **365** en altos rendimientos, el cual posteriormente se hidroliza en medio básico, obteniéndose finalmente la correspondiente 1-bencilisoquinolina **367**, como se muestra en el Esquema 138.⁸⁴



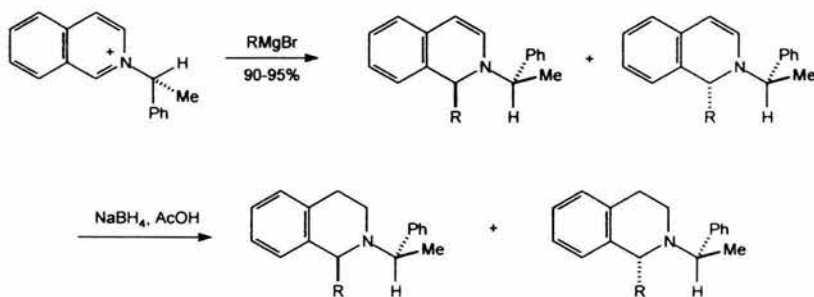
Boger y colaboradores realizan la preparación de 1-cianoisoquinolinas; puesto que las isoquinolinas **371** reaccionan con cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de cianuro de potasio en solución de CH₂Cl₂ / H₂O a 25 °C, bajo estas condiciones las 1-cianoquinolinas **372** pueden aislarse directamente después de 3 a 5 días; sin embargo, para reducir el tiempo de la reacción ésta se completa al adicionar una base, como DBU, *t*-BuOH, Esquema 139.⁴²



5.2.1.3. REACCIONES DE ADICIÓN-REDUCCIÓN

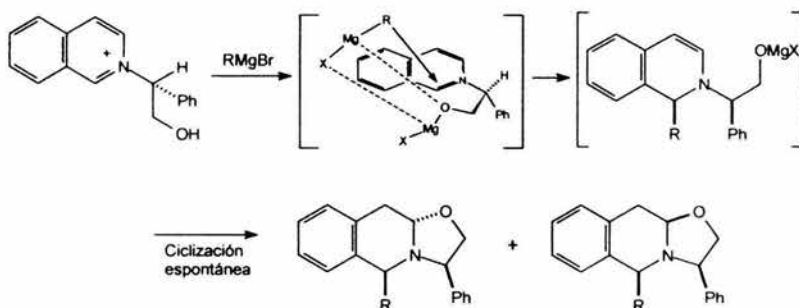
Las reacciones involucradas en esta sección son aquellas donde además de llevarse a cabo una reacción de adición nucleofílica también se efectúa una reacción de reducción.

Barbier y colaboradores hacen reaccionar diferentes derivados de sales quirales de quinolinio con reactivos de Grignard. Las sales de isoquinolinio reaccionan con reactivo de Grignard, y se obtiene como producto mayoritario, la 1,2-dihidroisoquinolina 1-sustituida la cual, posteriormente, puede ser reducida a la correspondiente 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina, como se muestra en el Esquema 140.⁸⁵



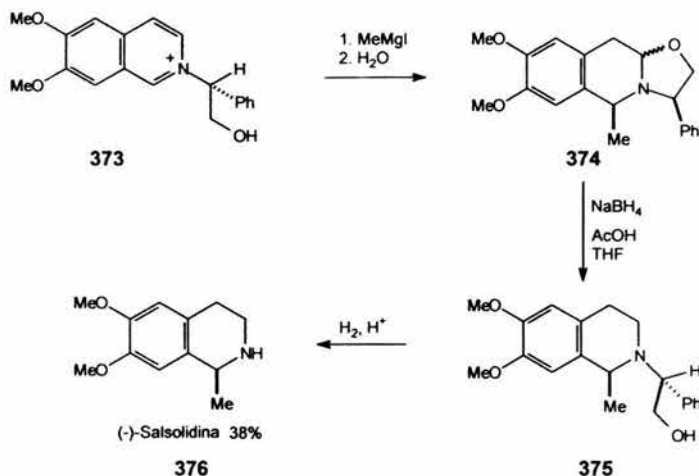
Esquema 140

Asimismo, si la sal de quinolinio contiene un grupo (1-fenil-2-hidroxietilo) sobre el átomo de nitrógeno y se hace reaccionar con reactivo de Grignard, entonces se lleva a cabo la formación de la 1,2-dihidroisoquinolina pero solo como un intermediario ya que posteriormente se cicliza espontáneamente por hidrólisis; esto es debido a que la función alcohol reacciona con el compuesto organomagnesio formando un complejo, Esquema 141.⁸⁵



Esquema 141

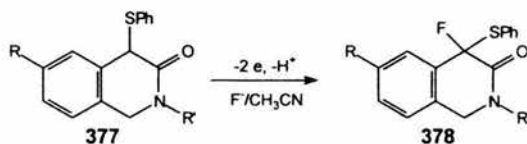
Una aplicación de lo anterior es en la síntesis de (-)-salsolidina (**376**); primeramente la sal quiral de quinolinio **373** se hace reaccionar con yoduro de etilmagnesio, el sustrato **374** es reducido con borohidruro de sodio en presencia de ácido acético, con la correspondiente formación de dos diastereoisómeros de **375**, luego se lleva a cabo una hidrogenación en medio ácido, obteniendo así **376**, Esquema 142.⁸⁵



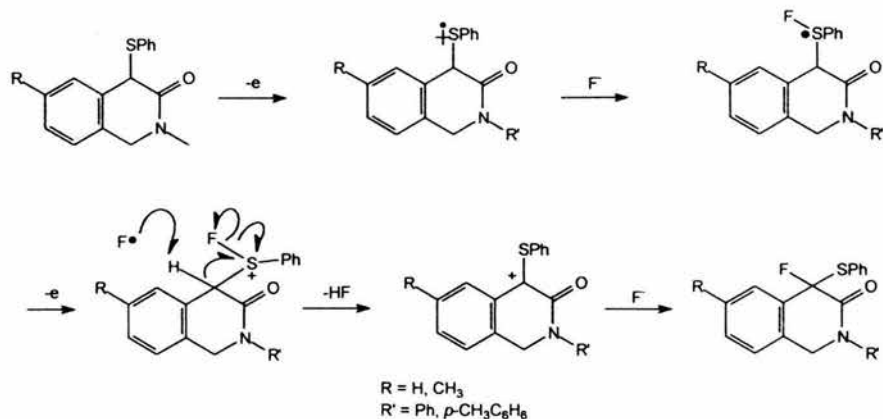
5.2.1.4. REACCIONES DE ADICIÓN VÍA RADICALES LIBRES

Las isoquinolinas al igual que otras moléculas experimentan reacciones de adición vía radicales libres que aunque no son más comunes que las de adición nucleofílica, éstas no dejan de ser importantes ya que son parte de la reactividad de la molécula en estudio.

Hou y colaboradores realizan la monofluoración regioselectiva de la -3-oxo-4-(feniltio)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina 2-sustituida **377**. El método se basa en una electrólisis en $\text{Et}_4\text{NF}\cdot 3\text{HF}$ o $\text{Me}_4\text{NF}\cdot 4\text{HF}$ como electrolito soporte y utilizando un ánodo de platino, Esquema 143.⁸⁶



La fluoración se lleva a cabo exclusivamente sobre la posición 4 de la isoquinolina 378, lo que denota que la fluoración aniónica es altamente regioselectiva, proponiéndose el mecanismo ilustrado en el Esquema 144.⁸⁶

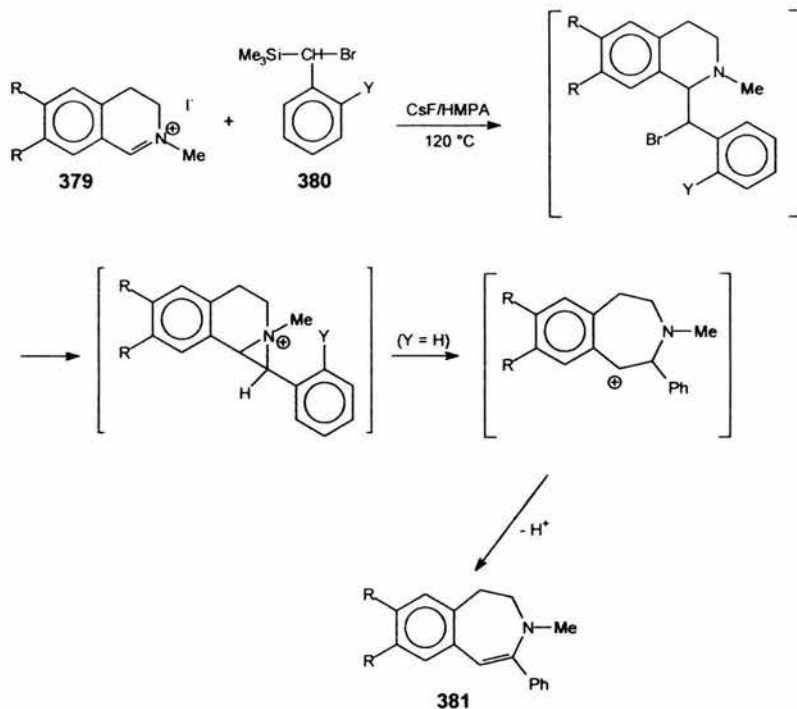


Esquema 144

El grupo feniltio es más fácilmente oxidado; la oxidación se lleva selectivamente sobre el átomo de azufre formando el catión radical intermedio, la eliminación del protón α se ve facilitada por el grupo electroattractor carbonilo formando el catión intermediario, generándose así el producto fluorado. Mediante esta reacción electroquímica de fluoración se obtiene rendimientos hasta del 64%, dependiendo del tipo del sustituyente R y R'.⁸⁶

5.2.1.5. REACCIONES DE EXPANSIÓN DEL ANILLO PIRIDÍNICO

Kessar y colaboradores reportan que la sal de la isoquinolina 379 reacciona con derivados del silano 380 al ser tratados con CsF en HMPA a 120 °C, esto genera el cierre del anillo produciendo el intermediario aziridinio, obteniendo como producto final la benzazepina 381 con rendimientos entre el 47% y 56%, Esquema 145.⁸⁷



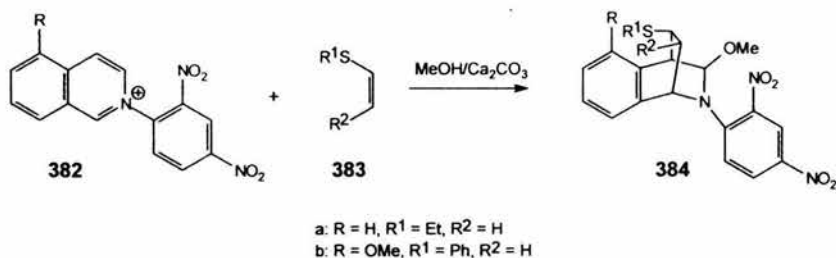
a: R = H, Y = H
 b: R = OMe, Y = CO₂Me

Esquema 145

5.2.2. REACCIONES DE CICLOADICIÓN

La reacción de cicloadición ocurre cuando dos reactivos se unen para formar un aducto cíclico mediante un proceso concertado, lo que significa que todos los cambios en los enlaces ocurren al mismo tiempo y en un solo paso, de esta manera el heterociclo isoquinolina también puede experimentar este tipo de reacciones para formar productos tricíclicos.³⁶

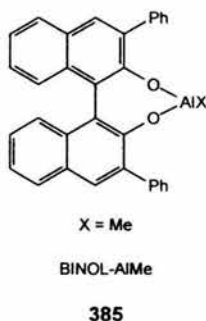
Gupta et al. en sus experimentos establecen que las sales de isoquinolinio llevan a cabo reacciones de cicloadición de tipo Diels-Alder utilizando vinilsulfitos como dienófilos; entonces la sal de quinolinio 382 al ser tratada con el derivado vinilsulfito 383 en metanol anhidro y carbonato de calcio a temperatura ambiente por un periodo de 1-3 días, genera el aducto tricíclico 384, Esquema 146.⁸⁸



Esquema 146

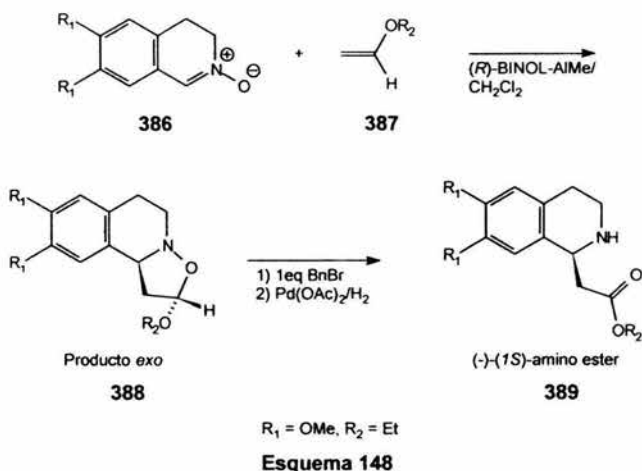
La reacción de cicloadición efectuada entre la sal de isoquinolinio y vinilsulfitos, resulta ser áltamente estereoselectiva al mismo tiempo que se obtienen altos rendimientos.⁸⁸

Jensen y colaboradores describen que las nitronas cíclicas derivadas de la isoquinolina experimentan la reacción de cicloadición 1,3-dipolar con alquenos, para obtener la adición de un centro quiral en la posición 1 de la estructura de la isoquinolina, siendo esta reacción catalizada por el complejo quiral **385** que funciona como un ácido de Lewis, Esquema 147.⁸⁹



Esquema 147

En la reacción reportada por los autores se realiza la catálisis diastereo y enantioselectiva del *N*-óxido de la 6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolina (**386**) con etilvinil éter (**387**), adicionándose así un centro quiral durante el paso de la cicloadición, obteniéndose el producto **388** de configuración *exo* que es tratado con bromuro de bencilo seguido por una reducción con H₂/Pd(OAc)₂, dando el producto (-) (1*S*)-aminoéster **389**, como se muestra en el Esquema 148.⁸⁹

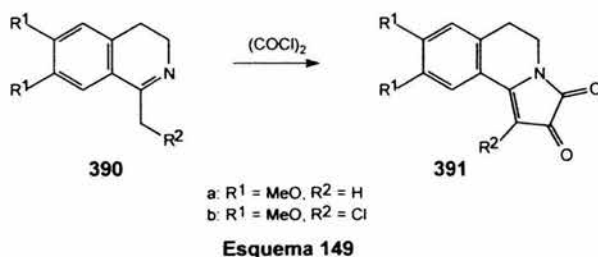


La reacción de cicloadición 1,3-dipolar es altamente diastereo y enantioselectiva obteniéndose productos mayoritarios de configuración *exo* entre el *N*-óxido-3,4-dihidroisoquinolina cuando se realiza con alquenos ricos en electrones y es catalizado con el complejo **385**.⁸⁹

5.2.3. REACCIONES DE CONDENSACIÓN

Las isoquinolinas al igual que otras especies químicas también experimentan reacciones de condensación, esto se define como la formación de una molécula partiendo de la unión de dos sustratos con la eliminación de una molécula más sencilla.³⁶

Cobas y colaboradores reportan que la 1-clorometil-3,4-dihidroisoquinolina **390** reacciona con el cloruro de oxalilo generando pirrolinodiona **391**, Esquema 149.⁹⁰

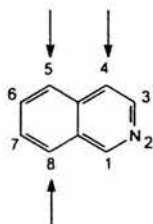


5.2.4. REACCIONES DE SUSTITUCIÓN

Las reacciones de sustitución que puede experimentar la isoquinolina son: electrofílica aromática, nucleofílica aromática; cada uno de estos tipos de sustitución tienen características particulares para llevarse a cabo en determinadas posiciones.

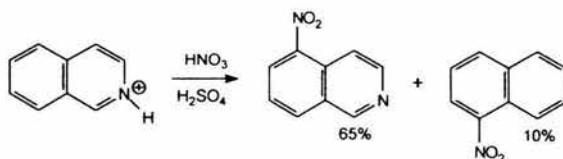
5.2.4.1. REACCIONES DE SEA

La reacción de sustitución electrofílica en las isoquinolinas es razonablemente selectiva (10:1) para las posiciones C-5 y C-8; sin embargo, en algunos casos, principalmente en reacciones de halogenación bajo determinadas condiciones, se logra la sustitución sobre la posición C-4 que es la análoga a la posición C-3 para las quinolinas.⁵ Las posiciones de las isoquinolinas susceptibles a la reacción de sustitución electrofílica son indicadas en el Esquema 150.⁴⁶



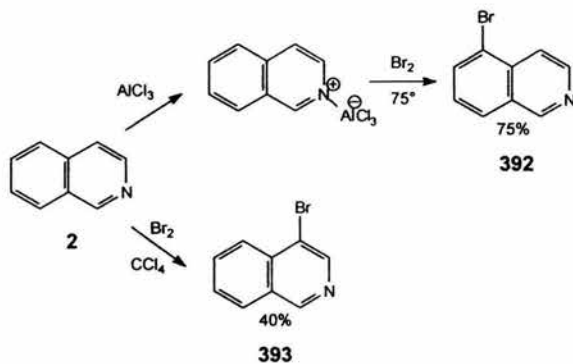
Esquema 150

Una de las reacciones más comunes de este tipo es la nitración, la cual involucra el ataque del ion isoquinolinio sobre el ion nitronio, obteniendo los isómeros 5-nitro y 8-nitroisoquinolina, Esquema 151.¹⁵



Esquema 151

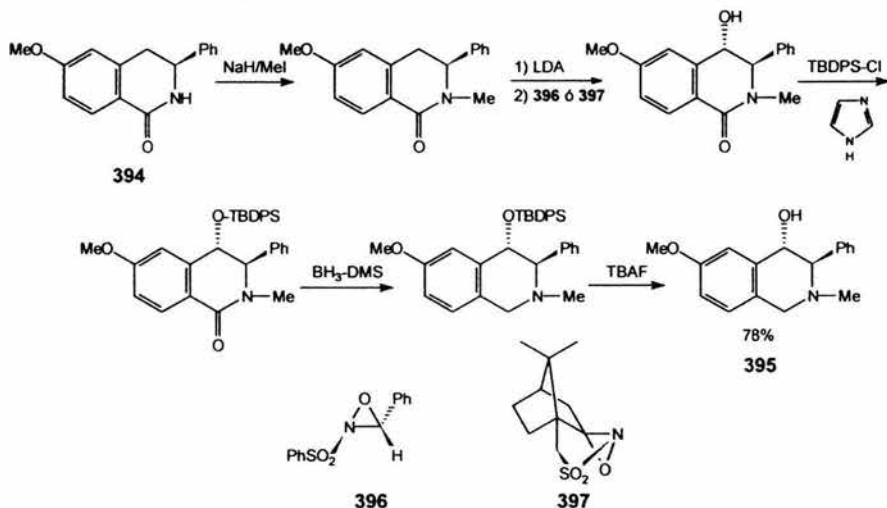
Otro tipo de reacción de interés es la halogenación con bromo; ésta puede ocurrir en diferentes posiciones, según las condiciones de reacción; la halogenación sobre la posición C-4 involucra β -bromación del sistema enamina, Esquema 152.¹⁵



Esquema 152

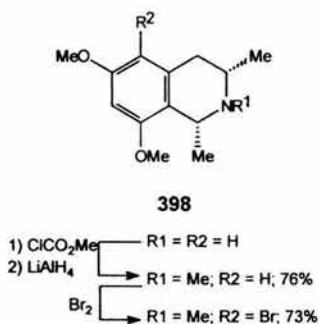
En comparación con la reacción de cloración, ésta ocurre lentamente en presencia de cloruro de aluminio dando lugar a la formación de la 5-cloroisoquinolina.¹⁵

Para introducir el grupo hidroxilo sobre el C-4 en tetrahidroisoquinolinas con una selectividad *trans*, la reacción es estereoquímicamente controlada dándose un tratamiento con (\pm)-2-(fenilsulfonyl)-3-feniloxaziridina (396) o (canforilsulfonyl)oxaziridina (397), como se presenta en el Esquema 153; por este método se obtiene isoquinolina 395 con una pureza enantiomérica mayor al 95%.⁶³



Esquema 153

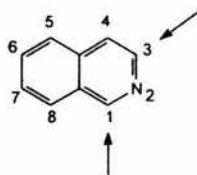
Chau et al. reportan la reactividad de *cis*-1,3-dimetiltetrahidroisoquinolina 398 al ser tratada con cloroformiato de metilo seguido de la reducción con LiAlH₄ para formar el grupo *N*-metilo; subsecuentemente, es bromada, para así obtener la correspondiente bromoisoquinolina, Esquema 154.⁹¹



Esquema 154

5.2.4.2. REACCIONES DE SNA

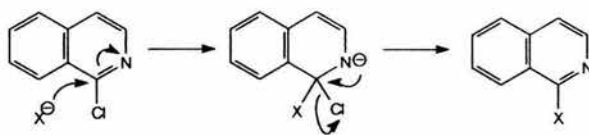
Las isoquinolinas experimentan más frecuentemente la reacción de sustitución nucleofílica sobre la posición C-1 y C-3; aunque la sustitución sobre C-3 sólo ocurre cuando existe un grupo saliente, el cual generalmente es un halogenuro ya que en dicha posición la sustitución del átomo de hidrógeno no es conocida, Esquema 155.⁴⁶



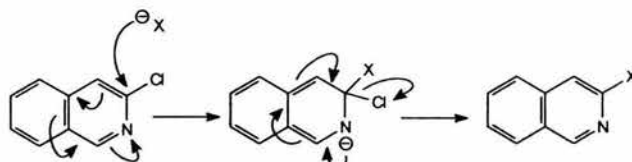
Esquema 155

Así, la sustitución nucleofílica aromática en el sistema isoquinolina ocurre más fácilmente en las posiciones adyacentes al átomo de nitrógeno; en el Esquema 156 se presenta el mecanismo propuesto para la SNA en la posición C-1.⁴⁶

La sustitución nucleofílica sobre la posición C-3 es menos favorecida debido a que ocurre una disrupción temporal sobre el anillo bencénico, el mecanismo general para este tipo de reactividad se ilustra en el Esquema 157.⁴⁶

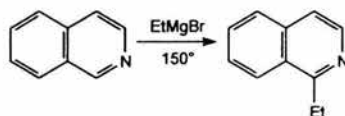


Esquema 156



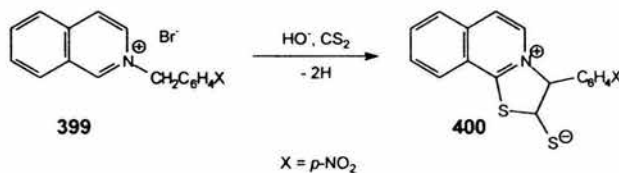
Esquema 157

Las isoquinolinas experimentan la reacción de sustitución nucleofílica sobre la posición C-1 con reactivos de Grignard, Esquema 158, aunque para obtener un moderado rendimiento se requieren temperaturas de alrededor de 150° C.¹⁵



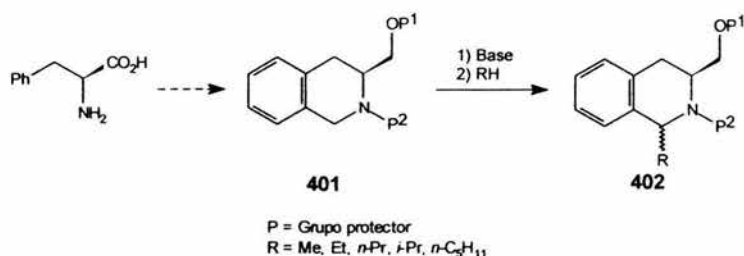
Esquema 158

Duncan y colaboradores describen una de las reactividades del bromuro de 2-bencilisoquinolinio (399), al hacer reaccionar éste con disulfuro de carbono en medio básico se genera el tiolato 400, Esquema 159.⁹²



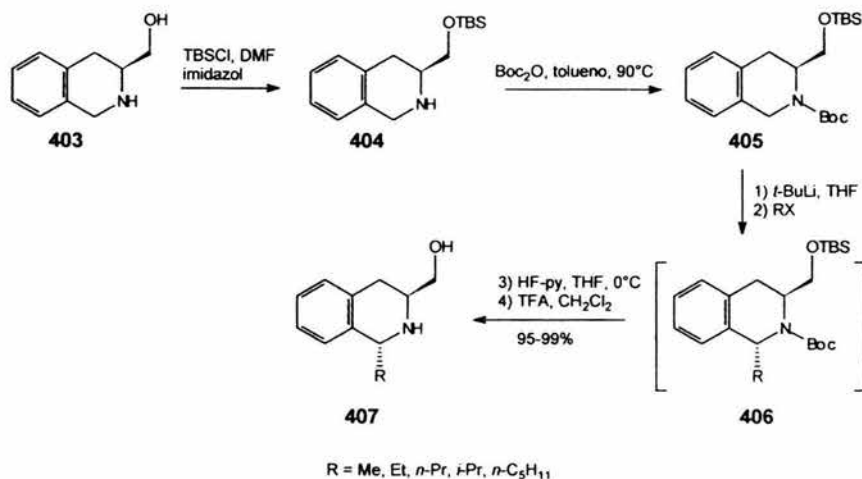
Esquema 159

Las tetrahydroisoquinolinas 3-sustituidas 401 experimentan reacciones de alquilación estereoselectivamente sobre la posición 1 obteniendo a isoquinolina 402: así lo reporta Monsees y colaboradores, como se muestra en el Esquema 160.⁹³



Esquema 160

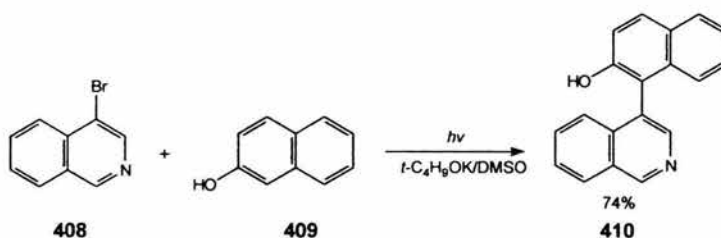
Partiendo de la isoquinolina 3-sustituida **403**, la cual se obtiene enantioméricamente pura por el método de Pictet-Spengler, es tratada con TBSCl para proteger al grupo alcohol; subsecuentemente, se protege el átomo de nitrógeno de **404** con Boc₂O, posteriormente **405** es desprotonado con *t*-BuLi en THF a -78 °C y entonces se lleva a cabo la alquilación. Por último, se realiza la desprotección de los átomos de nitrógeno y oxígeno de **406** usando HF / piridina y TFA, obteniendo de esta manera la *trans*-tetrahydroquinolina 1,3-disustituida **407** con un rendimiento del 95 al 99%, además de observarse una alta diastereoselectividad, Esquema 161.⁹³



Esquema 161

La diastereoselectividad probablemente está dada por el efecto estérico del grupo *t*-butildimetilsililoxi, haciendo que llegue directamente el electrófilo por la cara opuesta de la molécula.⁹³

Buegelmans y Choussy reportan que las haloisoquinolinas reaccionan con los nucleófilos derivados del naftol, llevándose a cabo la reacción de sustitución mediante una fotoestimulación con $h\nu$; de esta manera, la reacción entre el 2-naftol (409) con la 4-bromoisoquinolina (408), origina el producto 4-(2-hidroxi-naft-1-il)isoquinolina (410) como se muestra en el esquema 162.⁴⁹

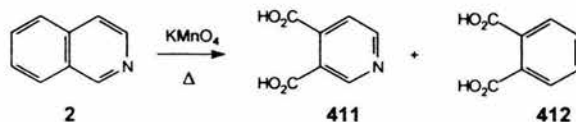


Esquema 162

5.2.5. REACCIONES DE OXIDACIÓN

La isoquinolina es resistente a la acción de diversos agentes oxidantes, pero es susceptible a oxidarse con: permanganato de potasio, ácido nítrico, solución etanólica de yodo y acetato de sodio, acetato mercúrico, azufre, selenio o cloruro de tionilo.⁵

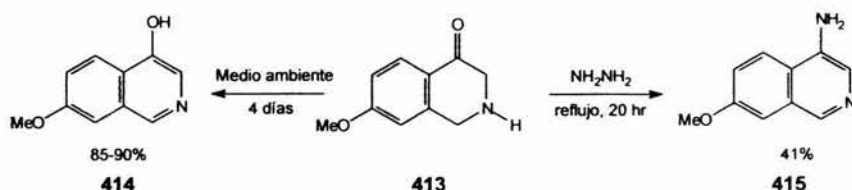
El heterociclo 2 reacciona con permanganato de potasio, para generar el ácido piridina-3,4-dicarboxílico (411) y el ácido ftálico (412), esto muestra que el ataque del agente oxidante puede ocurrir sobre el anillo bencénico o sobre el piridínico, esta reactividad se muestra en el Esquema 163.¹⁵



Esquema 163

Otro tipo de reactividad de las isoquinolinas es la reacción con perácidos para generar *N*-óxidos.¹⁵

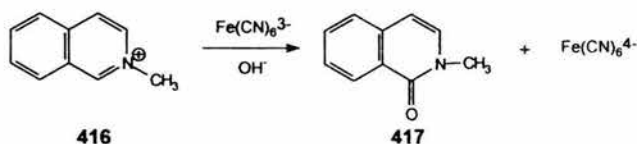
Trudell, Fukada y Cook reportan que la 4-oxo-7-metoxiisoquinolina (**413**) reacciona con hidrazina a reflujo durante 20h efectuándose la aminación-oxidación de dicha molécula, obteniendo la 4-amino-7-metoxiisoquinolina (**415**); dado que la hidrazina es mediadora de la reacción de aminación-oxidación, ésta requiere la presencia del hidrógeno ácido α al grupo carbonilo en la posición C-4.⁹⁴



Esquema 164

Sin embargo, la 4-oxo-7-metoxiisoquinolina se oxida fácilmente en presencia de aire del ambiente; así, después de 4 días ésta se obtiene de manera oxidada, o bien la 4-hidroxi-7-metoxiisoquinolina (**414**), Esquema 164.⁹⁴

Bunting y Stefanidis reportan que la reacción de oxidación del catión 2-metilisquinolinio (**416**), se lleva a cabo rápidamente en un medio básico al estar presente el ion ferricianuro, obteniendo **417**, Esquema 165.⁹⁵



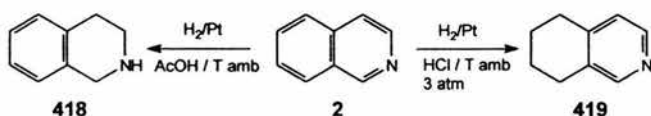
Esquema 165

Otro tipo de cationes derivados del catión isoquinolinio, como son 2-isopropil, 2-bencil, 2-metil-5-nitro, 4-ciano-2-metil, entre otros, pueden ser oxidados por el mismo método.⁹⁵

5.2.6. REACCIONES DE REDUCCIÓN

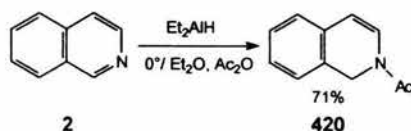
Al reaccionar la isoquinolina con agentes reductores como son el sodio, amoníaco o hidruro de aluminio no se obtienen reacciones limpias ni cuantitativas; a continuación se describen algunas de las reacciones de reducción más comunes que experimentan las isoquinolinas.⁵

La reducción catalítica (Pt) del anillo de isoquinolina en ácido acético da el isómero 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**418**); sin embargo, cuando la reducción se lleva en HCl el producto que se obtiene es el isómero 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolina (**419**), Esquema 166.¹⁵



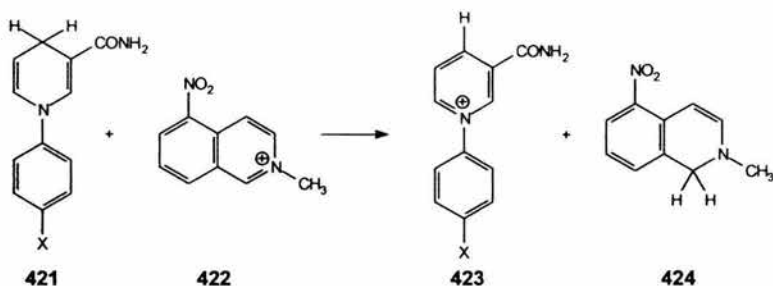
Esquema 166

La 1,2-dihidroisoquinolina **420** es preparada a partir de la isoquinolina al reaccionar con hidruro de dietilaluminio, esto es mediante una transferencia de hidruros. La reacción se ve más favorecida cuando se lleva a cabo una acetilación sobre el átomo de nitrógeno, Esquema 167.⁵



Esquema 167

Zhu y colaboradores realizan la reducción del catión *N*-metil-5-nitroisoquinolinio (**422**) mediante el tratamiento con 1-(4-*p*-sustituido-fenil)-1,4-dihidronicotinamida **421** en acetonitrilo y agua, obteniéndose el producto **423** y la 1,2-dihidro-5-nitroisoquinolina (**424**), Esquema 168.⁹⁶

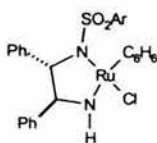


X = OCH₃, CH₃, H, Cl, Br

Esquema 168

La reducción se lleva a cabo por la transferencia de un hidruro del sitio activo del anillo de la 1,4-dihidropiridina; es bien sabido que existen 2 sitios activos sobre el anillo de 1,4-dihidropiridina responsables de la reducción: uno es el átomo de nitrógeno en la posición 1 del anillo y el otro es la posición 4; cuando la transferencia del hidruro es en un solo paso, el sitio activo es la posición 4 debido a la ausencia de hidrógeno en la posición 1; si la transferencia del hidruro es iniciada por la transferencia de un electrón, entonces el sitio activo es la posición 1 y, posteriormente, la posición 4; la razón de que la posición 1 sea la iniciadora del primer paso de la reacción es debido a que el átomo de nitrógeno cuenta con electrones que puede donarlos. ⁹⁶

E. Vedejs realiza la hidrogenación asimétrica y enantioselectiva para la obtención de *o*-aminotetrahidroquinolina (X=NH₂) **428**, la reacción es catalizada con el complejo de rutenio **425**, Esquema 169.⁹⁷

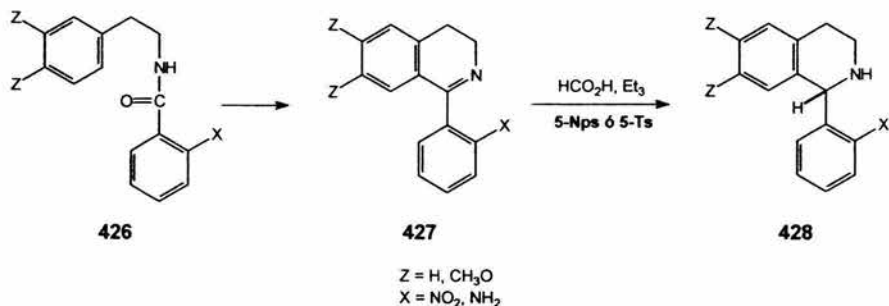


425

5-Nps Ar = 1-Naftil
5-Ts Ar = *p*-MeC₆H₄

Esquema 169

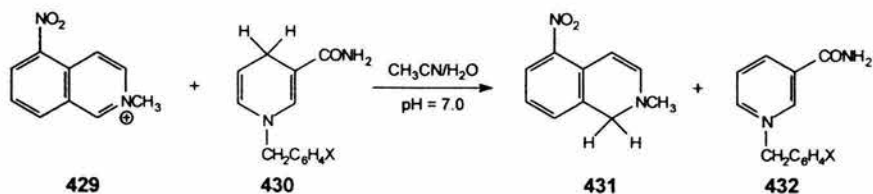
Inicialmente, se sintetiza la imida **426**, y se forma la isoquinolina **427** por el método de Bischler-Napieralski; posteriormente, se utiliza el catalizador de Noyori **425** (5-Ts) para realizar la transferencia del protón y obtener **428**, Esquema 170.⁹⁷



Esquema 170

En la reacción se observa un gran exceso enantiomérico con sustituyentes *X* en posiciones *orto* con diferente efecto estérico y propiedades electrónicas, incluyéndose *o*-Br, *o*-NO₂, y *o*-N(R)SO₂Ar. El sustituyente *orto* es necesario para favorecer un rotámero específico en una competencia con el diastereoisómero en el estado de transición de la hidrogenación.⁹⁷

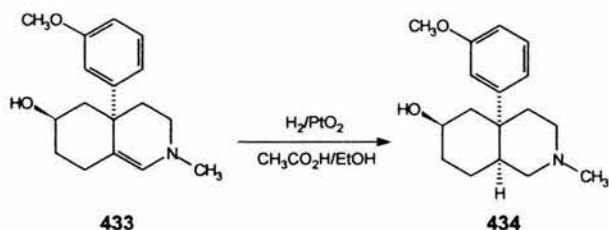
Bunting y Sindhuatmadja reportan la reacción de reducción del catión 2-metil-5-nitroisoquinolinio (**429**) que al ser tratado con 1-(*X*-bencil)-1,4-dihidronicotinamida **430** en un medio de acetonitrilo/agua (20:80), a temperatura de 25° C y pH 7.0, produce la correspondiente 1,2-dihidro-5-nitroisoquinolina (**431**). La reducción de **429** se debe a que es un aceptor de hidruros; como se presenta en el Esquema 171.⁹⁸



$X = 4\text{-CH}_3, \text{H}, 4\text{-F}, 4\text{-Br}, 3\text{-CN}$

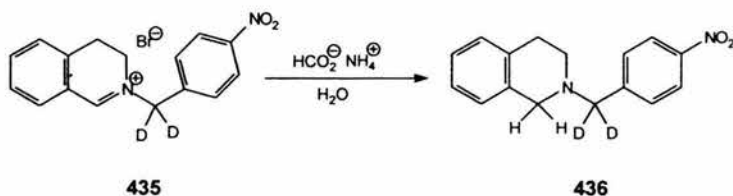
Esquema 171

Cantrell y colaboradores realizan la reacción de hidrogenación de la octahidroisoquinolina **433** con óxido de paladio en ácido acético, formándose la decahidroisoquinolina **434**, obteniendo un alto rendimiento, además de ser una reacción estereoselectiva, Esquema 172.⁹⁹



Esquema 172

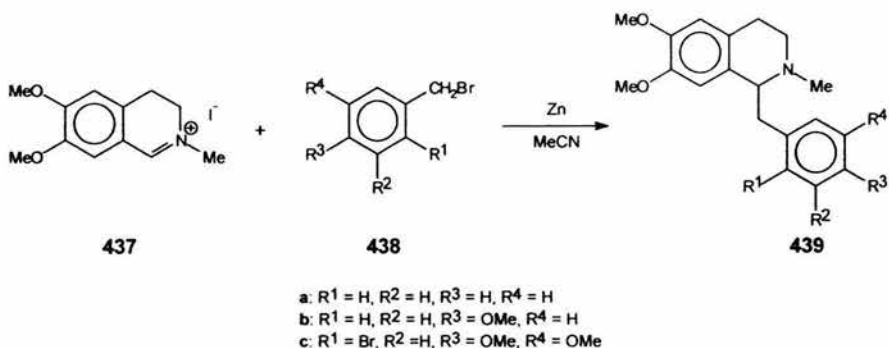
También, el bromuro 3,4-dihidro-2-(*p*-nitrobenzil)isoquinolinio (**435**) es directamente reducido con formiato de amonio generando la 1,2,3,4-dihidro-2-(*p*-nitrobenzil)isoquinolina (**436**), llevándose a cabo la reducción *in situ* por vía intermediarios de ion iminio, Esquema 173.⁹²



D = Deuterio

Esquema 173

Shono y colaboradores describen una nueva reacción que promueve la condensación entre sales de iminio y bromuro de bencilo o con haluros de alquilo; siendo esta reacción de carácter electroreductivo; la presencia de Zn realiza la condensación del yoduro de 3,4-dihidro-6,7-dimetoxi-metilisoquinolinio (**437**) con diferentes derivados de bromuro de bencilo (**438**), la reacción se lleva a cabo en medio de acetonitrilo a $-15\text{ }^\circ\text{C}$.¹⁰⁰



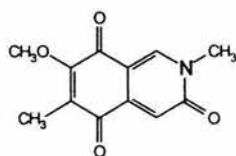
Esquema 174

En esta reacción la adición es promovida por el Zn y ésta se lleva a cabo sobre la posición 1 de la sal de isoquinolinio, con la obtención del derivado de tetrahydroisoquinolina (439) con rendimientos hasta del 86%, Esquema 174.¹⁰⁰

5.3. ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Gran parte de la química de las isoquinolinas ha sido descubierta al estudiar la estructura de ciertos alcaloides, como son la papaverina, narcotina y las berberinas. Muchos de los derivados de la isoquinolina han sido patentados como productos intermediarios en la preparación de colorantes para las telas de lana y nylon.³

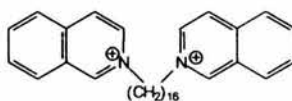
También, uno de los usos de los diversos derivados de la isoquinolina es para realizar la síntesis de productos naturales con actividad biológica como son: antitumoral, antiviral, inmunomoduladores, además de inhibidores de la síntesis proteica *in vitro*, entre otras.⁷⁰ Las isoquinolinquinonas comprenden una nueva clase de antibióticos naturales, por ejemplo la mimosamicina (440), que en su forma monomérica tiene actividad contra tuberculosis; esto es de relevante importancia ya que actualmente se buscan nuevos tratamientos contra la tuberculosis.⁶¹



440

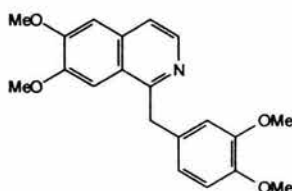
Esquema 175

En particular las sales de diisoquinolinio (**441**) están siendo utilizadas como antifúngicos en forma de tópicos.⁴



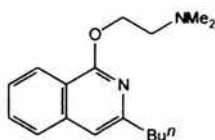
441
Esquema 176

Las bencilisoquinolinas como **442** y alcaloides de la papaverina son compuestos conocidos por su potente acción vasodilatadora de las arterias coronarias, además son utilizados como relajantes musculares.⁴



442
Esquema 177

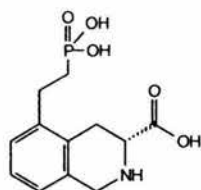
Algunas isoquinolinas y en particular la demetisoquina **443** es utilizada como anestésico.⁴



443
Esquema 178

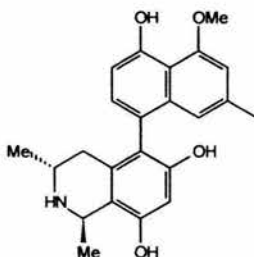
Los derivados de la tetrahydroisoquinolina **444** también son utilizados como fármacos anticonvulsivantes, Esquema 479.⁴

Los derivados 3-sustituídos de la 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina son sistemas que tienen propiedades de interés biológico, por ejemplo la korupensamina (**445**) tiene propiedades agonistas al VIH mediante la inhibición de la transcriptasa inversa viral y de la fusión celular. Algunos otros derivados de la naftilisoquinolina tienen propiedades ya sea antimaláricas, antifúngicas, antilaváricas o antimoluscoloidales, entre otras.⁶¹



444

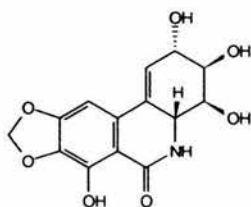
Esquema 179



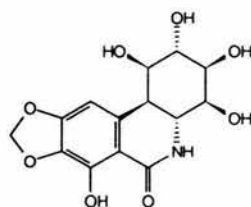
445

Esquema 180

Los alcaloides de la *Amaryllidaceae*, como narciclasina (446) y la pancratistatina (447) son potentes agentes antitumorales, ya que inhiben la síntesis proteica de células eucarióticas a nivel ribosomal.⁶³



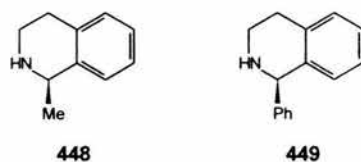
446



447

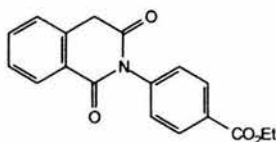
Esquema 181

Las 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas 1-sustituidas son compuestos de gran interés debido a sus propiedades biológicas y farmacológicas. La 1-metil (448) y 1-fenil-tetrahidroisoquinolina (449) son utilizadas en el tratamiento del mal de Parkinson y otras enfermedades nerviosas, Esquema 182.⁸⁰



Esquema 182

Algunos otros derivados de la tetrahidroisoquinolina como la 2-*aril-1,3(2*H*,4*H*)-dioxoisoquinolina (450)* son utilizados como herbicidas y agentes reguladores en el crecimiento de vegetales, esta última actividad es debido a la inhibición en el transporte de auxinas en la membrana plasmática de las células vegetales.¹⁰¹



450
Esquema 183

6. CONCLUSIONES

1. Se ha creado un trabajo de revisión bibliográfica y hemerográfica actualizado, organizado y de fácil comprensión sobre la síntesis, reactividad y propiedades biológicas de quinolina, isoquinolina y derivados de los mismos, a partir de una investigación hemerográfica y bibliográfica.
2. Se considera que este trabajo de revisión es de contenido actualizado ya que ha sido elaborado con fuentes de información primaria, entre los años 1980 y 2003.
3. Se ha generado un trabajo de revisión organizado que permite la comprensión de los métodos de síntesis, reactividad y propiedades biológicas de la quinolina, isoquinolina y derivados.
4. Los temas de síntesis de quinolina e isoquinolina se han organizado por diferentes tipos de estrategias sintéticas considerando el número de enlaces y posición con que se efectúa la formación de los sistemas heterocíclicos.
5. Los temas de reactividad de los compuestos mencionados se han ordenado de acuerdo al tipo de reacción que se experimentan sobre cada sistema químico.
6. Se presenta una breve reseña sobre la actividad biológica que presentan la quinolina e isoquinolina, así como de algunos de sus derivados importantes.
7. El trabajo de revisión es de lenguaje sencillo pero sin perder la formalidad de los conceptos sobre la Química Heterocíclica.
8. El presente manuscrito formará parte de un libro de Química Heterocíclica elaborado por profesores de Química Orgánica de la FES Cuautitlán.

7. REFERENCIAS

1. L. A. Paquette, *Fundamentos de Química Heterocíclica*, Noriega Editores, México, 1990.
2. G. Jones, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds a Series of Monographs", Vol. 32, John Wiley & Sons, London, 1977.
3. R. E. Kirk, D. F. Othemer, *Enciclopedia de Tecnología Química*, Vol. 13, Hispano-Americana, Barcelona, 1966.
4. A. Katritzky, C. Ress, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1985" Vol 5, Pergamon Press, Oxford, 1996.
5. G. Grethe, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds a Series of Monographs", Vol. 32, John Wiley & Sons, New York, 1981.
6. L. Pouységu, A. Avellan, S. Quideau, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 3425
7. J. Barluenga, E. Aguilar, J. Joglar, B. Olano, S. Fustero, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2596.
8. P. Molina, M. Alajarin, A. Vidal, P. Sánchez, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 929.
9. C. Shi, K. Wang, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 3316.
10. P. Mayo, L. Sydnes, G. Wenska, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1549-1556.
11. L. Streckowski, S. Patterson, L. Janda, R. Wydra, D. Harden, M. Lipowska, M. Cegla, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 196.
12. R. Rao, B. Fulloon, P. Bernhardt, R. Koch, C. Wentrup, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5779.
13. J. Eisch, T. Dluzniewski, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1269.
14. P. Campos, C. Tan, M. Rodríguez, E. Añon, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7195.
15. D. Zhang, I. Llorente, L. Liebeskind, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 4330.
16. J. Joule, G. Smith, "Heterocyclic Chemistry" Van Nostrand Reinhold, Cambridge, 1978.
17. M. Ríos, N. Galero, M. Coria, P. Nathan, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6194.
18. J. Elguero, M. Garcia, E. Puebla, A. Hoz, M. Monge, C. Pardo, M. Ramos, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4151.
19. J. Pawlas, P. Vedso, P. Jakobsen, O. Huusfeldt, M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4214.
20. R. Bunce, D. Herron, L. Johnson, S. Kotturi, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 2822.
21. L. Streckowski, A. Kiselyov, M. Hojjat, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 5886.
22. R. Thummel, S. Chirayil, C. Hery, J. Lim, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1666.
23. S. Kadin, C. Lamphere, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4999.
24. A. Katritzky, B. Rachwal, S. Rachwal, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2588.
25. B. Crousse, J. Bégué, D. Delpon, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5009.
26. E. Ghera, B. David, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 774.
27. P. Grieco, D. Parker, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 3658.
28. R. Kaumtziky, M. Arend, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 9989.
29. J. Pawlas, P. Vedso, P. Jakobsen, O. Huusfeldt, M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 4214.

30. D. Curran, S. Kuo, *J. Org. Chem.*, **1987**, *49*, 2063.
31. W. Dai, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 7581.
32. S. Itoh, Y. Fukui, S. Haranou, M. Ogino, M. Komatsu, Y. Ohshiro, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 4452.
33. S. Cho, L. Gong, J. Muchowski, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 7288.
34. Y. Tsuji, K. Huh, Y. Watanabe, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 1673.
35. E. Swenson; J. Sowin, Q. Zhang, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 9182.
36. A. Katritzky, B. Rachwal, S. Rachwal, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 7631
37. J. McMurry, "Química Orgánica", 3ª Edición, Iberoamérica, Méx, D.F., 1992.
38. D. Brooks, D. Dowell, D. Minter, M. Villareal, *J. Org. Chem.*, **1984**, *46*, 130.
39. F. Diaba, I. Lewis, M. Grignon-Dubois, S. Navarre, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 4830.
40. N. Mani, P. Chen, T. Jones, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6911.
41. F. Diaba, C. Houerou, M. Dubois, P. Gerval, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 907.
42. D. Minter, P. Stotter, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3965.
43. D. Boger, C. Brotherton, J. Panek, D. Yohannes, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4056.
44. T. Caronna, S. Morrocchi, B. Vittimberga, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 34.
45. M. McLaughlin, R. Hsung, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1049.
46. L. Deady, D. Werden, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 3930.
47. D. Davies, *Aromatic Heterocyclic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, 1992.
48. H. Gibson, B. Guilani, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4226.
49. W. Suggs, G. Pearson, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1514.
50. R. Buegelmans, M. Choussy, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 2518.
51. N. Jotterand, D. Pearse, B. Imperiali, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 3224.
52. D. Boger, S. Duff, J. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 5782.
53. Y. Mikata, K. Mizucami, K. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1590.
54. M. Wozniak, A. Baránski, K. Nowak, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5643.
55. K. Skupinska, E. McEachern, R. Skerli, G. Bridger, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 7890.
56. A. Katritzky, C. Ress, "Comprehensive Heterocyclic Chemistry The Structure, Reactions, Synthesis and uses of Heterocyclic Compounds" Vol 2. Part 2A, Pergamon Press, Oxford, 1984.
57. J. Pawlas, P. Vedso, P. Jakobsen, P. Huusfeldt, M. Begtrup, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9001.
58. A. Padwa, L. Beal, T. Heidelbaugh, B. Liu, S. Sheehan, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 2684.
59. Y. Tan, T. Hartmann, V. Huch, H. Dürr, P. Valat, V. Wintgens, J. Kossanyi, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 243.
60. G. Dai, C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 920.
61. K. Parker, D. Casteel, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2847.

62. V. Deraud, V.Snieckus, *J.Org. Chem.*, **2001**, *66*, 1992
63. F. Davis, Y. Andemichael, *J.Org.Chem.*, **1999**, *64*, 8627.
64. A. Katritzky, G. Zhang, J. Jiang, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4556.
65. B. Che, R. Ronau, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 5175.
66. A. Katrytzky, K. Suzuki, H. He, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 8224.
67. L. Carrillo, D. Badía, E. Domínguez, E. Anakabe, I. Osante, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 1115.
68. D. Burnett, D. Hart, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 5662.
69. J. Falck, S. Manna, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 3742.
70. J. Tarver, A. Pfizenmayer, M. Joullié, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7575.
71. F. Palacios, C. Alonso, G. Rubiales, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 1146.
72. C. Perchonock, I. Lantos, J. Finkelstein, K. Holden, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1950.
73. C. Perchonock, J. Finkelstein, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2000.
74. P. Wipr, C Hopkins, *J.Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6881
75. D. Dime, S. McLean, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4999
76. S. Young, M. Wiggins, J. Huff, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1114
77. J. Tovar, T. Sager, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6499.
78. Q. Huang, C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 980.
79. G. Quallich, T. Makowski, A. Sanders, F. Urban, E. Vazquez, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 4116.
80. R. Pedrosa, C. Andrés, J. Iglesias, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 243.
81. S. Kano, T. Yokomatsu, Y. Yuasa, S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 3449.
82. C. Perchonock, I. Lantos, J. Finkelstein, K. Holden, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 1950.
83. D. Minter, M. Re, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2653.
84. R. Pilli, A. Rodriguez, A. Kascheres, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1084.
85. D. Barbier, C. Marazano, C. Riche, B. Das, P. Potier, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 1767.
86. Y. Hou, S. Higashiya, T. Fuchigami, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8773.
87. S. Kessar, P.Singh, N. Kaur, U. Chawla, K. Shukla, P. Aggarwal, D. Venugopal, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 3908.
88. R. Grupta, R. Franck, K. Onan, C. Soll, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1097.
89. K. Jensen, M. Roberson, K. Jorgensen, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 9080.
90. A. Cobas, E. Guitián, L. Castedo, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 6765.
91. P. Chau, I. Czuba, M. Rizzacasa, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7101.
92. J. Duncan, M. Bossé, J. Masnovi, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 3176.
93. A. Monsees, S Laschat, I. Dix, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 10018.
94. M. Trudell, N. Fukada, M. Cook, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4293.
95. J. Bunting, D. Stefanidis, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 2060.
96. X. Zhu, Y. Liu, B. Zhao, J. Cheng, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 370.
97. E. Vedejs, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6724.
98. J. Bunting, S. Sindhuatmadja, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4211.

99. E. Cantrell, J. Paschal, D. Zimmerman, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 1442.
100. T. Shono, H. Hamaguchi, M. Sasaki, S. Fujita, K. Nagami, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1621.
101. D. Dime, S. McLean, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 4999.
102. I. Nongkynrih, M. Mahanti, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 4925.
103. L. Ripa, A. Hallberg, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 84.
104. E. Semple, R. Rydzewski, G. Gardner, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 7967.
105. N. Kawanishi, N. Shirai, Y. Sato, K. Hatano, Y. Kurono, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 4272.
106. A. Jossang, A. Cavé, J. Saez, M. Bartoli, A. Cavé, P. Jossang, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3023.
107. B. Kuotsu, E. Tiewsoh, A. Debroy, M. Mahanti, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 8875.
108. G. Russell, L. Wang, C. Yao, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 5390.
109. P. Balczewski, J. Joule, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 4571.
110. D. Nicolaidis, R. Awad, G. Papageorgiou, J. Stephanatou, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 1083.
111. A. Meyers, G. Milot, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 6538.
112. A. Katritzky, B. Rachwal, S. Rachwal, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 812.
113. Y. Kawada, H. Iwamura, *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2548.
114. W. Nijhuis, W. Verboon, A. El-Fadl, S. Harkema, D. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 199.
115. L. Liebeskind, J. Zhang, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 6379.
116. E. Ghera, Y. Ben, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2059.
117. J. McIntosh, L. Mataza, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 4452.
118. L. Strekowski, R. Wydra, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4747.
119. J. Saá, M. Capó, C. Martí, A. Raso, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 288.
120. E. Taylor, J. Macor, L. French, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1807.
121. P. Molina, M. Alajarin, A. Vidal, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4008.
122. I. Lantos, D. Bhattacharjee, D. Eggleston, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 4147.
123. H. Bates, J. Garelick, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4552.
124. M. Demeunynck, M. Lhomme, J. Mellor, J. Lhomme, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 399.
125. D. Bond, T. Modro, L. Nassimbeni, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2281.
126. S. Kumar, A. Czech, E. Voie, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1329.
127. D. Dey, M. Mahanti, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 5848.
128. H. Sun, S. Sakemi, N. Burres, P. McCarthy, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 4694.
129. M. Brewster, J. Kaminski, M. Huang, N. Bodor, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 2361.
130. J. Suh, D. Koh, C. Min, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1147.
131. S. Dubey, S. Kumar, *J. Org. Chem.*, **1986**, *51*, 3707.
132. T. Romoff, N. Sampson, P. Eikeren, *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 4454.

133. J. Nordlander, M. Payne, F. Nijogore, M. Balk, G. Laikos, V. Vishwanath, *J. Org. Chem.*, **1984**, *46*, 4107.
134. H. Tanidia, T. Irie, Y. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 821.
135. S. Garro, A. Brandi, A. Guarna, A. Goti, F. Cordero, F. Sarlo, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 2430.
136. H. Bates, *J. Org. Chem.*, **1983**, *48*, 1932.
137. T. Hoye, L. Mi, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 8586.
138. E. Oleofrowics, E. Eliel, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 9154-.
139. M. Collado, I. Manteca, N. Sotomayor, M. Villa, E. Lete, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 2080.
140. G. Griesbeck, M. Gudipati, J. Hirt, J. Lex, M. Oelgemöller, H. Schmickler, F. Schouren, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 7151.
141. Y. Quian, M. Xie, J. Sun, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6462.
142. K. Orito, M. Miyazawa, R. Kanbayashi, M. Tokuda, H. Sugimoto, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6583.
143. Q. Ding, W. Lown, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7565.
144. M. Hansen, C. Bertsch, A. Harkness, B. Huff, D. Hutchison, V. Khau, M. LeTourneau, M. Martinelli, J. Misner, B. Peterson, J. Rieck, K. Sullivan, I. Wright, *J. Org. Chem.*, **1998**, *66*, 775.
145. T. Watson, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 406.
146. K. Roesch, R. Larock, *J. Org. Chem.*, **1998**, *63*, 5306.
147. J. Dannenberg, R. Franck, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2635.
148. G. Lenz, C. Constanza, *J. Org. Chem.*, **1988**, *53*, 1176.