



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

**PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS  
QUÍMICAS**

**USO DE LA REACCIÓN DE PUMMERER PARA LA OBTENCIÓN DE  
1-ACILISOQUINOLINAS**

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

PRESENTA

Q. NORMA CASTILLO RANGEL



TUTOR: DR. ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ  
AÑO: 2007



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.

**Jurado Asignado:**

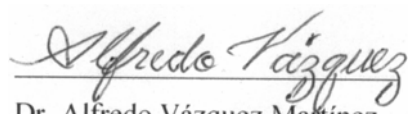
<u>Presidente</u>	Dr. Héctor Jaime Salgado Zamora	ENCB, IPN
<u>Vocal</u>	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	Instituto de Química, UNAM
<u>Secretario</u>	Dr. Moisés Romero Ortega	Universidad Aut. del Edo. de México
<u>Primer suplente</u>	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
<u>Segundo suplente</u>	Dr. José Gustavo Ávila Zárraga	Facultad de Química, UNAM

**Sitio donde se desarrolló el tema:**

Laboratorio 207, Edificio B  
División de Estudios de Posgrado  
Departamento de Química Orgánica  
Facultad de Química  
UNAM

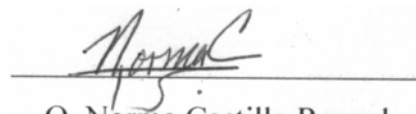
**Este trabajo fue presentado en el congreso:**

- **16th International Conference on Organic Synthesis, ICOS-16**, celebrado del 11 al 15 de Junio del 2006 en Mérida Yucatán.



Dr. Alfredo Vázquez Martínez

TUTOR



Q. Norma Castillo Rangel

SUSTENTANTE

## **AGRADECIMIENTOS.**

A la UNAM, por darme la oportunidad de consolidar mis estudios y con la que estoy comprometida a defender y engrandecer su nombre y el de mi país.

Al CONACYT, por brindarme el apoyo a través de su beca, parte fundamental para lograr la realización de este trabajo.

A la DEGAPA-UNAM, por el apoyo recibido a través del proyecto PAPIIT IN-207706.

Al Dr. Alfredo Vázquez Martínez por brindarme sus conocimientos y su apoyo total, por ayudarme en mi formación tanto académica como personal. Usted tendrá siempre mi respeto, admiración y agradecimiento.

A los miembros del Jurado, porque sus valiosas observaciones y contribuciones enriquecieron el presente trabajo.

A mi familia por su apoyo y comprensión, porque sin ustedes nunca lo hubiera logrado.

A todos mis amigos que formaron parte en esta etapa de mi vida, por su apoyo, sus consejos y principalmente por brindarme su amistad.

# ÍNDICE

Lista de abreviaturas	2
Introducción	4
<b>1. Antecedentes.</b>	
<b>1.1. Isoquinolinas</b>	5
<b>1.1.1. Síntesis de isoquinolinas</b>	7
<b>1.1.2. Propiedades químicas de isoquinolinas</b>	10
<b>1.1.3. Reactividad de las isoquinolinas</b>	11
<b>1.2. 1-Acilisoquinolinas</b>	13
<b>1.2.1. Síntesis de 1-amilisoquinolinas</b>	14
<b>1.3. Reacción de Pummerer</b>	20
<b>1.3.1. Aplicaciones de la reacción de Pummerer</b>	22
<b>2. Objetivos.</b>	27
<b>3. Resultados y discusión.</b>	
<b>3.1. Síntesis de 1-(<i>p</i>-tolilsulfinilmetil)isoquinolina (119)</b>	29
<b>3.2. Reacciones de alquilación</b>	35
<b>3.3. Síntesis de 1-amilisoquinolinas 121</b>	38
Perspectivas del presente trabajo	45
<b>4. Conclusiones</b>	46
<b>5. Parte Experimental</b>	
<b>5.1. Métodos Generales</b>	47
<b>5.2. Datos espectroscópicos y equipos</b>	48
<b>5.3. Materiales y reactivos</b>	48
<b>5.4. Procedimientos experimentales y datos de caracterización</b>	49

## ABREVIATURAS.

Ac <sub>2</sub> O	Anhídrido acético
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo deuterado
°C	Grados Celsius
DAST	Trifluoruro de dietilaminoazufre
DCC	1,3-Diciclohexilcarbodimida
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EMBR	Espectrometría de masas de baja resolución
EM FAB <sup>+</sup>	Espectrometría de masas por bombardeo de átomos positivos rápidos
EM IE <sup>+</sup>	Espectrometría de masas por impacto electrónico, detección de iones positivos
eq.	Equivalentes
g	Gramos
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
M	Molar
M <sup>+</sup>	Ion molecular
<i>m</i> -CPBA	Acido <i>m</i> -cloroperbenzoico
mg	Miligramos
MHz	Mega Hertz
mL	Mililitros
μL	Microlitros
mmol	Milimol
m/z	Masa por unidad de carga
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
p.f.	Punto de fusión

ppm	Partes por millón
RMN <sup>13</sup> C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN <sup>1</sup> H	Resonancia magnética nuclear de protón
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBS-OTf	trifluorometansulfonato de <i>t</i> -butildimetilsililo
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
us	Ultrasonido
δ	Desplazamiento químico
ν <sub>max.</sub>	Numero de onda en cm <sup>-1</sup>

## INTRODUCCIÓN.

Los alcaloides y los compuestos derivados de éstos son importantes en química orgánica, principalmente porque un gran número de ellos poseen actividad biológica variada y el potencial o han sido empleados como fármacos. El núcleo del compuesto heterocíclico isoquinolina se encuentra formando parte de un gran número de estos alcaloides, por lo que se ha convertido, junto con otros compuestos estructuralmente relacionados, en valiosos objetivos de síntesis. La búsqueda de métodos de síntesis eficientes para la preparación de compuestos orgánicos bioactivos, es un campo de investigación muy atractivo y dentro de estos compuestos destacan las quinolinas e isoquinolinas. Particularmente, las 1-acilisoquinolinas son de interés, ya que estos compuestos pueden ser empleados como bloques de construcción para la síntesis de moléculas estructuralmente más complejas. Aunque se han reportado métodos de obtención de 1-acilisoquinolinas en la literatura química, éstos presentan la limitante de funcionar solamente para cetonas simétricas.

Por otra parte, desde el punto de vista sintético, la reacción de transposición o reordenamiento de Pummerer se ha considerado como un método interesante para la generación de carbocationes de sulfuros  $\alpha$ -sustituidos, los cuales se pueden atrapar con nucleófilos para producir compuestos carbonílicos en un solo paso. Este procedimiento es particularmente usado en la obtención de productos naturales, por sus condiciones de reacción suaves y su compatibilidad con otros grupos funcionales presentes en la molécula.

En el primer capítulo de este trabajo se exponen brevemente los métodos de obtención de isoquinolinas y algunas de sus propiedades químicas. De igual forma, se discute la importancia de la síntesis de 1-acilisoquinolinas y los principales métodos por los cuales se han obtenido, así como la utilidad de la reacción de Pummerer para la síntesis de diferentes compuestos. En el segundo capítulo se muestran y se discuten los resultados obtenidos para la síntesis de 1-acilisoquinolinas, de acuerdo al esquema de síntesis planteado por nosotros y, por último, en el tercer capítulo se describe la metodología usada, así como los datos espectroscópicos obtenidos de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , EM e IR para la caracterización de los compuestos obtenidos durante el desarrollo de este trabajo.

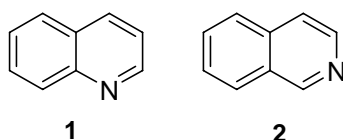


## 1. ANTECEDENTES:

### 1.1. Isoquinolinas.

Un compuesto heterocíclico es aquel que posee una estructura cíclica y que además de estar formado por átomos de carbono e hidrógeno contiene al menos un heteroátomo tal como nitrógeno, oxígeno o azufre, aunque también pueden encontrarse presentes otros elementos. Este tipo de compuestos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y son esenciales para la vida en muchos aspectos. Por ejemplo, la mayor parte de los alcaloides que se encuentran en las plantas son bases nitrogenadas que contienen sistemas de anillos heterocíclicos en su estructura. Por otro lado, un gran número de compuestos heterocíclicos se han logrado obtener por síntesis química y poseen valiosas propiedades como fármacos, colorantes, copolímeros, etc.<sup>1</sup>

La quinolina (benzo[b]piridina) y la isoquinolina (benzo[c]piridina) (**1** y **2**, respectivamente, Figura 1), son dos compuestos heterocíclicos en los que un anillo de benceno y uno de piridina están fusionados. Ambos sistemas anulares se presentan en la naturaleza y al igual que la piridina, los dos se aislaron originalmente del alquitrán de hulla, aunque también se han obtenido del crudo de petróleo. Tanto la quinolina (pKa 4.85) como la isoquinolina (pKa 5.14) son compuestos aromáticos y débilmente básicos.



**Figura 1.**

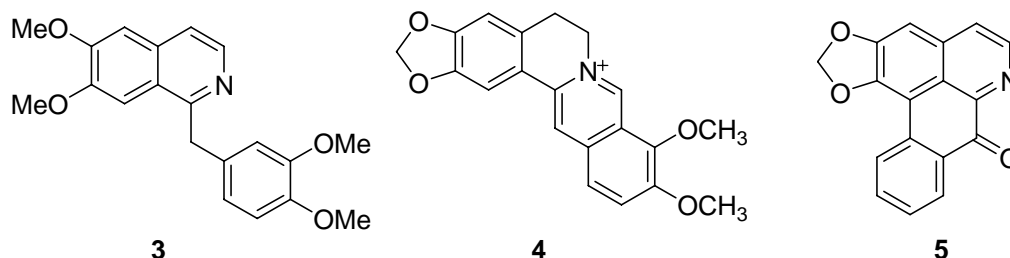
La isoquinolina no se encuentra libre en la naturaleza, pero muchos alcaloides contienen el sistema de la isoquinolina en su estructura.<sup>2</sup> Ejemplo de ello es la papaverina (**3**, Figura 2),<sup>2, 3</sup> un alcaloide relajante del músculo liso no específico contenido en el opio.

<sup>1</sup> Acheson R. M., "Química Heterocíclica", Ed. Publicaciones Cultural, S.A., México, **1981**, 339.

<sup>2</sup> Shamma Maurice, "The isoquinoline Alkaloids, Chemistry and Pharmacology", Academic Press, New York, **1972**, 1.

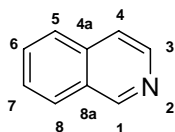
<sup>3</sup> Brossi A. and Teitel S., *Helv. Chim. Acta*, **1966**, 49, 1757.

Otras moléculas de igual importancia, son la berberina (**4**, Figura 2)<sup>2</sup> que forma un complejo con el ADN produciendo cambios configuracionales en él; la liriodenina (**5**, Figura 2),<sup>2, 4</sup> la cual ha mostrado actividad citotóxica inhibitoria *in vitro* frente a células derivadas de carcinoma humano de nasofaringe.



**Figura 2.**

Cálculos basados en orbitales<sup>5</sup> moleculares han permitido obtener, las densidades de electrones  $\pi$  de las posiciones de la isoquinolina relativas al benceno y los valores se muestran en la Figura 3.



Posición	1	2	3	4	4a	5	6	7	8	8a
Densidad electrónica	0.767	1.594	0.942	0.938	0.919	0.996	0.940	0.984	0.984	0.973

**Figura 3.**

De acuerdo a estos cálculos, se muestra que la posición C-1 es la más electrodeficiente. Aunque la isoquinolina se puede considerar como un sistema aromático de 10 electrones  $\pi$  deslocalizados, las observaciones experimentales sugieren que es más parecida al naftaleno, esto ejerce considerable influencia, no sólo en las reacciones que lleva a cabo, sino también en la reactividad de los sustituyentes unidos a estas posiciones. Por analogía con la piridina, las posiciones 1 y 3 de la isoquinolina son susceptibles a ataques nucleofílicos, siendo la posición 1 más reactiva que la posición 3, lo cual se ha comprobado experimentalmente.<sup>6</sup>

<sup>4</sup> Taylor W. I., *Tetrahedron*, **1961**, 14, 42.

<sup>5</sup> Popp F.D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1968**, 9, 1.

<sup>6</sup> Illumanati G., *Adv. Heterocyclic. Chem.*, **1964**, 3, 285.

### 1.1.1. Síntesis de isoquinolinas.

El sistema anular de la isoquinolina se construye en la naturaleza a partir del aminoácido tirosina,<sup>7</sup> mientras que en la mayor parte de las síntesis clásicas de laboratorio, normalmente se emplea como material de partida una  $\beta$ -feniletilamina o un equivalente sintético de éste. Los métodos más generales para la síntesis de isoquinolinas se basan en la construcción del anillo heterocíclico como se muestra en la Figura 4:

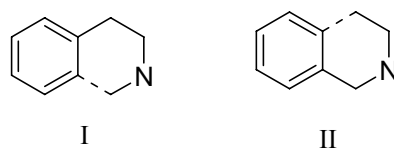
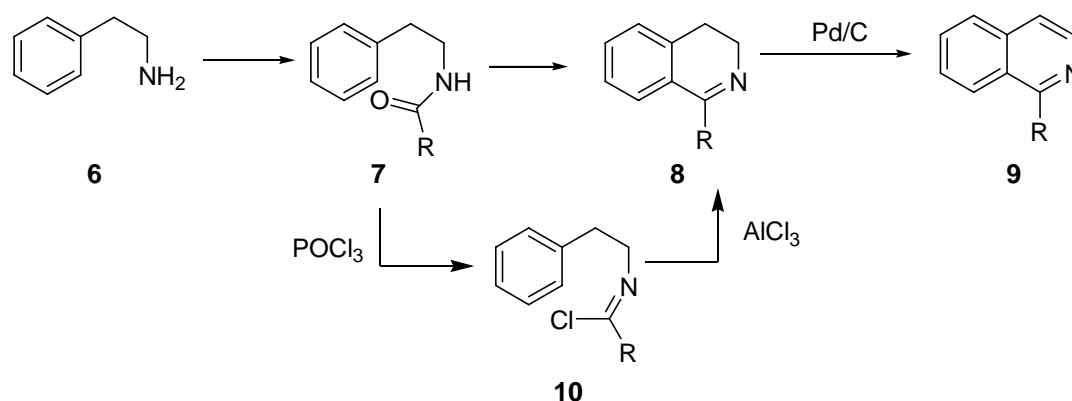


Figura 4.

Para la síntesis del tipo I, la materia prima es una  $\beta$ -ariletilamina como **6**. La acilación de ésta, proporciona el esqueleto requerido para la formación de una dihidroisoquinolina por medio de una reacción de ciclodeshidratación usando oxiclorigo de fósforo ( $\text{POCl}_3$ ) o pentóxido de fósforo ( $\text{P}_2\text{O}_5$ ) en un disolvente inerte, seguido por una oxidación para la obtención de isoquinolina. A este método se le conoce como la reacción de Bischler-Napieralski,<sup>8</sup> el cual se muestra en el Esquema 1. Sin embargo, los resultados no son muy buenos cuando  $\text{R}=\text{H}$ , por lo que una variación de esta síntesis es convertir el acil derivado en un iminohaluro y formar el ciclo con tricloruro de aluminio.<sup>9</sup>



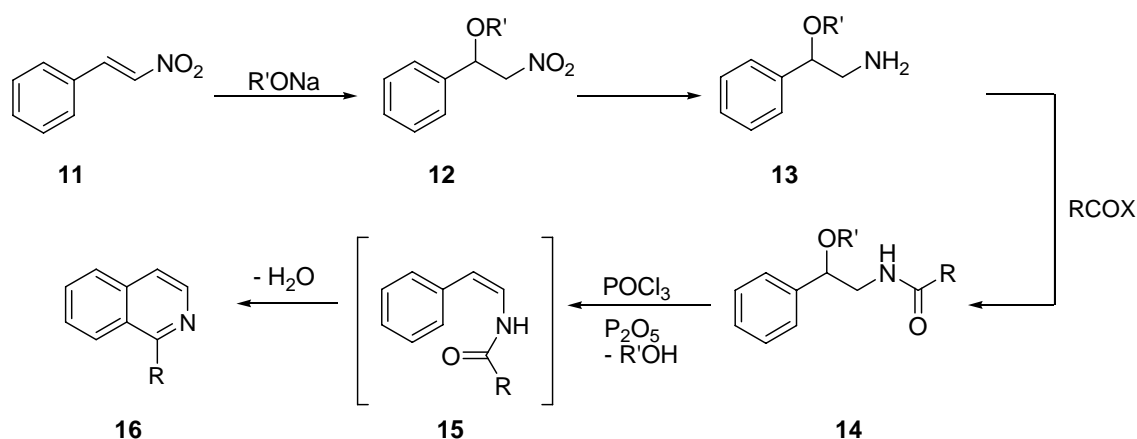
Esquema 1.

<sup>7</sup> Kametani T. J. and Fukumoto K., "Isoquinolines", Wiley-Interscience, Nueva York, **1981**.

<sup>8</sup> Haworth R. D. and Robinson S., *J. Chem. Soc.*, **1948**, 777.

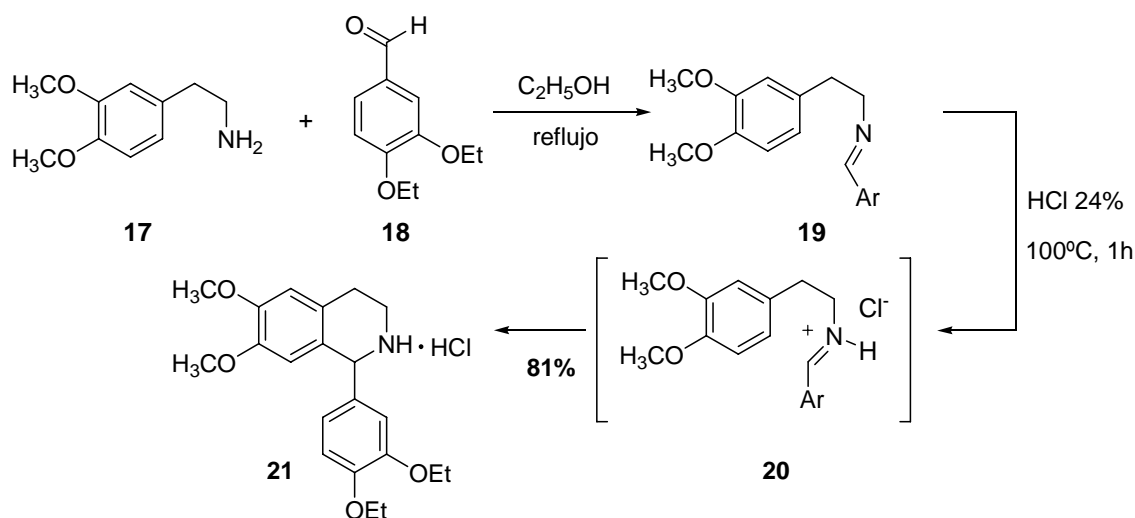
<sup>9</sup> Whaley W. M. and Govindachari T. R., *Org. React.*, **1951**, 6, 74, 151. W. J. Gensler, *Org. React.*, **1951**, 6, 191.

La variación más importante sobre este método es la reacción de Pictet-Gams,<sup>10</sup> mostrada en el Esquema 2, en la cual una  $\beta$ -alcoxi o  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -feniletamina **13**, ambas preparadas a partir de  $\beta$ -nitroestireno **11** se transforman en vinilamidas como **15**, obteniendo directamente isoquinolinas sin necesidad del paso de oxidación que se requiere en otras síntesis.



**Esquema 2.**

El procedimiento en el cual una  $\beta$ -feniletamina como **17** se calienta con un aldehído en medio ácido para formar 1, 2, 3, 4-tetraisoquinolinas 1-sustituidas del tipo de **21**, que pueden ser deshidrogenadas para producir isoquinolinas, se conoce como la reacción de Pictet-Spengler,<sup>11</sup> ejemplificada en el Esquema 3. Este proceso es muy general y se lleva a cabo con facilidad empleando tanto aminas primarias como secundarias usadas como materiales de partida.

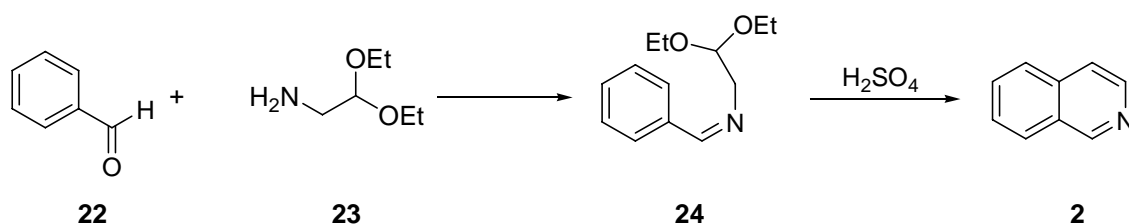


**Esquema 3.**

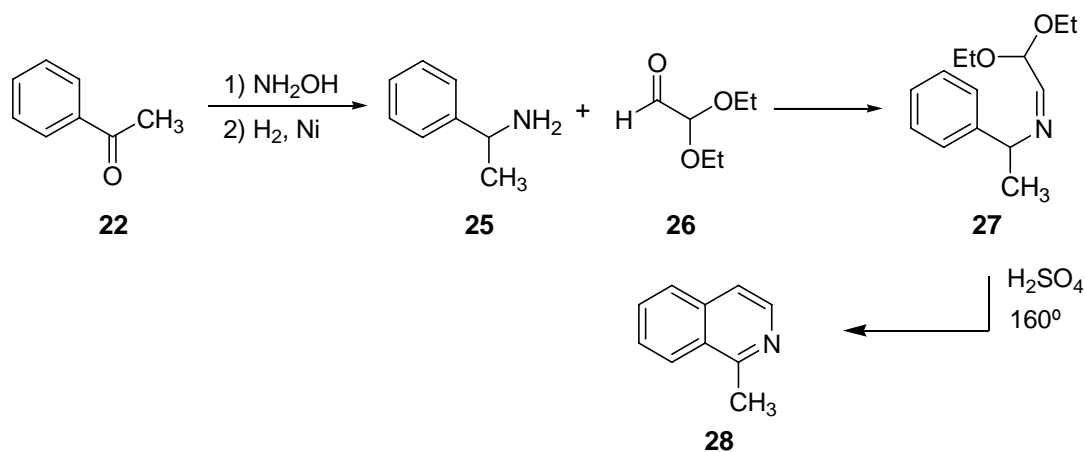
<sup>10</sup> Palmer M. H., "The structure and reactions of heterocyclic compounds", Eduard Arnold (Publishers), London, **1967**, 145.

<sup>11</sup> Weinbach E. C. and Hartung W. H., *J. Org. Chem.*, **1950**, *15*, 676.

La reacción de Pomeranz-Fritsch<sup>12</sup> (del tipo II, Figura 4), mostrada en el Esquema 4, es particularmente valiosa para las síntesis de isoquinolinas que tienen sustituyentes en las posiciones 6 y 8. Por ejemplo, cuando el benzaldehído se calienta con el dietilacetal de aminoacetaldehído se forma la base de Schiff **24**, el tratamiento de ésta con ácido sulfúrico concentrado produce la isoquinolina. Esta síntesis ofrece la posibilidad de preparar isoquinolinas con grupos sustituyentes en posiciones que no se pueden lograr por otras rutas, sin embargo, se obtienen resultados pobres con cetonas aromáticas.



Se han obtenido malos resultados al emplear cetonas aromáticas en lugar de aldehídos, no obstante, por medio de la modificación que se muestra en el Esquema 5 se ha logrado ampliar las aplicaciones de esta reacción.<sup>13</sup>

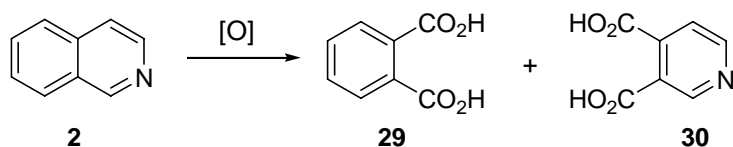


<sup>12</sup> Birch A. J., Jackson A. H. and Shannon P. V. R., *J. Chem. Soc. Perkin I*, **1974**, 2185.

<sup>13</sup> Schlittler E. and Müller J., *Helv. Chim. Acta*, **1948**, 31, 1119.

### 1.1.2. Propiedades Químicas de las Isoquinolinas.

Al oxidar la estructura bicíclica de la isoquinolina se obtuvieron una mezcla de ácidos; el ácido ftálico (**29**, Esquema 6) y el ácido piridin-3,4-dicarboxílico (**30**, Esquema 6), en base a esta reacción hicieron la primera propuesta sobre la estructura de la isoquinolina, la cual se confirmó con la síntesis de la misma.<sup>1</sup>



Esquema 6.

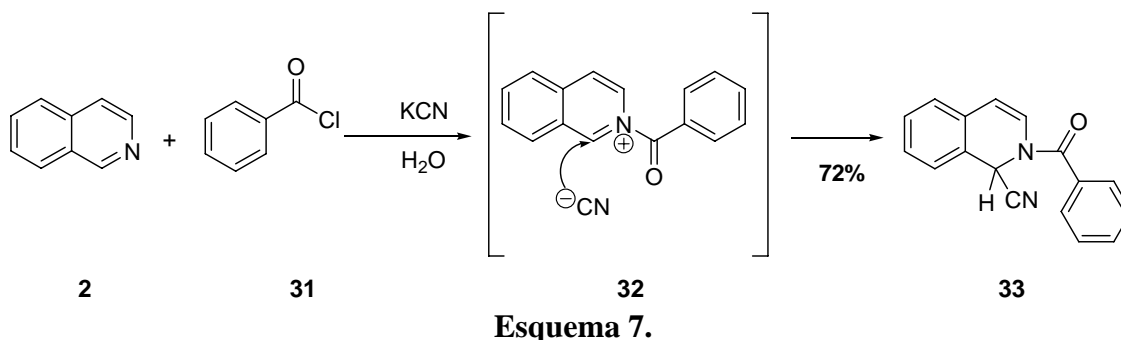
La isoquinolina (pKa 5.14) es una base más fuerte que la quinolina (pKa 4.85),<sup>14</sup> por ello la protonación y las reacciones con otros electrófilos en el nitrógeno son muy comunes, formando sales de isoquinolinio cristalinas con una amplia variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Debido a que el par de electrones del nitrógeno se encuentra en posición ortogonal con respecto a la nube de electrones  $\pi$  de la isoquinolina, no es necesario para la estabilización aromática, por ello, reaccionan con reactivos electrofílicos. Como ejemplo se puede mencionar la reacción con peróxidos para formar los respectivos *N*-óxidos.

Debido a que los átomos de nitrógeno son más electronegativos que los átomos de carbono, éstos activan selectivamente ciertas posiciones de los anillos heterocíclicos frente al ataque por nucleófilos. En la isoquinolina generalmente se observa ataque de los nucleófilos en C-1 y en C-3, pero se activan en diferente medida. El centro más electrodeficiente es C-1, por tanto es el más reactivo. La isoquinolina puede ser atacada fácilmente por nucleófilos fuertes, sin embargo, aunque los nucleófilos débiles no pueden realizar sustituciones en la isoquinolina bajo las mismas condiciones, si reaccionan con facilidad con las sales de isoquinolinio correspondientes o con sus respectivos *N*-óxidos.

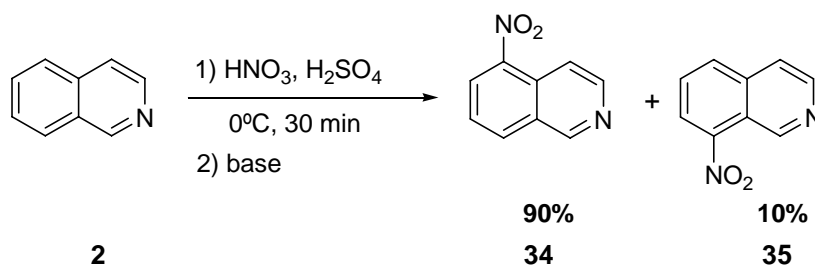
<sup>14</sup> Braude E. A., "Determination of Organic Structures by Physical Methods", Academic Press, New York, 1955.

### 1.1.3. Reactividad de las isoquinolinas.

Las isoquinolinas pueden sufrir adiciones 1,2, un ejemplo de ello, es la formación de los llamados compuestos de Reissert **33**, que se pueden obtener por medio de una reacción de quinolina o isoquinolina con un halogenuro de acilo en presencia de cianuro de potasio en diclorometano acuoso<sup>5, 15</sup> como se muestra en el Esquema 7.



Como se forman aldehídos con altos rendimientos al someter los compuestos de Reissert a hidrólisis ácida, se ha estudiado mucho la preparación de estos compuestos,<sup>16</sup> los cuales comúnmente son sólidos aislables que sufren diversas transformaciones útiles, que se han empleado en la síntesis de alcaloides que contienen isoquinolina en su estructura.<sup>17</sup> La isoquinolina reacciona de forma similar con reactivos de Grignard y con compuestos organolitados produciendo 1,2-dihidroisoquinolinas 1-sustituidas que se oxidan con facilidad a isoquinolinas.<sup>1</sup> La sustitución electrofílica de la isoquinolina en medio fuertemente ácido, se lleva a cabo mediante los ácidos conjugados correspondientes y produce sustitución en las posiciones 5 y 8, como se observa en el Esquema 8, para la nitración de la isoquinolina.<sup>18</sup>



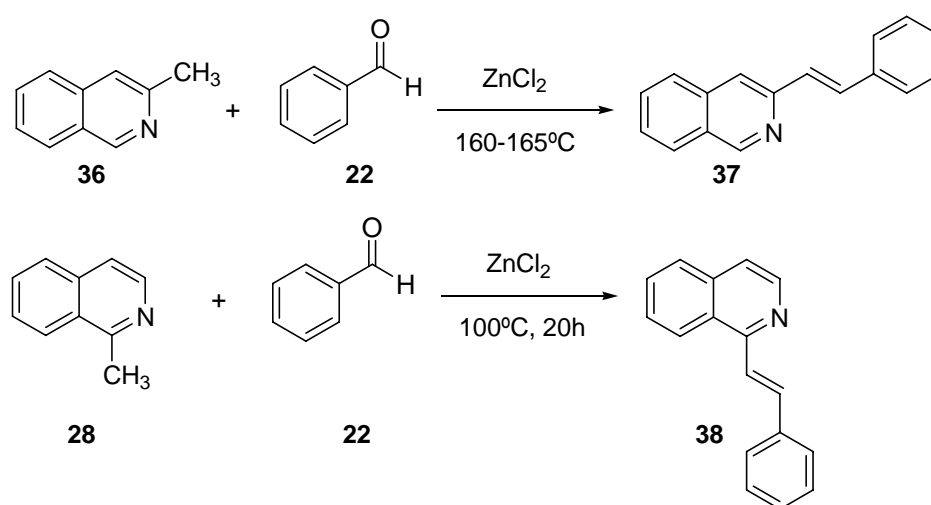
<sup>15</sup> Popp F. D., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1979**, 24, 187.

<sup>16</sup> McEwen W. E. and Cobb R. L., *Chem Rev.*, **1955**, 55, 511.

<sup>17</sup> Popp F. D., *Heterocycles*, **1973**, 1, 165.

<sup>18</sup> Dewar M. J. S. and Maitlis P. M., *J. Chem. Soc.*, **1957**, 2521.

La sulfonación y la bromación en ácido sulfúrico<sup>1</sup> proceden de forma similar; sin embargo, la bromación y la mercuración en condiciones menos ácidas se efectúa en la posición 4. Esto se explica simplemente por las densidades electrónicas, si la molécula neutra produce un intermediario 1,2-dihidroderivado que después se sustituye en la posición 4. Como se mencionó, los sustituyentes en la posición 1 de la isoquinolina tiene reactividades similares a las correspondientes quinolinas o piridinas 2-sustituidas, mostrando menor reactividad en la posición 3, por ejemplo, la 3-metilisoquinolina<sup>19</sup> (**36**) puede condensarse con benzaldehído en presencia de cloruro de zinc, pero, para la reacción entre el benzaldehído y la 1-metilisoquinolina<sup>20</sup> (**28**) se requieren condiciones menos vigorosas, como se muestra en el Esquema 9.



**Esquema 9.**

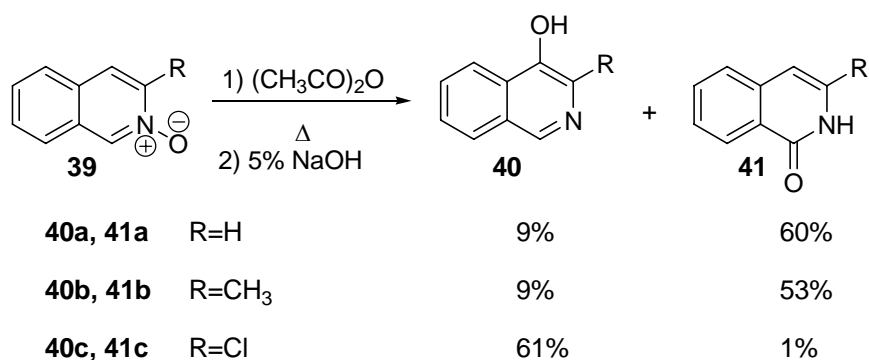
Naturalmente, la *N*-alquilación aumenta la facilidad de estas reacciones, no obstante, un grupo alquilo en la posición 3 de la isoquinolina tiene mayor reactividad que un grupo 2-alquilo del naftaleno, de modo que la electronegatividad del heteroátomo afecta en cierto grado estas posiciones. Las transposiciones moleculares más importantes tanto en las quinolinas como en las isoquinolinas ocurren con los *N*-óxidos, ya que éstos al calentarse en anhídrido acético pierden el átomo de oxígeno y el grupo acetoxilo se incorpora a la molécula en las posiciones  $\alpha$  y/o  $\gamma$  en el caso de la quinolina y  $\alpha$  y/o  $\beta$  en el caso de la isoquinolina, con respecto al átomo de nitrógeno<sup>21</sup> como se muestra en el Esquema 10.

<sup>19</sup> Mills W. H. and Smith J. L. B., *J. Chem. Soc.*, **1922**, 121, 2724.

<sup>20</sup> Erlenmeyer H., Baumann H. and Sorkin E., *Helv. Chim. Acta*, **1948**, 31, 1778.

<sup>21</sup> a) Robison M. M. and Robison B. L., *J. Org. Chem.*, **1956**, 21, 1337, b) *J. Am. Chem. Soc.*, **1958**, 80, 3443.

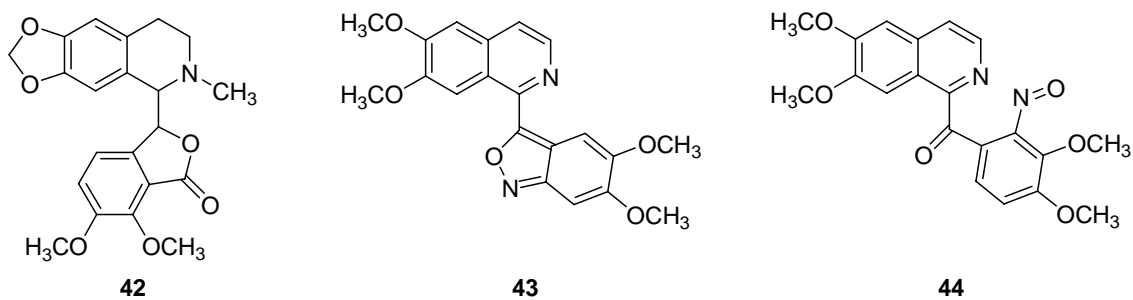




**Esquema 10.**

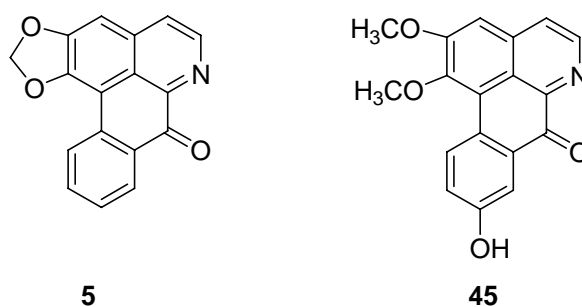
## 1.2. 1-Acilisoquinolinas.

Dentro de la familia de las isoquinolinas, las 1-acilisoquinolinas se pueden considerar como bloques de construcción muy útiles, ya que la presencia del grupo carbonilo permite la funcionalización del núcleo de isoquinolina y la posibilidad de obtener sistemas cíclicos más elaborados. Ejemplo de ello son los alcaloides que contienen el núcleo de isoquinolina, tales como la narcotina (**42**, Figura 5) que se encuentra presente en el opio y la antranilopapaverina (**43**, Figura 5), la cual se obtiene a partir de la 6'-nitrosopapaveraldina, (**44**, Figura 5).<sup>2</sup>



**Figura 5.**

Las oxoaporfina son alcaloides que contienen el núcleo de 1-acilisoquinolinas, por ejemplo, la liriodenina (**5**, Figura 6), que fue aislada en 1961 de la *Liriodendron tulipifera* L. (Magnoliaceae), comúnmente conocida como “el árbol del tulipán” y fue la primera oxoaporfina completamente caracterizada.<sup>22</sup> Es un relajante del músculo liso y un inhibidor de la secreción gástrica. Otro alcaloide caracterizado que también contiene el núcleo de 1-acilisoquinolina es la peruvianina (**45**, Figura 6), aislada del *Telitoxicum peruvianum* (Menispermaceae).<sup>23</sup>



**Figura 6.**

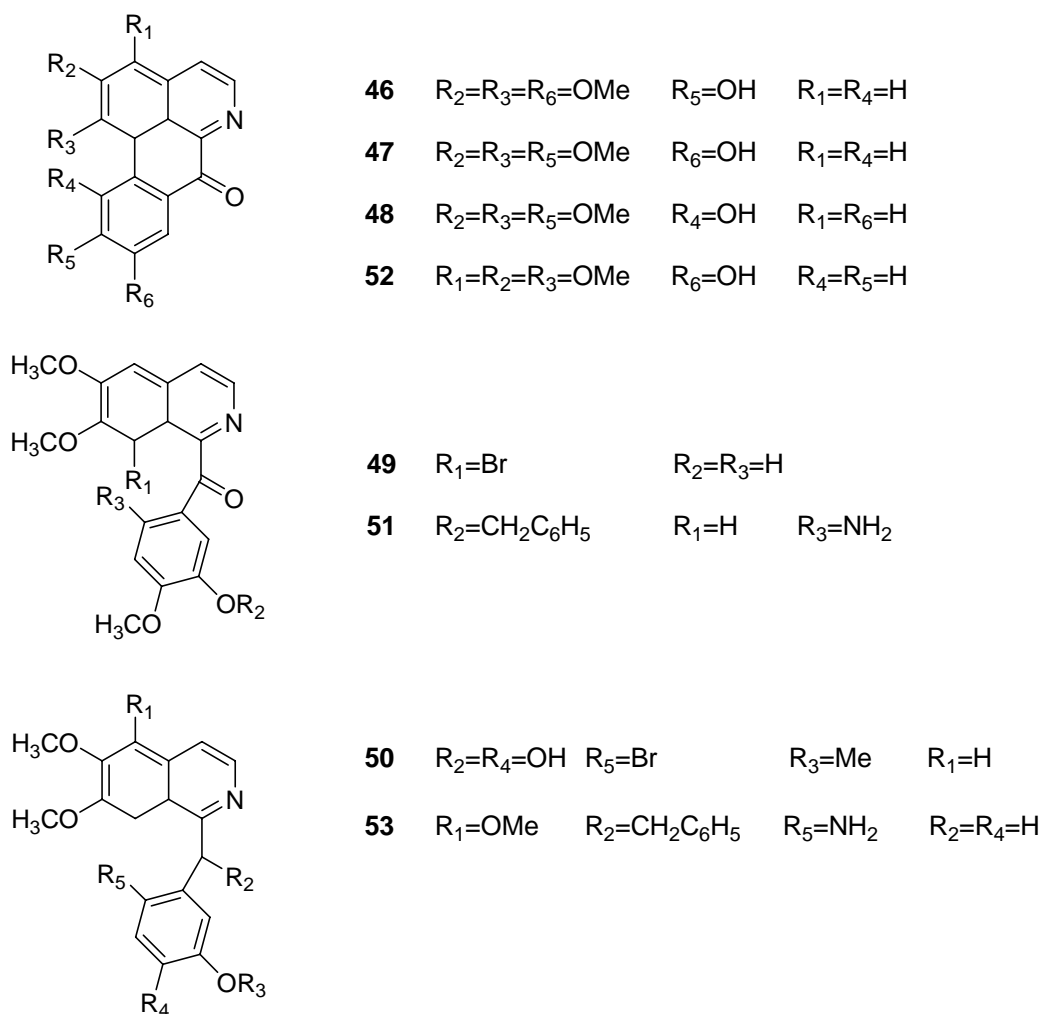
### 1.2.1. Síntesis de 1-Acilisoquinolinas.

Se han realizado muchos intentos para llevar a cabo la síntesis de este tipo de compuestos, muchos de ellos se basan en la ruta biomimética que involucra la ciclación de 1-bencilisoquinolinas.<sup>24</sup> En la literatura química se pueden encontrar algunos métodos sintéticos para la preparación de algunos de estos derivados que se muestran en la Figura 7.

<sup>22</sup> Taylor W. F., *Tetrahedron*, **1961**, *14*, 421.

<sup>23</sup> Menachery M. D. and Cava M. P.; *J. Nat. Prod.*; **1981**, *44*, 320.

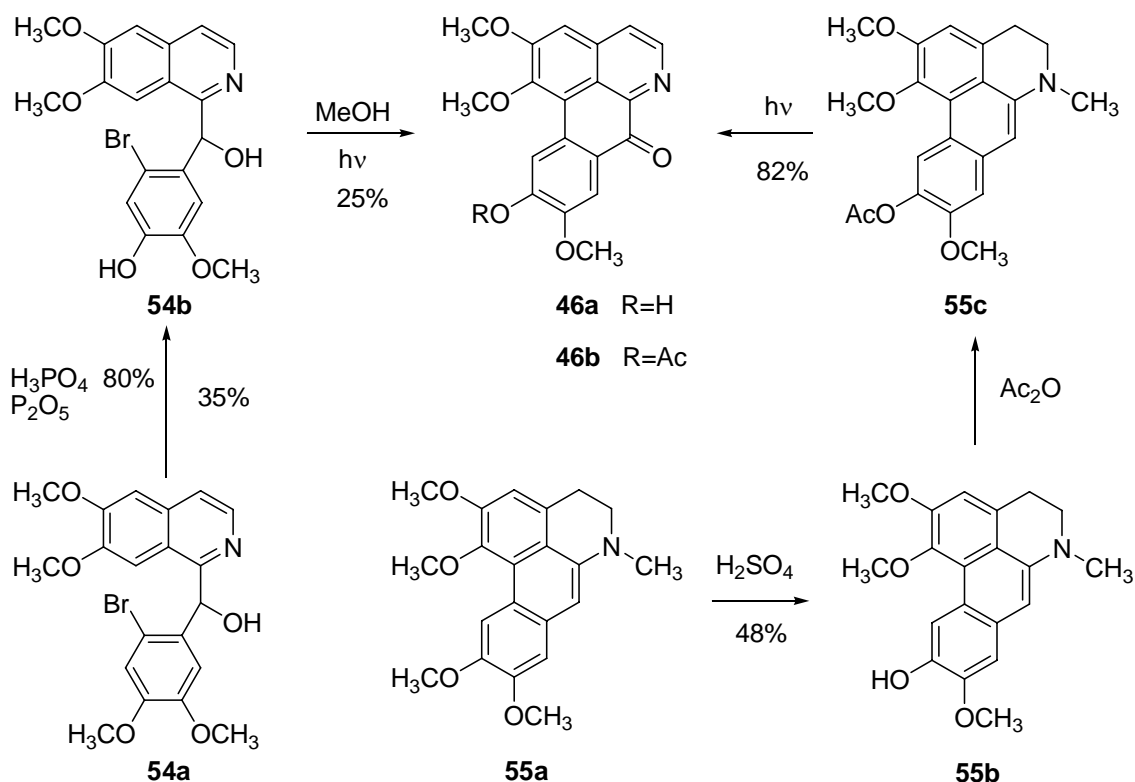
<sup>24</sup> Shamma M. and Mariot J. L., “Isoquinoline Alkaloids Research 1972-77”, Plenum Press, New York, **1978**, 1.



**Figura 7.**

La oxolirioferina (**46a**, Esquema 11), se ha obtenido por dos rutas independientes que involucran la demetilación regioselectiva por ácidos minerales de los alcaloides de isoquinolina.<sup>25</sup> El primero se basa en el tratamiento del 6'-bromopapaverinol **54a** con ácido ortofosfórico al 80% y una pequeña cantidad de pentóxido de fósforo ( $P_2O_5$ ) dando 35% de rendimiento del compuesto fenólico **54b**. Mediante la fotociclación de **54b** en una solución de metanol produce a **46** en un 25% de rendimiento. La otra ruta es a partir de la *O*-acetiloxolirioferina **55c**, obtenida de la monodemetilación de deshidroglaucina **55a** con ácido sulfúrico para dar la deshidrolirioferina **55b** que resultó inestable, con un rendimiento del 48%. Este producto se acetila y se obtiene la *O*-acetildeshidrolirioferina **55c**. Finalmente, la fotooxidación selectiva seguida de la hidrólisis del grupo aceto produce el compuesto **46a** (Esquema 11).

<sup>25</sup> a) Castedo L., Saá J. M. and Villaverde C., *Heterocycles*, **1980**, *14*, 1131; b) Castedo L., Saá J. M. and Villaverde C., *Heterocycles*, **1978**, *9*, 659; c) Ruchirawat S., Suparlucknaree S., and Prasitpan N., *Heterocycles*, **1978**, *9*, 859.

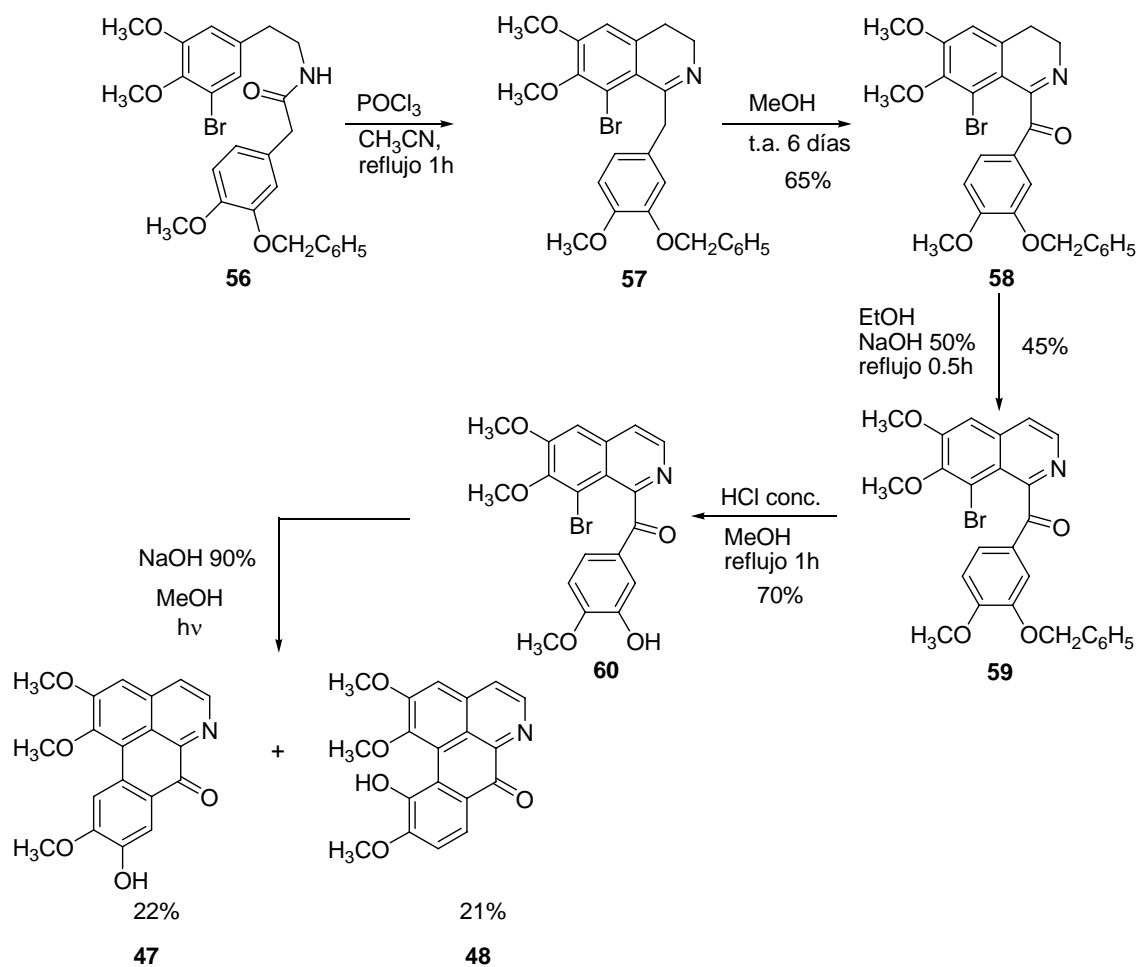


**Esquema 11.**

Los compuestos **47** y **48** se obtuvieron a partir de **56** por calentamiento a temperatura de reflujo con cloruro de fosforilo predominando la ciclación en la posición *orto* al átomo de bromo para obtener la 3,4-dihidroisoquinolina **57**. Una solución de **57** en metanol a temperatura ambiente por 6 días permitió obtener la 1-benzoil-3,4-dihidroisoquinolina **58** con un rendimiento del 65%. Adicionalmente, se logró obtener éste mismo compuesto con un rendimiento del 50% por agitación con dióxido de manganeso por 16 h. El tratamiento del compuesto **58** con hidróxido de sodio a temperatura de reflujo del etanol produjo la 1-benzoilisoquinolina **59** en un 45% de rendimiento, la cual fue transformada a la 1-benzoisoquinolina **60** con un 70% de rendimiento. La irradiación del compuesto **60** produce la aterolina **47** en un 22% de rendimiento, así como su isómero de posición, la glauquina **48**<sup>26, 27</sup> con un rendimiento de 21% (Esquema 12).

<sup>26</sup> Kametani T., Nitadori R., Terasawa H., Takahashi K. and Ihora M., *Heterocycles*, **1975**, 3, 821.

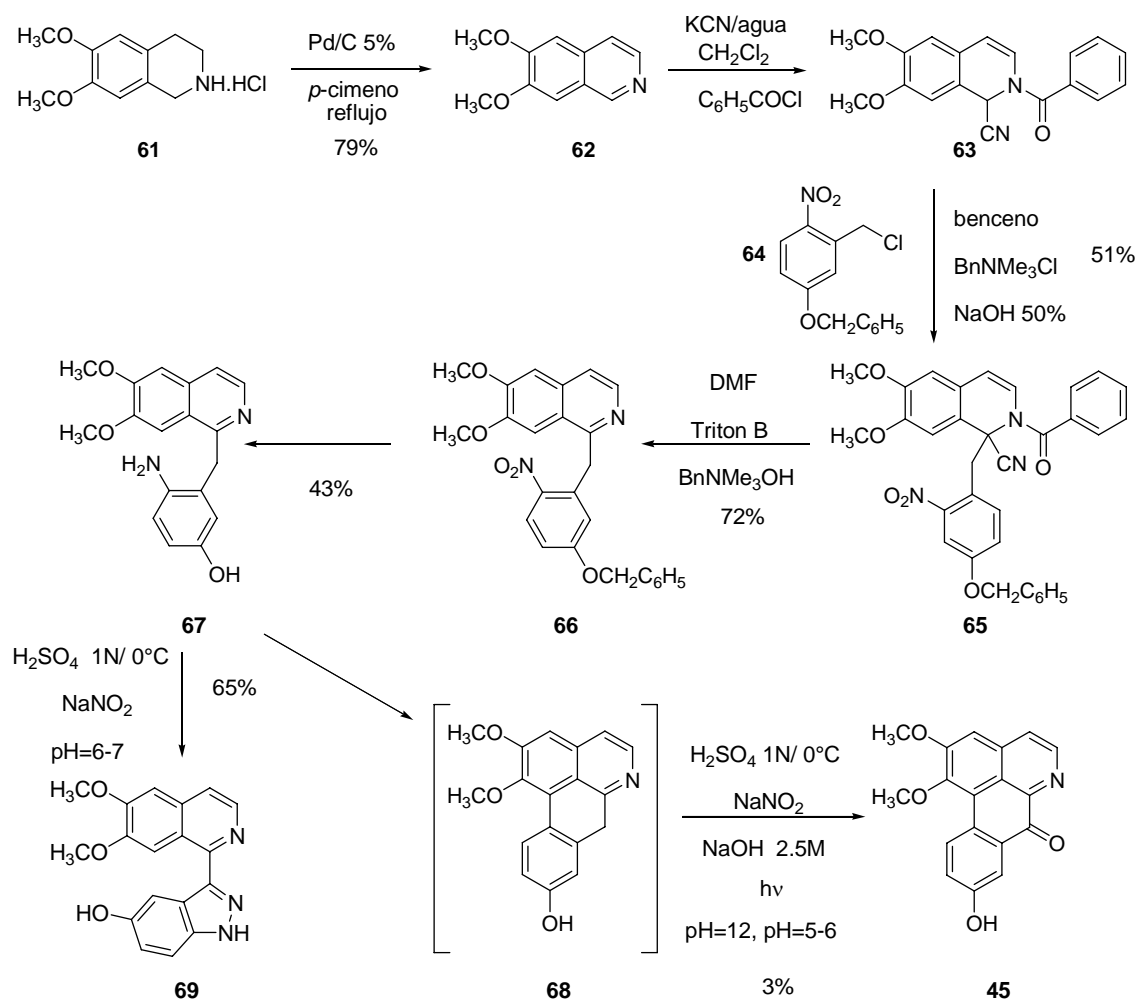
<sup>27</sup> Kametani T., Nitadori R., Terasawa H., Takahashi K., Ihora M. and Fukumoto K., *Tetrahedron*, **1977**, 33, 1069.



La síntesis del compuesto **52** (Figura 7), se llevó a cabo mediante el mismo procedimiento empleado para la síntesis de (**45**, Esquema 13).<sup>28</sup> El clorhidrato de la 6,7-dimetoxi-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **61**, se transformó en la base libre y fue aromatizada a **62** con un 79% de rendimiento por calentamiento a temperatura de reflujo del *p*-cimeno en presencia de Pd/C al 10%. El compuesto de Reissert **63** fue preparado<sup>27</sup> a partir de la 6,7-dimetoxisoquinolina, que se hizo reaccionar con cloruro de benzoílo y cianuro de potasio, la alquilación con el haluro **64** produjo 51% de rendimiento de **65**, bajo condiciones de transferencia de fase (50% NaOH, benceno, hidróxido de benciltrimetilamonio). El compuesto **66** se obtuvo del tratamiento con Triton B en atmósfera de nitrógeno de **65**, en un rendimiento del 72% (Esquema 13). Al realizar la reducción catalítica del grupo nitro de **66** utilizando Pd/C al 5% en etanol, se obtuvo un rendimiento del 43% del aminofenol **67**, el cual al tratarse con ácido sulfúrico 1N y NaNO<sub>2</sub> ajustando la reacción a pH 6-7 con NaOH da como producto mayoritario el indazol **69** (65% de rendimiento).

<sup>28</sup> Buck K. T., *Heterocycles*, **1993**, 36, 2489.

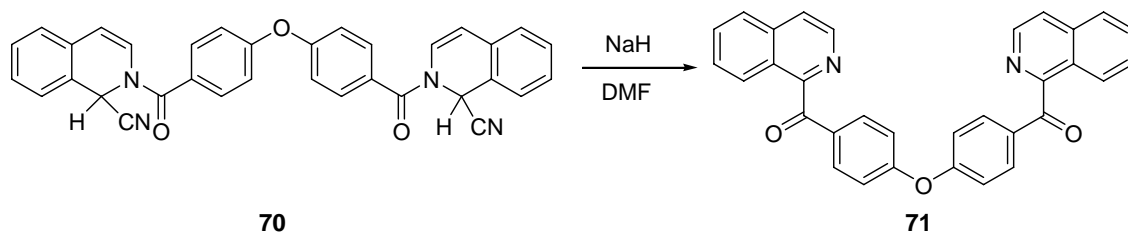
Sin embargo, el tratamiento de **67** con ácido sulfúrico 1N a 0°C ajustando la reacción a pH 12, seguida de la fotociclación de Pschorr y después de una acidificación a pH 5-6 con exposición al aire y purificarlo por columna cromatográfica, da peruvianina (**45**) con un 3% de rendimiento.



**Esquema 13**

Otra manera de obtener 1-acilisoquinolinas consiste en utilizar los correspondientes compuestos de Reissert, los cuales sufren transposiciones del grupo acilo del átomo de nitrógeno al C-1 por tratamiento con hidruro de sodio en DMF, para dar cetonas del tipo de **71**<sup>29</sup> como se muestra en el Esquema 14.

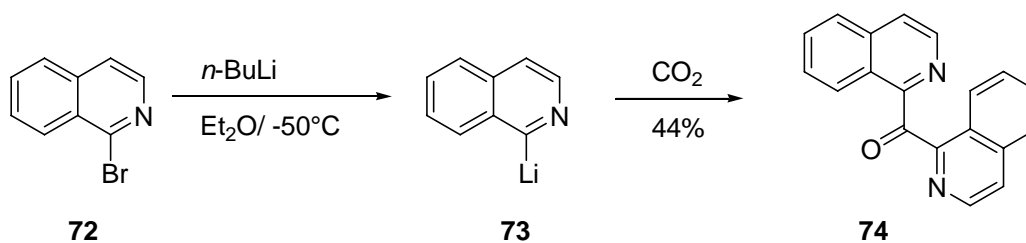
<sup>29</sup> Popp F. D., Buhts R. E. and Chesney D. K., *J. Heterocycl. Chem.*, **1978**, *15*, 429.



**Esquema 14.**

El principal inconveniente para este método, es que únicamente se ha utilizado para la preparación de cetonas simétricas, además este tipo de transposiciones algunas veces compiten con otras reacciones que también son catalizadas por bases, dando bajos rendimientos del producto.

Gilman<sup>30</sup> reportó un método sintético en el cual a partir de la 1-bromoisoquinolina **72** forma el compuesto litiado **73** con *n*-BuLi. Finalmente se obtiene una cetona simétrica **74** al hacer reaccionar el compuesto litiado con CO<sub>2</sub>, como se muestra en el Esquema 15.



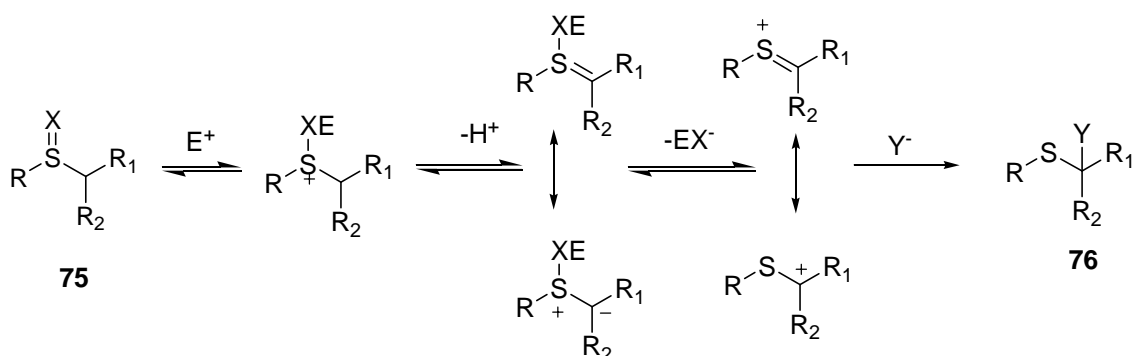
**Esquema 15.**

Sin embargo, esta síntesis sólo se utilizó para la preparación de cetonas simétricas.

<sup>30</sup> Gilman H. and Soddy T. S., *J. Org. Chem.*; **1957**, 22, 565.

### 1.3. Reacción de Pummerer.

La reacción de Pummerer involucra la formación de un sulfuro  $\alpha$ -funcionalizado, partiendo de un sulfóxido con átomos de hidrógeno en la posición  $\alpha$ .<sup>31</sup> La reacción se puede describir como un proceso redox interno, donde el grupo S=O se reduce y el C- $\alpha$  se oxida, como se muestra en Esquema 16.



Donde:

X = O, NR

E = Electr6filo

Y = OH, O<sub>2</sub>CR, hal6geno, OR, SR, NR<sub>2</sub>, etc.

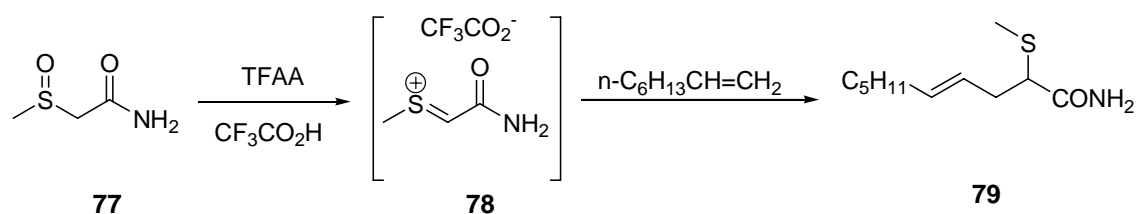
Esquema 16.

Para que la reacción de Pummerer pueda ocurrir se requiere<sup>31</sup> a) un electr6filo ( $E^+$ ), para activar al grupo sulf6xido y para transformar el 6tomo de ox6geno en un buen grupo saliente; b) una base para remover el prot6n del C- $\alpha$  y c) un nucle6filo ( $Y^-$ ) para que se incorpore al producto final. Desde el punto de vista sint6tico, la reacción de Pummerer depende del grupo que se introduce en el C- $\alpha$  al 6tomo de azufre, el cual podr6a ser un grupo hidroxilo, carboxilo, alc6xido, tioalquilo, sulfuro, aminoalquilo, alqueno y a veces arom6ticos. Bajo algunas condiciones, el proceso puede ser catalizado por bases, siendo las aminas terciarias como la trietilamina o bien las piridinas las m6s com6nmente usadas. Por otro lado, los 6cidos clorh6drico y sulf6rico fueron los primeros reactivos usados por Pummerer; sin embargo, en la actualidad su uso es muy limitado. El anh6drido ac6tico es el reactivo que se usa con mayor frecuencia, generalmente como disolvente, aunque otros disolventes tales como benceno, tetracloruro de carbono o acetato de etilo pueden usarse.

<sup>31</sup> Grierson D., *Org. React.*, **1990**, 39, 85.

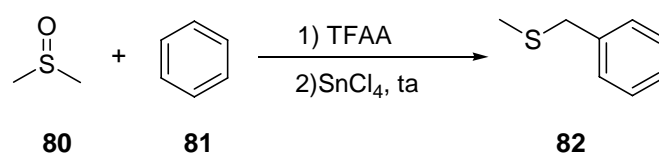


La adición de un cocatalizador como el ácido acético,<sup>32</sup> ácido *p*-toluensulfónico o anhídrido trifluoroacético,<sup>33,34</sup> es a veces recomendable porque minimiza las reacciones colaterales e incrementa los rendimientos del producto de transposición. Además, la catálisis básica también ayuda a la reacción; la base más usada es el acetato de sodio porque probablemente presenta ambos comportamientos, actúa como una base y como un nucleófilo adicional. El mejor electrófilo, el anhídrido trifluoroacético, promueve esta reacción bajo condiciones suaves.<sup>35</sup> Una mezcla de ácido trifluoroacético y de anhídrido trifluoroacético se puede usar para generar el intermediario de Pummerer a partir de la  $\alpha$ -metilsulfinilacetamida,<sup>36</sup> efectuando también la reacción con alquenos, como se muestra en el Esquema 17.



**Esquema 17.**

El anhídrido trifluoroacético en combinación con el tetracloruro de estaño, un ácido de Lewis, es muy efectivo y permite preparar tioéteres bencílicos a partir de sustratos no activados,<sup>37, 38, 39</sup> como se muestra en el Esquema 18.



**Esquema 18.**

<sup>32</sup> Watanabe M., Nakamori S., Hasegawa H., Shirai K. and Kumamoto T., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1981**, 54, 817.

<sup>33</sup> Tanikaga R., Yabuki Y., Ono N. and Kaji A., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 17, 2257.

<sup>34</sup> Curtis E. A., Walker F. J. and Sharpless K. B., *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 420.

<sup>35</sup> Sharma A. K. and Swern D., *Tetrahedron Lett.*, **1974**, 15, 1503.

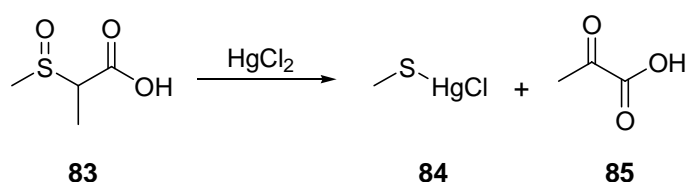
<sup>36</sup> Tamura Y., Maeda H., Choi H. D. and Ishibashi H., *Synthesis*, **1982**, 56.

<sup>37</sup> Stamos I. K., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 2787.

<sup>38</sup> Kim T. H. and Oh D. Y., *Tetrahedron Lett.*, **1986**, 27, 1165.

<sup>39</sup> a) Ishibashi H., Nakatani H., Umei Y., Yamamoto W. and Ikeda M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1987**, 589, b) Ishibashi H., Sato T., Irie M., Ito M. and Ikeda M., *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1987**, 1095.

Por otra parte, cuando se usa una base nucleófila, por ejemplo, la piridina para realizar la reacción, se obtienen sulfuros  $\alpha$ -trifluoroacetoxilados.<sup>40</sup> De igual forma se han usado otros compuestos como catalizadores, por ejemplo ácidos de Lewis,<sup>37</sup> yodo en alcoholes como disolvente, especialmente para preparar acetales en condiciones suaves,<sup>41</sup> trifluoruro de dietilaminoazufre (DAST), usado para obtener  $\alpha$ -fluorosulfuros, los cuales son precursores importantes para otros compuestos que contienen flúor.<sup>42</sup> La reacción de Pummerer se puede llevar a cabo con otros reactivos como, por ejemplo, la reacción de sulfóxidos con una solución de una sal de mercurio (II) en agua o en alcohol; esta reacción es de gran importancia,<sup>43, 44</sup> aun cuando estas condiciones de reacción no se han estudiado demasiado, pueden ser un método sintético útil porque puede formar compuestos carbonílicos en un solo paso, como se observa en el Esquema 19.



**Esquema 19.**

### 1.3.1 Aplicaciones de la reacción de Pummerer.

La reacción de Pummerer es útil para una gran variedad de síntesis, debido a que se considera como un método suave para generar carbocationes de sulfuros  $\alpha$ -sustituídos (Esquema 20). Los cuales se pueden atrapar por nucleófilos o perder un protón para obtener un sulfuro de vinilo.

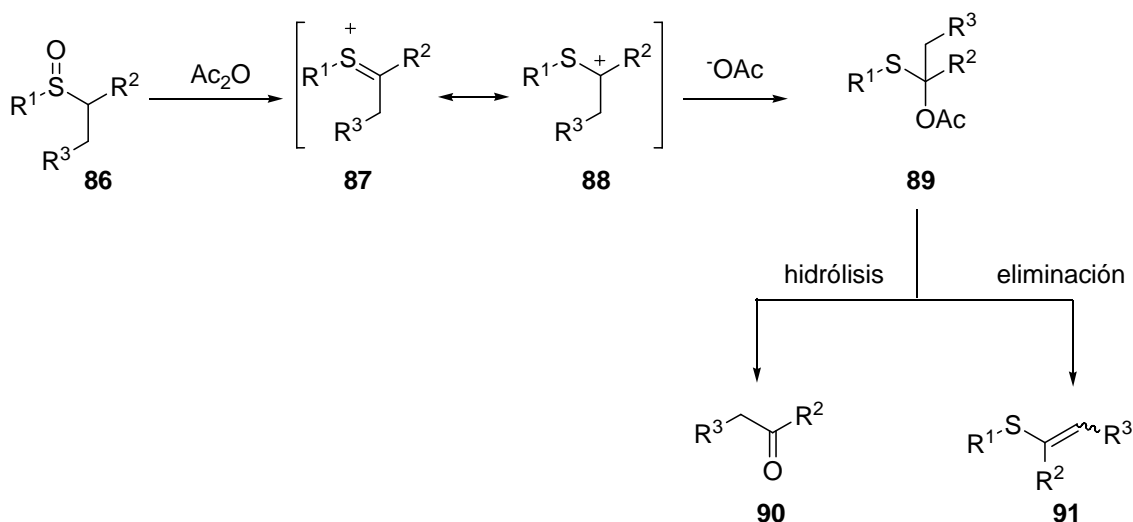
<sup>40</sup> Hatch R. P., Shringarpure J. and Weinreb S. M., *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 4172.

<sup>41</sup> Moore T. L., *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 2786.

<sup>42</sup> McCarthy J. R., Peet N. P., LeTourneau M. E. and Inbasekaran M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 735.

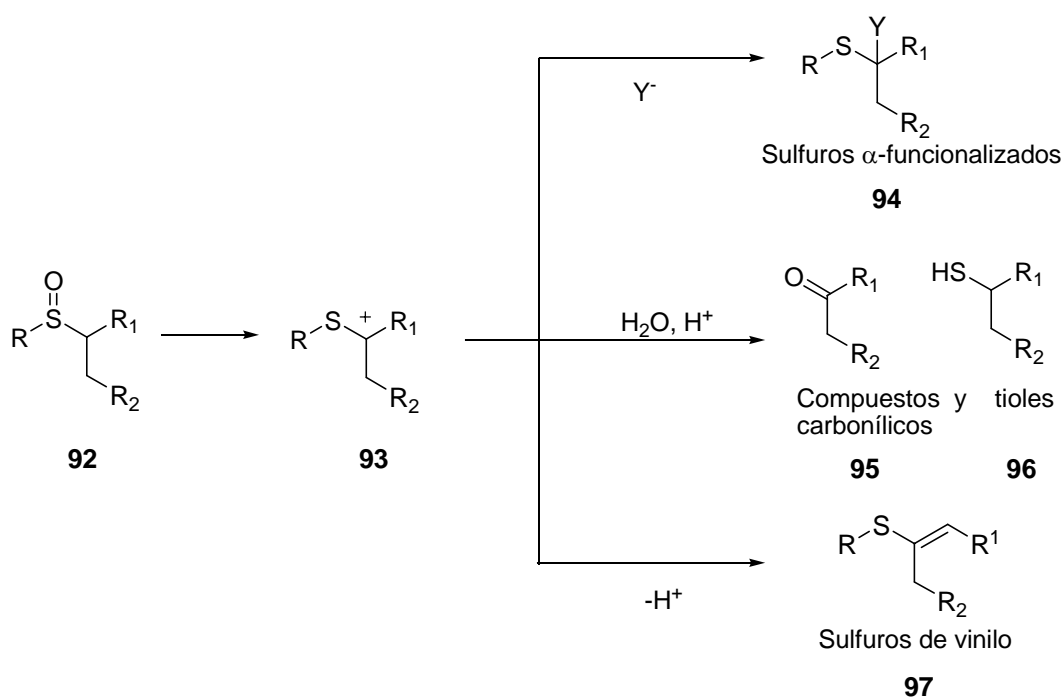
<sup>43</sup> Corey E. J. and Bock M. G., *Tetrahedron Lett.*, **1975**, *16*, 2643.

<sup>44</sup> Pojer P. M., and Angyal S. J., *Tetrahedron Lett.*, **1976**, *17*, 3067.



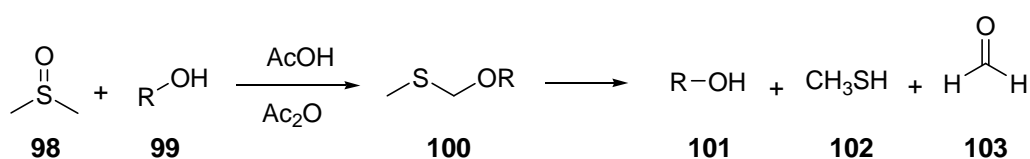
**Esquema 20.**

Aunque la reacción se puede usar para sintetizar algún compuesto carbonílico, en la práctica está muy limitada para la preparación de aldehídos como **90** (Esquema 20,  $R^2=H$ ); probablemente porque los  $\alpha$ -acetoxisulfuros intermedios como **89** se transforman fácilmente a sulfuros vinílicos **91** en vez de sufrir la hidrólisis a cetonas como **90**. En el Esquema 21 se muestra un resumen de las aplicaciones de esta reacción.



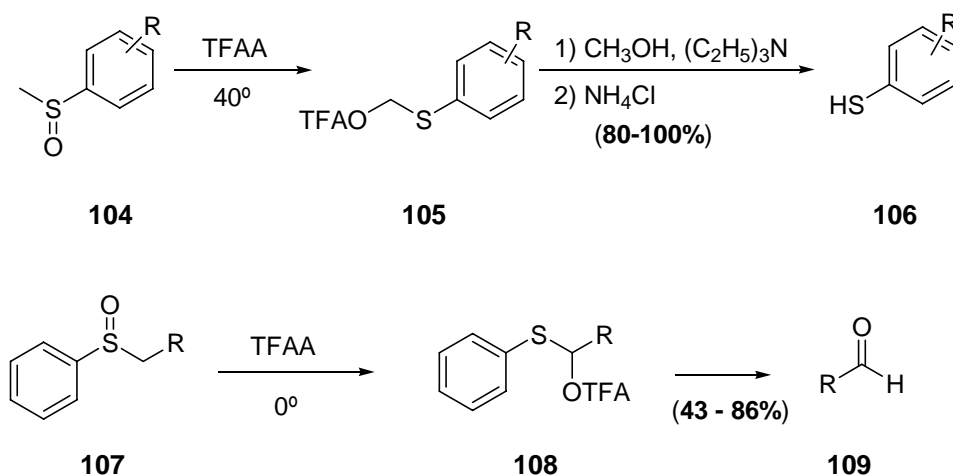
**Esquema 21.**

Por medio de la reacción de Pummerer, se pueden proteger grupos hidroxilo de alcoholes mediante la formación de éteres con DMSO como **100** (Esquema 22).<sup>43, 44</sup> Aunque este tipo de éteres a veces son subproductos por la oxidación del alcohol que emplean DMF-anhídrido acético, son los productos principales si el ácido acético se usa en combinación con anhídrido acético (Ac<sub>2</sub>O). La desprotección de estos éteres se lleva a cabo con varios reactivos los cuales incluyen: bicarbonato de sodio acuoso, cloruro de cobre (II) ó de mercurio (II), ó con sílica gel húmeda. Este procedimiento se puede utilizar para proteger alcoholes primarios, secundarios y terciarios y un ejemplo se muestra en el Esquema 22.



**Esquema 22.**

Cuando la reacción de Pummerer es seguida de una hidrólisis de los productos, se obtiene un compuesto carbonílico y un tiol. La reacción se puede llevar a cabo de manera secuencial o directamente por hidrólisis, cuando uno de los productos se desea y el otro compuesto puede ser fácilmente removido de la mezcla de reacción.<sup>45, 46</sup> Ejemplos de esto se muestran en el Esquema 23.

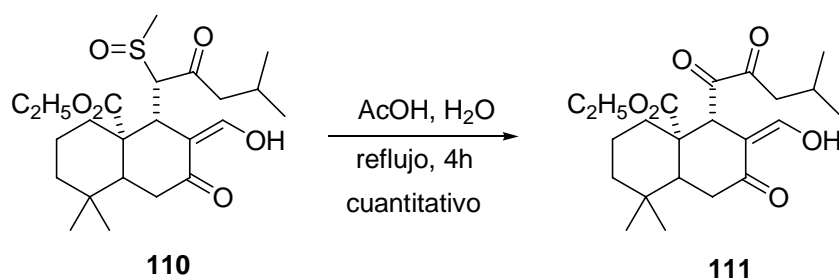


**Esquema 23.**

<sup>45</sup> Young R. N., Gauthier J. Y. and Coombs W., *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 1753.

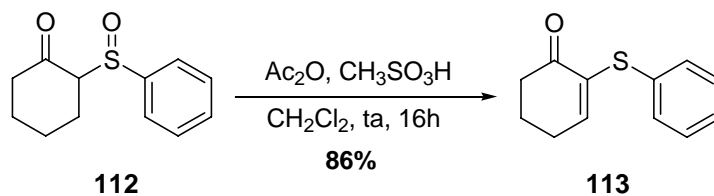
<sup>46</sup> Sugihara H., Tanikaga R. and Kaji A., *Synthesis*, **1978**, 881.

Los compuestos 1,2-dicarbonílicos, pueden obtenerse en altos rendimientos por la reacción de Pummerer.<sup>47</sup> En el Esquema 24 se muestra un ejemplo de esto.



**Esquema 24.**

Los sulfuros de vinilo se forman por la  $\beta$ -eliminación de un nucleófilo a partir del producto de Pummerer o por la pérdida de un protón a partir del intermediario iluro. Usualmente la eliminación ocurre directamente bajo las condiciones de Pummerer. Este procedimiento es muy usado debido a que la gran variedad de aplicaciones sintéticas son excelentes para preparar  $\alpha$ -cetosulfuros de vinilo,<sup>48</sup> que son buenos dienófilos y aceptores de Michael, un ejemplo se muestra en el Esquema 25.



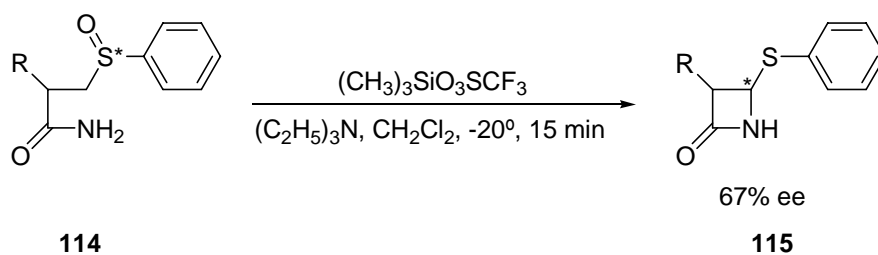
**Esquema 25.**

La reacción de Pummerer también se ha usado ampliamente en el desarrollo de la química de antibióticos de  $\beta$ -lactamas, por ejemplo con el tratamiento del sulfóxido 114 con trifluorometanosulfonato de trimetilsililo da origen a la  $\beta$ -lactama ópticamente activa **115**, con un 67% de ee, el cual es alto para una reacción de Pummerer asimétrica<sup>49</sup> (Esquema 26).

<sup>47</sup> Meyer W. L., Manning R. A., Schindler E., Schroeder R. S. and Shew D. C., *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1005.

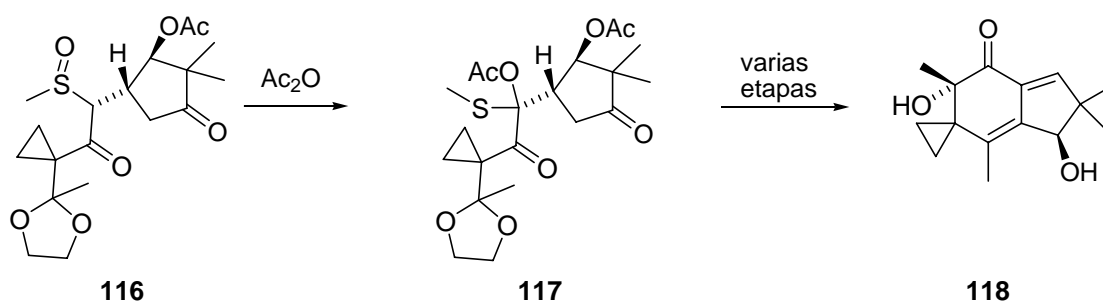
<sup>48</sup> Monteiro H. J. and Gemal A. L., *Synthesis*, **1975**, 437.

<sup>49</sup> Kaneko T., Okamoto Y. and Hatada K., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1987**, 1511.



**Esquema 26.**

La reacción de Pummerer es particularmente usada en la química de los productos naturales por sus condiciones suaves y su compatibilidad con otros grupos funcionales en la molécula, un ejemplo de esto es la síntesis de la *dl*-illudina<sup>50</sup> (**118**), mostrada en el Esquema 27. Las condiciones de Pummerer también son muy útiles en reacciones de ciclación de moléculas que contienen grupos funcionales lábiles, por lo que se han empleado en la síntesis de varios alcaloides de indol.



**Esquema 27.**

<sup>50</sup> Matsumoto T., Shirahama H., Ichihara A., Shin H., Kagawa S., Sakan F., Matsumoto S. and Nishida S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1968**, *90*, 3280.

## **2. OBJETIVOS.**

### **2.1. OBJETIVO GENERAL.**

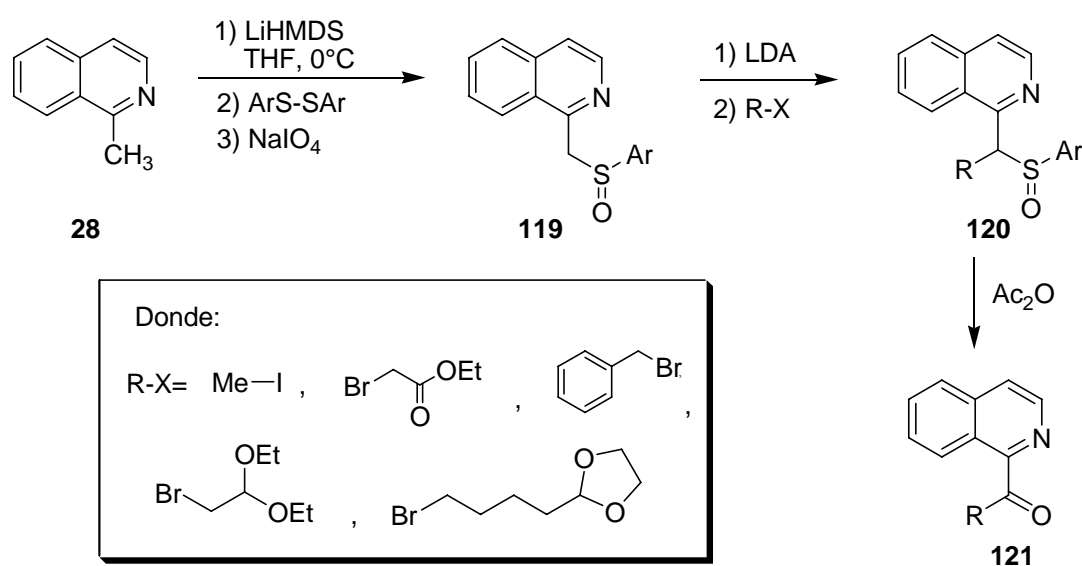
- Desarrollar una nueva metodología para la síntesis de 1-acilisoquinolinas basada en la alquilación de sulfóxidos derivados de isoquinolina, seguido de un reordenamiento tipo Pummerer.

### **2.2. OBJETIVOS PARTICULARES.**

- Realizar la síntesis del 1-(*p*-tolilsulfinilmetil)isoquinolina.
- Llevar a cabo las reacciones de alquilación entre 1-(*p*-tolilsulfinilmetil)isoquinolina con cinco diferentes electrófilos.
- Realizar la reacción de Pummerer para la obtención de los compuestos 1-acilados correspondientes a partir de los compuestos alquilados.
- Caracterizar los intermediarios y productos obtenidos mediante las técnicas espectroscópicas convencionales.

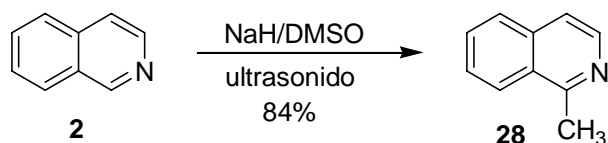
### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La ruta sintética propuesta inicialmente para la obtención de 1-acilisoquinolinas se muestra en el Esquema 28. En el primer paso de la síntesis, el carbanión derivado de la 1-metilisoquinolina reaccionaría con el disulfuro de difenilo y una oxidación posterior del producto así obtenido con NaIO<sub>4</sub> debiera producir el compuesto **119**, el cual sería alquilado posteriormente con los halogenuros de alquilo indicados para obtener los sulfóxidos **120**. Finalmente, por medio de la transposición o reordenamiento de Pummerer, se obtendrían los compuestos acilados **121** en la posición C-1 de la isoquinolina.



Esquema 28.

La 1-metilisoquinolina fue preparada originalmente en 84% de rendimiento (Esquema 29), mediante la adición del anión del DMSO (NaH) sobre la isoquinolina (**2**) y sumergiendo el matraz de reacción en un baño de ultrasonido, como lo describe Ezquerra.<sup>51</sup> Posteriormente, la 1-metilisoquinolina empleada se obtuvo de la empresa Sigma-Aldrich.



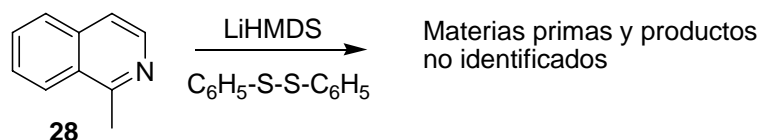
Esquema 29.

<sup>51</sup> Ezquerra J. and Álvarez B. J., *Organic Preparations and Procedures Internacional (OPPI)*, **1985**, 17,190



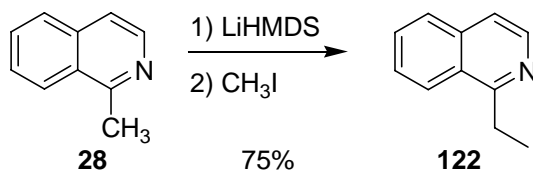
### Síntesis de 1-(*p*-tolilsulfinilmetil)isoquinolina (**119**).

Los primeros intentos por obtener el intermediario **119** consistieron en el ataque nucleofílico del anión de la 1-metilisoquinolina formado con LiHMDS (Esquema 30) sobre el difenildisulfuro.<sup>52</sup> El curso de la reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina y se pudo observar la formación de un nuevo producto, sin embargo, después de realizar el trabajo de la reacción y analizar el producto crudo nuevamente por cromatografía en capa fina, se observaron varios productos adicionales, los cuales no fueron aislados. El espectro de RMN del crudo de reacción no mostró la presencia del producto esperado. Los mismos resultados se observaron cuando se usó HMPA como aditivo para hacer más nucleofílico al anión de la 1-metilisoquinolina.



Esquema 30.

Debido a los resultados descritos anteriormente y con el propósito de demostrar la formación del carbanión de **28**, realizamos el experimento que se muestra en el Esquema 31, en el cual, bajo las mismas condiciones de reacción mencionadas antes, se formó el anión de la 1-metilisoquinolina usando  $\text{CH}_3\text{I}$  como electrófilo, para obtener la 1-etilisoquinolina (**122**) con un rendimiento del 75% y cuya identidad fue fácilmente establecida por RMN  $^1\text{H}$ .

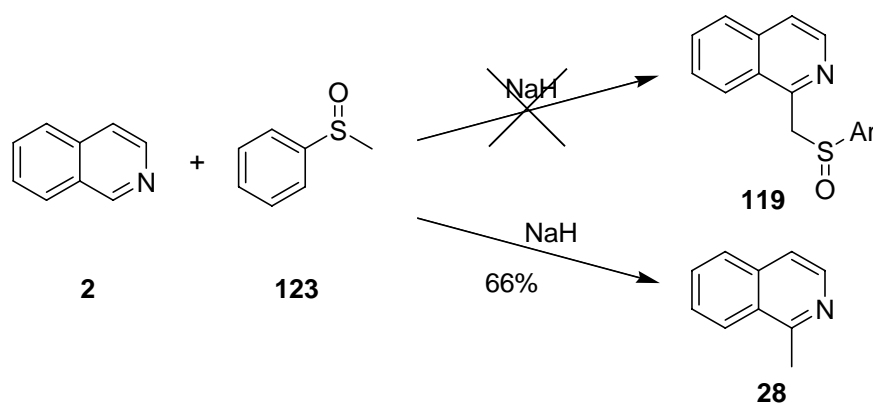


Esquema 31.

Este resultado nos demostró la formación del anión en el medio de reacción de una manera eficiente; sin embargo, al utilizar el difenildisulfuro como electrófilo no se obtenía el producto deseado, por lo que esta ruta para obtener **119** fue abandonada.

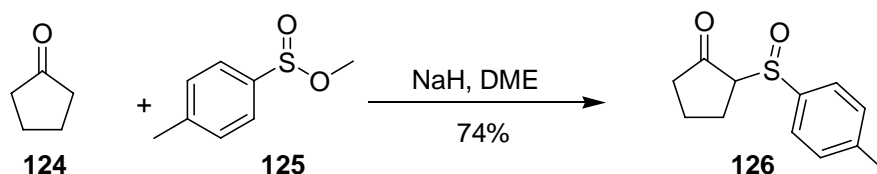
<sup>52</sup> Nolan S. M. and Cohen T.; *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2473.

En la literatura química se ha reportado la formación y usos del carbanión metilsulfínilo,<sup>51, 53</sup> y dada la conocida propiedad de la isoquinolina de adicionar nucleófilos en C-1 para producir ya sea dihidroisoquinolinas o isoquinolinas sustituidas, se intentó obtener el compuesto **119** mediante la reacción directa de la isoquinolina **2** con el fenilmetilsulfóxido<sup>54</sup> **123** con ultrasonido y usando NaH como base. Sin embargo, al realizar el experimento, se obtuvo como producto mayoritario la 1-metilisoquinolina (**28**, Esquema 32), con un rendimiento del 66%, junto con isoquinolina sin reaccionar.



Esquema 32.

Debido a este resultado, buscamos un equivalente sintético para el fenilmetilsulfínilo, y en la literatura química se encontró el uso del *p*-toluensulfinato de metilo para la preparación de sulfóxidos, como el ejemplo que se muestra en el Esquema 33.<sup>55</sup>



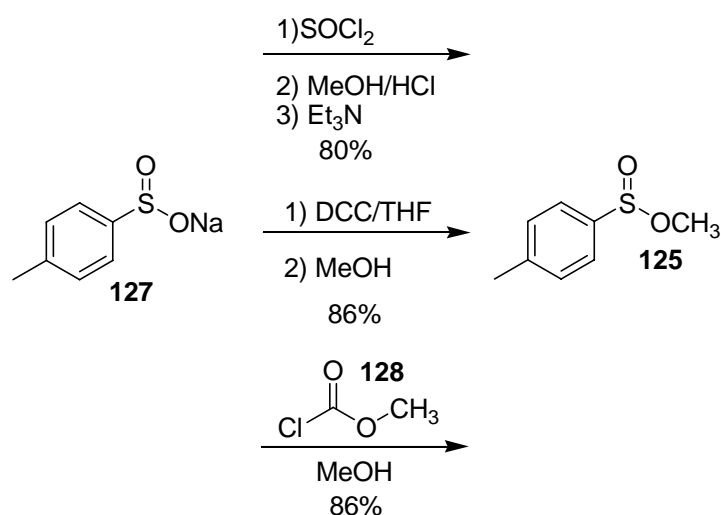
Esquema 33.

Con este antecedente, se utilizó **125** para tratar de resolver el problema de obtención del sulfóxido **119**. El *p*-toluensulfinato de metilo (**125**) se preparó de tres maneras diferentes a partir de *p*-toluensulfinato de sodio (**127**). Esquema 34.

<sup>53</sup> a) Usamos esta metodología para obtener la 1-metilisoquinolina a partir de isoquinolina y DMSO.

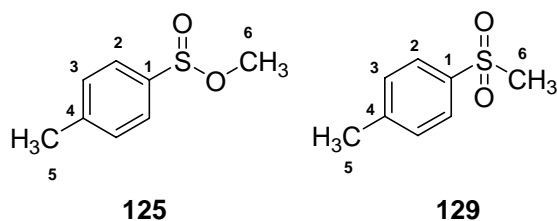
<sup>54</sup> Corey E. J. and Chaykovsky M.; *J. Amer. Chem. Soc.*; **1965**, 87,1345

<sup>55</sup> Coates R. M. and. Pigott H. D., *Synthesis*, **1975**, 319



**Esquema 34.**

La reacción entre el *p*-toluensulfonato de sodio (**127**), con SOCl<sub>2</sub> y MeOH<sup>56</sup> condujo a la formación de un sólido blanco con un rendimiento del 80%. Mediante la reacción con DCC y MeOH<sup>57</sup> se obtuvo también el mismo sólido blanco que al caracterizarlo por RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C correspondió al producto anterior con un rendimiento del 86%. Finalmente, de la reacción de **127** con cloroformiato de metilo (**128**) y MeOH,<sup>58</sup> se obtuvo un aceite transparente con un rendimiento del 86%. La diferencia física en los productos obtenidos nos llevó a realizar un análisis cuidadoso de los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C de los productos obtenidos por los procedimientos mencionados.



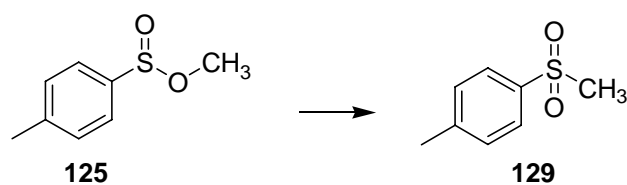
**Figura 8.**

<sup>56</sup> Kurzer F.; *Org. Synth. Coll.*; **1963**, 4, 937.

<sup>57</sup> Miyaji Y., Minato H. and Kobayashi M., *Bull. Chem. Soc. Japan*, **1971**, 44, 862.

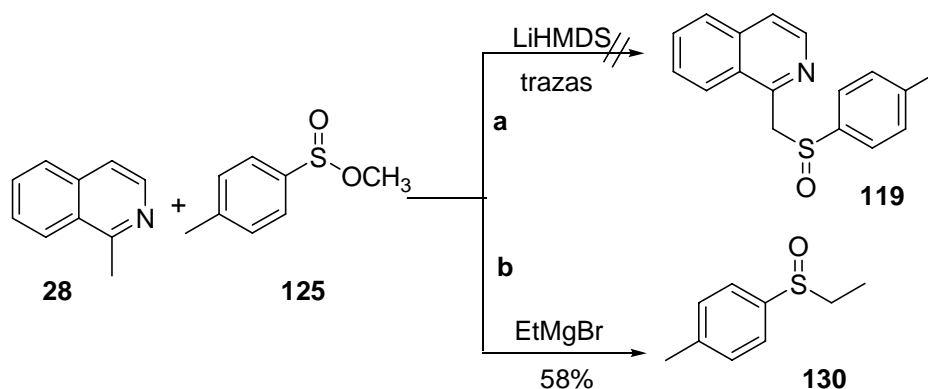
<sup>58</sup> Dahn H., Toan V. V. and Ung-Troung M. N.; *Magnetic Resonance in Chemistry*, **1991**, 29, 897.

Al analizar y comparar el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del producto sólido obtenido con  $\text{SOCl}_2/\text{MeOH}$  y  $\text{DCC}/\text{MeOH}$  con el espectro del producto líquido del último experimento, observamos que las diferencias en las señales entre uno y otro no eran muy grandes: para el sólido la señal del metilo unido al anillo aromático aparece en 2.32 ppm como una señal simple y en el líquido aparece a 2.39 ppm. El metilo unido al átomo de oxígeno aparece en 3.74 ppm como una señal simple para el producto sólido y en 3.46 ppm para el líquido. Sin embargo, al analizar los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  si se observó una diferencia importante. En el sólido, la señal que corresponde al C-6 (Figura 9) aparece en 43.8 ppm, mientras que para el líquido aparece en 50.3 ppm. Esta fue la evidencia que nosotros consideramos importante para inferir que lo que obtuvimos en la primera y segunda reacción realizada, como sólido, era la sulfona **129** (Figura 8) y no el sulfinato **125** que necesitábamos para llevar a cabo la reacción. Por lo que utilizando el cloroformiato de metilo, logramos obtener el *p*-toluensulfinato de metilo para poder realizar la reacción con la 1-metilisoquinolina y finalmente obtener el intermediario **119**. Vale la pena mencionar que el compuesto **125** se debe usar inmediatamente después de prepararse, debido a que con el paso del tiempo sufre una reacción de transposición a la sulfona **129** (Esquema 35). A temperatura ambiente, la transformación de **125** a **129** ocurre casi completamente en aproximadamente 6h, mientras que a  $0^\circ\text{C}$  esta transformación es más lenta y se puede observar por cromatografía en capa fina una mezcla no cuantificada de ambos productos



**Esquema 35.**

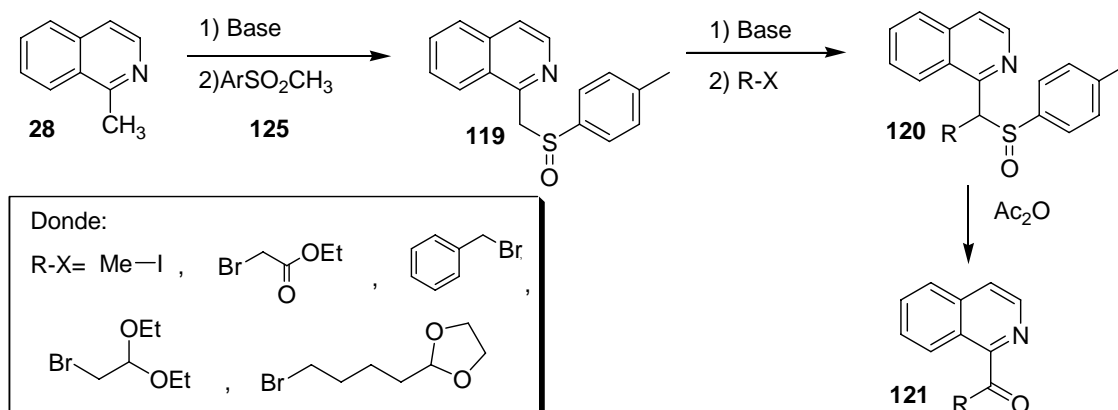
Para la preparación del sulfóxido **119**, se utilizaron dos bases diferentes. En el primer experimento (**a**, Esquema 36) se usó  $\text{LiHMDS}$  con resultados negativos y sólo se recuperó la 1-metilisoquinolina sin reaccionar. En el segundo experimento (**b**, Esquema 36), se usó  $\text{EtMgBr}$  como base y solamente se obtuvo el compuesto **130** con un rendimiento del 58%.



**Esquema 36.**

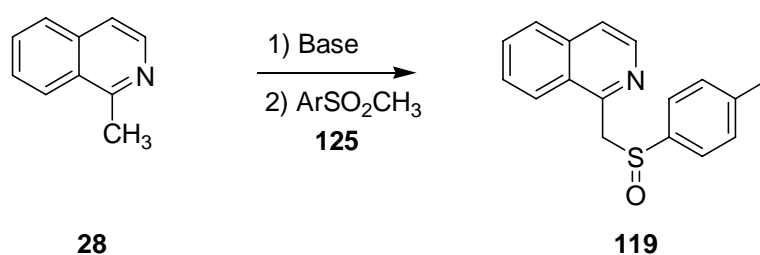
A pesar de que no era el producto deseado, con este experimento pudimos confirmar la posibilidad de que el *p*-toluenosulfonato de metilo podría reaccionar con diversos nucleófilos. Se realizaron otros experimentos modificando algunas condiciones de reacción, cambiando la base, la temperatura, y el uso de aditivos; sin embargo, ninguna de estas reacciones produjo el compuesto esperado **119**. En algunos casos sólo se lograban observar trazas del producto en una mezcla de reacción muy compleja de varios productos que no se pudieron identificar y en la mayoría de los experimentos se recuperaban las materias primas. Es muy probable que la transformación del sulfonato **125** en la sulfona **129** haya sido la causa por la que no se pudo obtener el sulfóxido **119** en estas primeras reacciones realizadas. Este problema se resolvió al utilizar el *p*-toluenosulfonato de metilo (**125**) recién preparado a partir *p*-toluenosulfonato de sodio (**127**) con clorformiato de metilo (**128**) y MeOH.

La ruta sintética propuesta inicialmente (Esquema 28) tuvo que ser modificada y en la nueva versión (Esquema 37) se tomaron en cuenta las observaciones derivadas de la obtención del *p*-toluenosulfonato de metilo.



**Esquema 37.**

El primer paso de la nueva estrategia de síntesis consistió en encontrar las condiciones óptimas para la síntesis del compuesto **119** y en la Tabla 1 se encuentran resumidos los experimentos realizados. En el experimento 1, se usó un pequeño exceso de base, y la temperatura inicial fue de  $-20^{\circ}\text{C}$ . Posteriormente se dejó que llegara a temperatura ambiente obteniéndose varios productos; además, la mezcla de reacción fue muy difícil de purificar por cromatografía en columna, por lo que se realizó la purificación por placa preparativa. Debido a que se obtuvieron varios productos y el compuesto **119** sólo se obtuvo en un rendimiento del 12%, se realizó otro experimento similar a  $0^{\circ}\text{C}$ , para ver si a esta temperatura se podía obtener el producto **119**, sin otros productos que hicieran difícil la separación del compuesto deseado. Sin embargo, se observaron casi los mismos resultados y el rendimiento, aunque se mejoró, no fue más del 15% (Experimento 2).



Exp.	Base (eq.)	disolvente	T( $^{\circ}\text{C}$ )	ArSO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> (eq.)	t (h)	% Rendimiento
1	<i>n</i> -BuLi (1.1)	THF	-20-t.a.	1.2	6	12
2	<i>n</i> -BuLi (1.1)	THF	0	1.5	3	15
3	<i>n</i> -BuLi (1.1)	THF	-10	1.5	3	34
4	<i>n</i> -BuLi (1.1)	Éter	-20	1.5	3	43
5	<i>n</i> -BuLi (1.1)	Éter	-20	2	3	37
6	<i>n</i> -BuLi (1.2)	Éter	-20	2	5	36
7	<i>n</i> -BuLi (1.1)	Éter	-20	1.2	3	44
8	LiHMDS (1.2)	Éter	-20	1.2	3	30
9	<i>n</i> -BuLi (1.2)	Éter/THF	-20	1.2	3	78
10	<i>n</i> -BuLi (1.3)	Éter/THF	-20	1.2	5	77

**Tabla 1. Obtención del sulfóxido 119.**

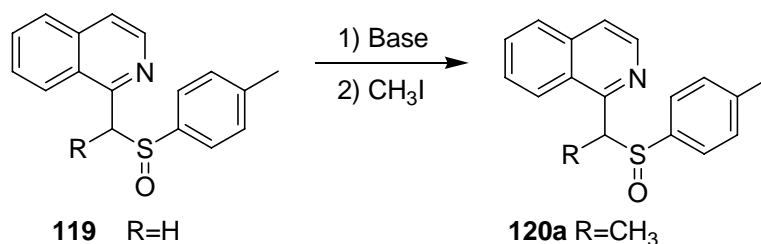
De igual forma, a  $-10^{\circ}\text{C}$ , el producto deseado se obtuvo con rendimiento bajo (34%, experimento 3); por ello decidimos realizar los siguientes experimentos a  $-20^{\circ}\text{C}$ , buscando mejorar la selectividad y para obtener una mezcla de reacción que se pudiera purificar más fácilmente.

En otros experimentos, se aumentó la cantidad usada del *p*-toluensulfinato de metilo de 1.5 a 2 equivalentes (Experimentos 5 y 6), y nuevamente el rendimiento se vio afectado; se obtuvieron bajos rendimientos. Por ello, como observamos que al aumentar la cantidad de **125** disminuye el rendimiento del producto deseado, decidimos usar 1.2 equivalentes del reactivo en los siguientes experimentos. También buscamos el disolvente y la base adecuada, así como el tiempo de reacción que debíamos emplear para obtener un mejor rendimiento.

Las mejores condiciones encontradas, consistieron en usar una mezcla de éter etílico anhidro y THF (1:1) como disolvente, n-BuLi como base con un ligero exceso, así como también un ligero exceso de *p*-toluensulfinato de metilo (**125**, 1.2 eq.) y manteniendo la temperatura a -20°C. Bajo estas últimas condiciones, se logró obtener el compuesto **119** con un rendimiento del 78%, el cual fue caracterizado completamente por métodos espectroscópicos. Se observó la señal del metilo del *p*-toluensulfóxido, una señal simple en 2.37 ppm, las señales de los protones del C- $\alpha$  al sulfóxido como dos dobles, uno en 4.57 y otro en 4.93 ppm.

### 3.2. Reacciones de alquilación.

La metilación de **119** fue la reacción seleccionada para investigar las condiciones óptimas para la alquilación. De esta manera, se logró obtener el producto deseado en un rendimiento de 84% cuando se utilizó NaH como base en DMF a temperatura ambiente y periodos de reacción largos. En la Tabla 2, podemos observar que los rendimientos son mejores con NaH que cuando se usó LiHMDS.

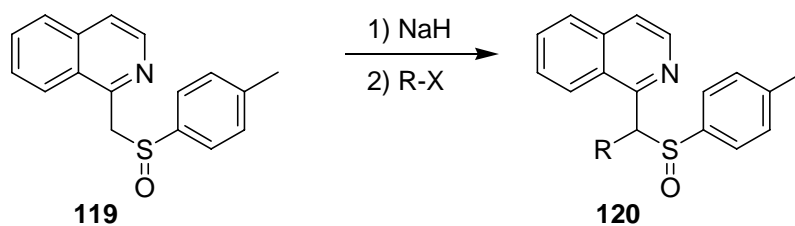


Exp.	Base (eq)	Disolvente	T (°C)	eq CH <sub>3</sub> I	t (h)	% Rend.
1	LiHMDS (1.1)	THF	0	1.1	5	23 (10/14)*
2	NaH (1.1)	DMF	t.a.	1.5	2	62 (22/40)*
3	NaH (1.1)	DMF	t.a.	2	16	53 (22/31)*
4	NaH (1.1)	DMF	t.a.	1.5	17	51
5	NaH (1.1)	DMF	t.a.	1.5	16	84
6	NaH (1.2)	DMF	t.a.	1.5	14	63

**Tabla 2. Reacción de alquilación con CH<sub>3</sub>I para obtener 126a.** \*Relación diastereomérica, productos aislados.

El producto de la reacción se obtuvo como una mezcla de diastereoisómeros, los cuales se observaron por cromatografía en capa fina y se lograron separar por cromatografía en columna, lo que nos permitió caracterizarlos individualmente. Las reacciones de alquilación con los otros halogenuros propuestos se realizaron usando las condiciones del experimento 5 de la Tabla 2 y los productos de alquilación obtenidos con los diferentes grupos propuestos en la ruta sintética se muestran en la Tabla 3. El compuesto **120b** no se logró obtener bajo estas condiciones, a pesar de modificar en diferentes experimentos la temperatura, el tiempo de reacción y la base. Por ejemplo, en un experimento se calentó la mezcla de reacción a 40°C por 4h, obteniéndose una mezcla compleja de productos y las señales del producto deseado no se observan en el espectro de RMN <sup>1</sup>H del crudo de la reacción. Para este compuesto, esperábamos observar un triplete alrededor de 1.3 ppm, así como un doblete cerca de 4 ppm, ambas señales correspondientes al grupo etilo del acetato; también un doblete alrededor de 3 ppm correspondiente a los protones del C-α al grupo carbonilo del acetato y una señal triplete arriba de 4.5 ppm correspondiente al protón del Cα al sulfóxido. En un último intento por obtener este producto de alquilación, se realizó la reacción con cloroacetato de etilo, pensando en que debido a que su reactividad es menor que la del bromo acetato de etilo, esto podría ayudar a evitar algunas reacciones secundarias. Sin embargo, también en este caso no se observa el compuesto por RMN <sup>1</sup>H.





Comp.	Base (eq)	Disolvente	T(°C)	R-X (eq)	t (h)	%Rend.
<b>126b</b>	NaH (1.1)	DMF	t.a.		18*	--
<b>126c</b>	NaH (1.1)	DMF	t.a.		5	65
<b>126d</b>	NaH (1.1)	DMF	t.a.		15	35
<b>126e</b>	NaH (1.1)	DMF	t.a.		15	29

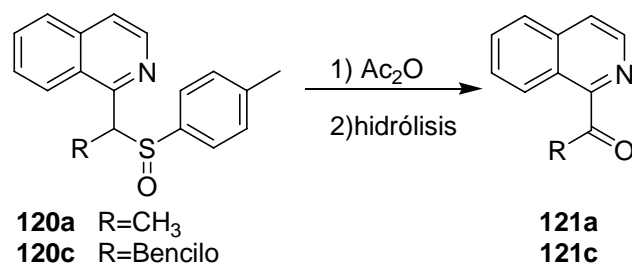
**Tabla 3. Reacciones de alquilación.** \*Este experimento también se realizó en 3h, 4h, 5h, 45h, 90h, en THF o éter etílico, con *n*-BuLi, a temperatura de 40°C, 0°C, -10°C. En todos los casos no se obtuvo el producto esperado.

Los compuestos **120c**, **120d** y **120e** se obtuvieron en rendimientos regulares (65%, 35% y 29% respectivamente). Se realizaron algunas modificaciones a estas alquilaciones con el propósito de optimizar los rendimientos, por ejemplo aumentando la temperatura; sin embargo, un aumento en la temperatura produce una mezcla de reacción compleja. En estos casos no se observa por cromatografía en capa fina la separación de los diastereoisómeros, no obstante, los espectros de RMN <sup>1</sup>H indican la presencia de diastereoisómeros. En los experimentos para obtener **120b-e**, se usaron 0.2 equivalentes de Bu<sub>4</sub>NI para intentar el intercambio del halógeno y que la reacción de sustitución se llevara a cabo con mayor facilidad.

El producto **120a** es un compuesto muy estable en comparación con los demás productos alquilados y es el único sólido; los demás son aceites que se descomponen relativamente rápido. Debido a ello, los experimentos para las reacciones de Pummerer se realizaron principalmente con **120a** y en algunos casos con **120c**.

### 3.3. Síntesis de 1-acilisoquinolinas 121.

Para intentar obtener los compuestos acilados **121a-e** mediante la reacción de Pummerer, se realizaron los experimentos descritos en la Tabla 4. El primer intento se llevó a cabo utilizando anhídrido acético a reflujo por 3h, transcurrido este tiempo, se intentó hidrolizar el supuesto intermediario vertiendo la mezcla de reacción sobre hielo con NaHCO<sub>3</sub>, obteniéndose una mezcla compleja de productos que se observaron por cromatografía en capa fina, pero en ninguna de las fracciones obtenidas por cromatografía en columna se observaron señales del compuesto acilado. Para estos compuestos esperábamos observar la desaparición de las señales de los protones del C- $\alpha$  al sulfóxido y también la desaparición de los protones aromáticos correspondientes al sistema *p*-sustituido. Se realizó otro experimento con anhídrido acético, pero la hidrólisis se efectuó con NaOH en MeOH y la reacción se dejó toda la noche (Experimento 2) Tampoco en este caso se observaron las señales esperadas al llevar a cabo el análisis del crudo de la reacción por RMN <sup>1</sup>H.



Exp.	Comp.	Disolvente	T(°C)	t(h)	Hidrólisis	Disolvente	T(°C)	t(h)	%Rend.
1	120a	Ac <sub>2</sub> O	140	3	hielo	agua	0-t.a.	17h	----
2	120a,c	Ac <sub>2</sub> O	140	3	NaOH	MeOH	t.a.	16	----
3	120a	MeOH	t.a.	24	HgCl <sub>2</sub> /HCl	MeOH	t.a.	16	MP
4	120a	TFAA/Py	t.a.	0.5	HgCl <sub>2</sub> /K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	MeOH	t.a.	24	MP
5	120a,c	CH <sub>3</sub> CN/TFAA	0	0.5	HgCl <sub>2</sub>	H <sub>2</sub> O	0	17	MP
6	120a	Ac <sub>2</sub> O	100	3	NH <sub>2</sub> OH HCl	HCO <sub>2</sub> H	100	15	Trazas
7	120a,c	TFAA	40	2	NH <sub>2</sub> OH HCl	CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	100	16	Trazas
8	120a,c	TFAA	40	3	HgCl <sub>2</sub>	MeOH/H <sub>2</sub> O	65	5	----
9	120a	TFAA	40	3	LiOH	MeOH	70	3	----
10	120a,c	TFAA	40	3	LiOH/HgCl <sub>2</sub>	MeOH	70	3	Trazas
11	120a	TFAA	40	3	LiOH/HgCl <sub>2</sub>	MeOH	70	3	----

**Tabla 4. Obtención de las 1-acilisoquinolinas.** MP = se recupera materia prima

En la literatura se encontraron diversas condiciones para efectuar la etapa de hidrólisis,<sup>59</sup> algunas utilizan HgCl<sub>2</sub> y carbonato de potasio en metanol a temperatura ambiente (Experimento 3). Sin embargo, la reacción no ocurre y sólo se recupera materia prima. Otra metodología reportada<sup>60</sup> y muy utilizada para efectuar reacciones de Pummerer es con TFAA (anhídrido trifluoroacético) a temperatura ambiente por 5 minutos, seguida de la adición de piridina y agitación por 20 minutos más y finalmente se adiciona el HgCl<sub>2</sub> y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en MeOH (Experimento 4) y se deja toda la noche. En este caso, también se observa únicamente la recuperación de la materia prima. Se hizo otro intento con TFAA en acetonitrilo como disolvente a 0°C seguido de la adición de una solución acuosa de HgCl<sub>2</sub>; condiciones también reportadas en la literatura,<sup>46</sup> y de igual forma sólo se obtiene materia prima. Estas mismas condiciones de reacción se usaron, pero a temperatura ambiente, y se obtuvieron tres compuestos, pero en ninguno se observan señales del compuesto acilado.

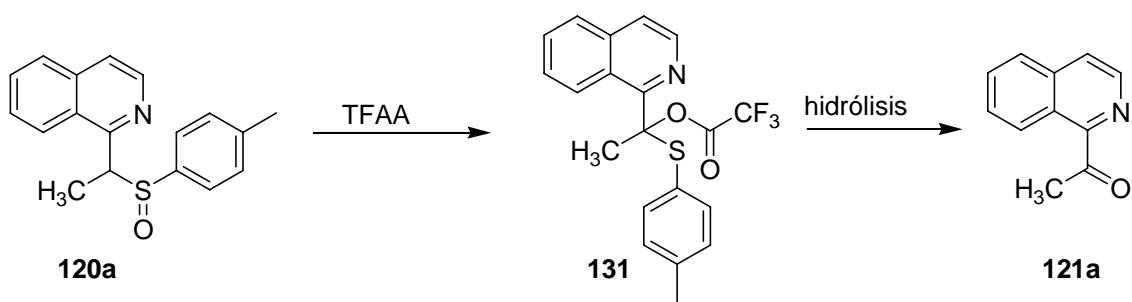
Basados en información obtenida en la literatura, también intentamos las condiciones en las que se utilizó anhídrido acético o anhídrido trifluoroacético a temperatura de reflujo. Después de eliminar el anhídrido, el residuo se disolvió en ácido fórmico,<sup>61</sup> se adicionó clorhidrato de hidroxilamina y se calentó la mezcla de reacción a 100°C. El objetivo de este experimento se basó en la sospecha de que el compuesto carbonílico sí se estaba formando, pero probablemente presentaba problemas de aislamiento, por lo que se intentó aislarlo en forma de oxima. En estas reacciones obtuvimos trazas del producto **121a** (Experimentos 6 y 7), pero al intentar repetir el Experimento 7, no se observó el producto deseado y sin embargo se logró aislar el intermediario de Pummerer **131** mostrado en el Esquema 38, como lo sugiere el espectro de RMN <sup>1</sup>H. No obstante, este intermediario es inestable y en poco tiempo se transforma en varios productos no identificados.

---

<sup>59</sup> Holmberg B., *Archiv Kemi, Mineral. Geol.*, 14A, No. 9, **1940**, [C.A., 35, **1941**,2129(7)].

<sup>60</sup> Hatch R. P., Shringarpure J. and Weinreb S. M., *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 4172.

<sup>61</sup> Guzmán A., Romero M. and Talamás F. X. Villena R., Greenhouse R. and Muchowski J. M., *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 2470.



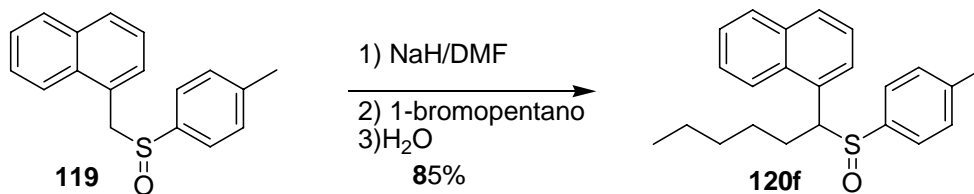
Esquema 38.

El resultado anterior fue considerado como una evidencia de que la reacción de Pummerer si se estaba llevando a cabo, sin embargo, durante el curso de la reacción o probablemente al realizar la hidrólisis, el intermediario **131** (Esquema 38) se transforma en varios productos desconocidos mediante un(os) proceso(s) aun no identificado(s), lo cual no permite el aislamiento de la 1-acilisoquinolina **121a**. Por este motivo, se exploraron otras formas para efectuar esta transformación así como variaciones para de llevar a cabo la hidrólisis.<sup>62</sup>

Las nuevas condiciones que se probaron incluyeron la obtención del intermediario de Pummerer con TFAA y la hidrólisis con  $\text{HgCl}_2$  en una mezcla de metanol-agua, debido a que el cloruro de mercurio no es soluble en disolventes orgánicos. Con esta mezcla se esperaba que la reacción se llevara a cabo y se pudiera hidrolizar el intermediario **131** de manera más eficiente (Experimento 8). Sin embargo, en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  no se logró observar el compuesto acilado. Se decidió cambiar de base en la etapa de la hidrólisis y para ello se utilizó  $\text{LiOH}$  en  $\text{MeOH}$  que se calentó a  $70^\circ\text{C}$  por 3h (Experimento 9); bajo estas condiciones sólo se observa una mezcla compleja de productos y no se observan por RMN  $^1\text{H}$  las señales características para el compuesto esperado. Otro experimento se realizó bajo las mismas condiciones del Experimento 9, pero ahora adicionando cloruro de mercurio (Experimento 10). En este experimento también se logró observar el compuesto acilado en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del crudo de reacción, pero lamentablemente la mezcla fue muy difícil de purificar tanto por cromatografía en columna como por cromatografía en capa fina. Finalmente, se realizó otro experimento a una menor temperatura ( $40^\circ\text{C}$ ) con resultados negativos (Experimento 11).

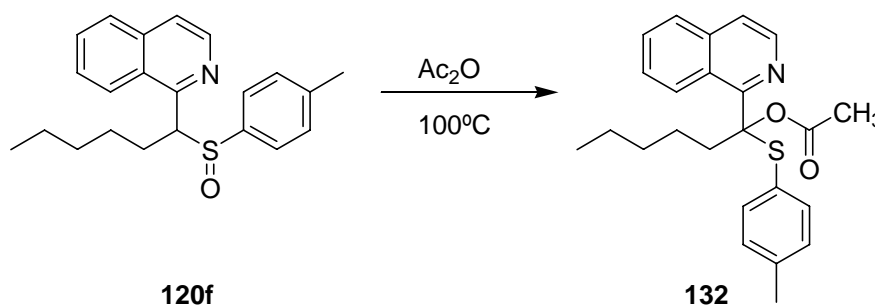
<sup>62</sup> a) De Lucchi O., *Organic Reactions*, **1991**, *40*, 157.

Por otra parte, se llevó a cabo la reacción de alquilación se **119** con 1-bromopentano (NaH/DMF) obteniendo un rendimiento del 85% para el compuesto **120f** (Esquema 39).



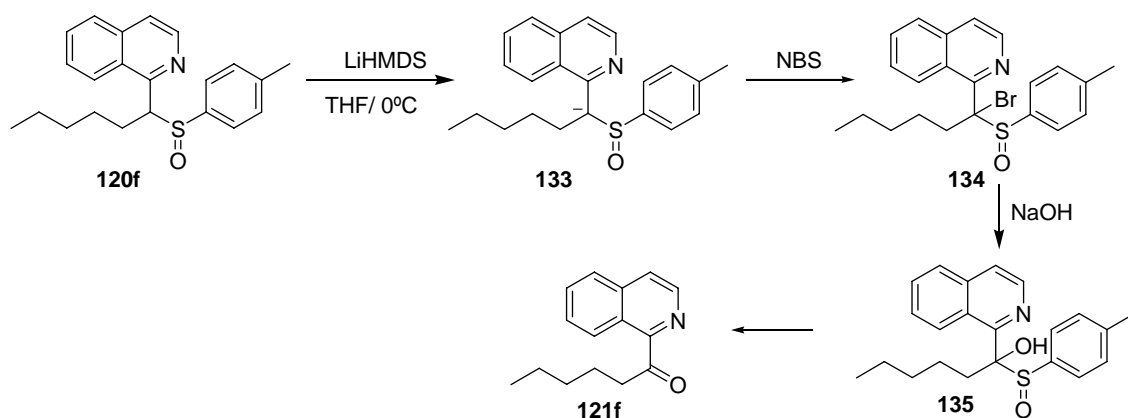
**Esquema 39.**

El compuesto **120f** fue seleccionado porque la acilisoquinolina que se obtendría a partir de él, ya había sido obtenida en nuestro grupo de trabajo por un procedimiento diferente y el razonamiento fue que sería más fácil monitorear el curso de la reacción de Pummerer de **120f** por CCF teniendo una referencia del producto que se estaba buscando. Se pudieron observar y separar también dos diastereoisómeros de la reacción de alquilación y una vez caracterizados, se llevaron a cabo experimentos bajo las condiciones de reacción antes mencionadas para los compuestos **120a** y **120c**. En ninguno de los casos logramos observar por RMN<sup>1</sup>H las señales características de este compuesto. El primer experimento se realizó con anhídrido trifluoroacético a 40°C y la hidrólisis se efectuó con clorhidrato de hidroxilamina en MeOH. El segundo experimento se hizo bajo las mismas condiciones, pero ahora con anhídrido acético. Finalmente, en el tercer experimento sólo se efectuó la reacción de Pummerer sin la etapa de hidrólisis, para intentar obtener el intermediario **132** mostrado en el Esquema 40.



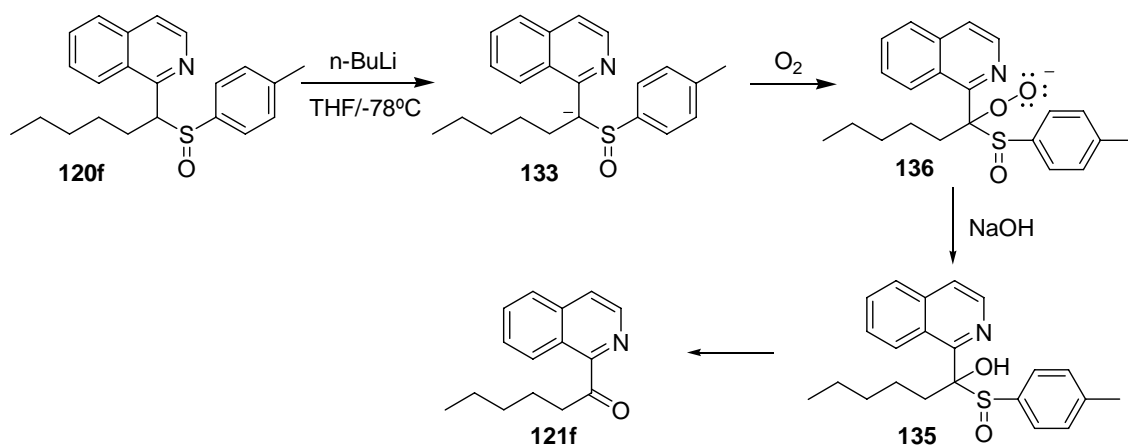
**Esquema 40.**

El intermediario **132** se pudo detectar el espectro de RMN  $^1\text{H}$  del crudo de reacción, sin embargo, no fue posible aislarlo ni hidrolizarlo, por lo que se diseñaron otros experimentos que permitieran obtener a la 1-acilisoquinolina correspondiente. Debido a que los intentos por obtener las acilisoquinolinas en cantidades significativas utilizando reacciones de Pummerer “convencionales” fueron infructuosos, pero con algunas evidencias de que la transformación deseada sí se lleva a cabo, solo que compitiendo con otros procesos fuera de nuestro control, se planteó la posibilidad de transformar el sulfóxido **120f** en algún derivado que presentara el mismo nivel de oxidación que el compuesto **132** en el átomo de carbono unido directamente al anillo heterocíclico. De ser posible su preparación, este intermediario pudiera ser hidrolizado de la misma manera que lo hace un acetal desenmascarando al grupo carbonilo. Para este propósito, se realizaron experimentos adicionales que consistieron en formar el carbanión del compuesto **120f** con LiHMDS a  $0^\circ\text{C}$  para hacerlo reaccionar posteriormente con alguna fuente de un heteroátomo como bromo u oxígeno. En el primer experimento, se adicionó un equivalente de NBS al anión de **121f**, seguido de la adición de hidróxido de sodio [2M] al crudo de reacción (después de evaporar el disolvente) para tratar de generar el intermediario **135** (Esquema 41), el cual nos conduciría al compuesto acilado después de la hidrólisis correspondiente.



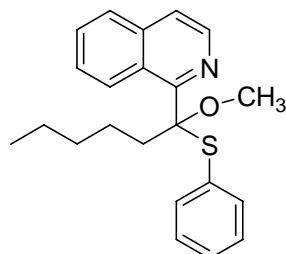
**Esquema 41.**

Desafortunadamente, no se observó la formación del producto **121f** en ninguna de las fracciones obtenidas de la columna cromatográfica. En otro experimento, se formó el anión de **120f** con n-BuLi a  $-78^\circ\text{C}$  y se burbujeó oxígeno para posteriormente adicionar NaOH [10M] con el objetivo de formar el intermediario clave **135** (Esquema 42). Desafortunadamente, tampoco se logró obtener el compuesto acilado **121f**.



**Esquema 42.**

En la literatura se encontraron condiciones de reacción para llevar a cabo una reacción tipo Pummerer, con  $I_2$  y  $MeOH$ <sup>63</sup> a temperatura de reflujo ( $60^\circ C$ ), por lo que se realizó la reacción bajo estas condiciones, utilizando el sulfóxido **126f** como materia prima. En este caso se aisló el compuesto **137**, del cual sólo se dispone de su espectro  $RMN^1H$  y al que le ha sido asignada la estructura mostrada en la Figura 9. El aislamiento de este producto abre nuevamente la posibilidad de poder obtener las acilisoquinolinas planteadas originalmente.



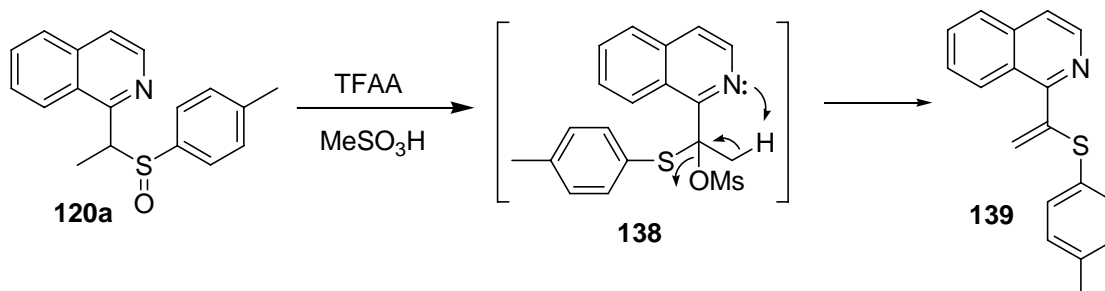
**137**

**Figura 9.**

En uno de los últimos intentos realizados para obtener uno de los productos objetivo, partiendo del sulfóxido disponible en mayor cantidad, la reacción de Pummerer se llevó a cabo con TFAA y  $MeSO_3H$ . En el espectro de  $RMN^1H$  no se observan las señales que corresponden al producto esperado, pero interesantemente, se observan dos señales en 5.30 ppm y 5.47 ppm respectivamente, lo cual indica que se formó el producto de eliminación **139** lo cual pudo haber sucedido a través del intermediario **138** (Esquema 43).

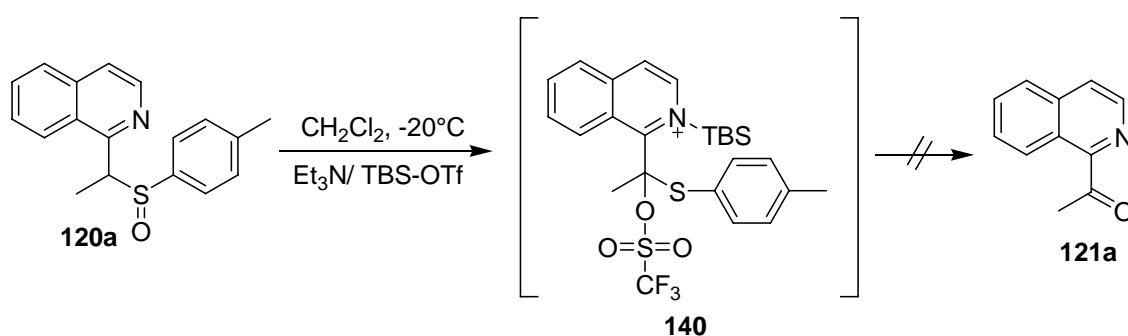
<sup>63</sup> Moore T.L., *J. Org. Chem.*, **1967**, 32, 2786.

El producto **139** fue caracterizado mediante espectroscopia de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , IR y EM (IE). En esta última técnica observamos el ión molecular en 277  $m/z$ .



**Esquema 43.**

Para tratar de evitar la formación del producto de eliminación, usamos TBS-OTf,<sup>64</sup> con el objetivo de formar un intermediario tal como **140** (Esquema 44) bloqueando el par de electrones del átomo de nitrógeno. Sin embargo, nuevamente se obtuvo el producto de eliminación debido a que el triflato es mejor grupo saliente que el sulfuro aromático.



**Esquema 44.**

Lejos de ser desalentadores, estos últimos resultados puede ser considerados como positivos, ya que en el producto de eliminación, el sulfuro de vinilo **139**, posee el nivel de oxidación adecuado para ser transformado en el grupo carbonilo correspondiente mediante una reacción de hidrólisis, en donde muy probablemente sea necesario el uso de una sal de  $\text{Hg}^{2+}$ . En caso de que esta reacción de hidrólisis funcione, se tendría que optimizar la formación del producto de eliminación con el compuesto modelo, para posteriormente usar este procedimiento con los otros sulfóxidos.

<sup>64</sup> Kaneko T., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 5490



### 3.4 Perspectivas del presente trabajo

Si bien no se lograron alcanzar los objetivos planteados originalmente, consideramos que este trabajo ha hecho algunas aportaciones como son la formación de los sulfóxidos y del sulfuro de vinilo resultado de la reacción de eliminación. Pensamos que existe una muy buena posibilidad de transformar este último producto en el compuesto carbonílico correspondiente, y que esta aportación a la química heterocíclica sería interesante, ya que hasta donde tenemos conocimiento, el único ejemplo reportado en la literatura en donde se llevan a cabo reacciones tipo Pummerer utilizando substratos heterocíclicos, es el reportado por Muchowski y colaboradores.<sup>61</sup> Este procedimiento para obtener 1-acilisoquinolinas bajo condiciones de reacción consideradas como suaves representaría una buena opción para la obtención de compuestos heterocíclicos más elaborados que contengan el núcleo de isoquinolina.

#### Trabajo a futuro

- i) Investigar la transformación del sulfuro de vinilo **139** en la acilisoquinolina correspondiente mediante una reacción de hidrólisis.
- ii) optimizar la reacción de eliminación para obtener el sulfuro de vinilo **139**
- iii) realizar la reacción de eliminación con los otros sulfóxidos.
- iv) llevar a cabo la hidrólisis de los productos de eliminación para producir las 1-acilisoquinolinas.
- v) caracterizar todos los intermediarios y productos obtenidos.

#### 4. CONCLUSIONES.

- Se llevó a cabo la síntesis de la 1-(*p*-tolilsulfinilmetil)isoquinolina **113** y se logró optimizar las condiciones de reacción para obtener buenos rendimientos de este compuesto.
- Se obtuvieron los productos de alquilación derivados de la 1-(*p*-tolilsulfinilmetil)isoquinolina **113** con cinco diferentes electrófilos y en dos casos se logró separar la mezcla de diastereoisómeros y su caracterización caracterizados.
- Si bien no se lograron obtener los compuestos 1-acilados mediante la reacción de Pummerer en cantidades significativas, si se obtuvieron compuestos con el mismo estado de oxidación de un grupo carbonilo.
- La metodología propuesta en este trabajo para la síntesis de 1-acilisoquinolinas podría llegar a ser una herramienta importante para la obtención de estos intermediarios sintéticos si se logran obtener las condiciones óptimas para la reacción de Pummerer o para la reacción de hidrólisis del sulfuro de vinilo obtenido.

## 5. PARTE EXPERIMENTAL.

### 5.1 Métodos generales.

Los disolventes utilizados se destilaron antes de usarse. Usando técnicas convencionales, la piridina, Et<sub>3</sub>N, DMSO y HMPA fueron destiladas sobre CaH<sub>2</sub>. Los disolventes anhidros se destilaron bajo atmósfera de argón de la siguiente manera: tetrahidrofurano (THF) sobre el cetilo de sodio de la benzofenona; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sobre CaH<sub>2</sub>; éter etílico, benceno y tolueno sobre sodio metálico. DMF anhidro marca Fluka se utilizó directamente del frasco. Todos los experimentos que involucraron compuestos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados en una estufa, provistos de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de argón. Los baños para reacciones a baja temperatura fueron: hielo-agua (0°C), hielo-NaCl (-20°C), CO<sub>2</sub>/CH<sub>3</sub>CN (-40°C) y CO<sub>2</sub>(s)/acetona (-78°C). Concentración se refiere a remover los volátiles en un evaporador rotatorio a la presión de una bomba de membrana marca Buchi.

Las cromatografías en capa fina preparativas se llevaron a cabo en placas de vidrio (20 x 20cm) recubiertas 0.25mm con sílica gel SIL G-50 UV<sub>254</sub>. Los compuestos fueron detectados por visualización bajo una lámpara de luz ultravioleta (254nm) o mediante inmersión de la placa en una solución de ácido fosfomolibdico, seguido de calentamiento. Las cromatografías en columna flash (CCF) se llevaron a cabo de acuerdo al procedimiento reportado por Leonard<sup>66</sup> utilizando sílica gel (230-400 mallas) de la marca Macherey Nagel. Todas las mezclas de disolventes usadas como eluyentes se reportan como soluciones v/v.

---

<sup>66</sup> Leonard J. and Procter G., "Advanced Practical Organic Chemistry", Second edition, Blackie Academic & Professional, Gran Bretaña, **1995**, 204.

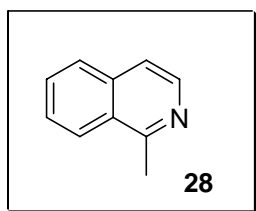
## 5.2. Datos espectroscópicos y equipos.

Los espectros de masas de baja resolución (EMBR) fueron obtenidos en un espectrómetro JEOL SMX-102a. La ionización por impacto electrónico (IE), se llevó a cabo a 70eV, la ionización química a 50eV en amoníaco como el gas reactivo y el bombardero atómico rápido (FAB) en modo de ión positivo en una matriz de alcohol nitrobenzílico. Los espectros de infrarrojo se obtuvieron en espectrómetro marca Perkin Elmer modelo 1605 utilizando KBr y sólo se reportan las bandas diagnóstico. Los espectros de resonancia nuclear magnética (RMN) se midieron en un equipo Varian Unity Inova 300 en soluciones de  $\text{CDCl}_3$  a 300MHz para  $^1\text{H}$  y 75MHz para  $^{13}\text{C}$ , utilizando TMS como referencia interna. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) fueron determinados asumiendo un comportamiento de primer orden. La multiplicidad está indicada por uno o más de los siguientes: s (simple), d (doble), t (triple), c (cuarteto), q (quinteto), m (múltiple). Las constantes de acoplamiento ( $J$ ) están expresadas en Hz. Las señales en RMN  $^1\text{H}$  fueron asignadas en base al desplazamiento químico, multiplicidad y consistencia con una serie de estructuras similares. Las señales en RMN  $^{13}\text{C}$  fueron asignadas en base al desplazamiento químico, y consistencia con una serie de estructuras similares.

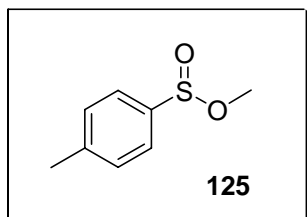
## 5.3. Materiales y reactivos

El dietilacetal del bromo acetaldehído, 1-bromopropano, bromovalerato de etilo, bromuro de bencilo, cloroformiato de metilo, hidruro de sodio, metilisoquinolina, *p*-toluensulfinato de sodio, TBS-OTf, yodometano y yoduro de tetrabutilamonio, fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich SA de CV y se usaron directamente, a menos que se indique otra cosa. El *n*-BuLi fue titulado previo a su uso, utilizando ácido difenilacético.

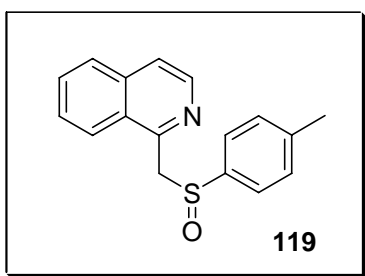
#### 5.4. Procedimientos experimentales y datos de caracterización.



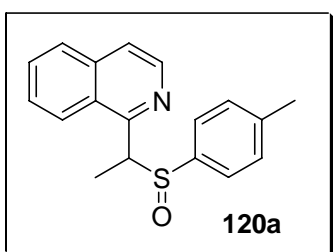
**1-Metilisoquinolina (28).** En un matraz bola se colocó hidruro de sodio (8.48 g, 0.44 moles) y se suspendió en DMSO anhidro (100mL) bajo atmósfera de argón a t.a., se adicionó una solución de isoquinolina (7.1mL, 0.06 moles) en DMSO (5mL), la mezcla de reacción se colocó en ultrasonido por 2h. Al término de este tiempo se adicionó agua y el producto se extrajo con hexano/AcOEt 1:1 (3 x 50mL). Se obtuvo un líquido ligeramente amarillo que se purificó por destilación a presión reducida en el Kugelrohr, se obtuvieron 7.094g de la 1-metilisoquinolina con un rendimiento del 84%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.97 (3H, s), 7.51 (1H, d, 6 Hz), 7.56 – 7.70 (2H, m), 7.78 (1H, d, 7.5 Hz), 8.10 (1H, d, 7.5 Hz), 8.38 (1H, d, 6 Hz).



**p-Toluensulfinato de metilo (125).** En un matraz se colocó p-toluensulfinato de sodio (1.942 g, 10mmol) y se adicionó al mismo tiempo cloroformiato de metilo (850 $\mu\text{L}$ , 11mmol) y MeOH (15mL), se agitó durante 1h. Se eliminó el exceso de MeOH *in vacuo* y el sólido resultante se disolvió en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10mL), se adicionó  $\text{H}_2\text{O}$  (20mL) y el producto se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentraron a sequedad *in vacuo*. Se obtuvieron 1.46 g de un líquido transparente con un rendimiento del 86%. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.43 (3H, s), 3.46 (3H, s), 7.34 (2H, d, 8 Hz), 7.58 (2H, d, 8 Hz). RMN  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 49.7 ( $\text{CH}_3$ ), 125.4 (C), 125.5 (CH), 129.9 (CH), 143.1 (C). IR  $\nu_{\text{max}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (pastilla de KBr), 2941, 1596, 1492 ( $\text{CH}_3$ ), 1914, 962, 813, (C-H aromáticos), 1132 (S=O).

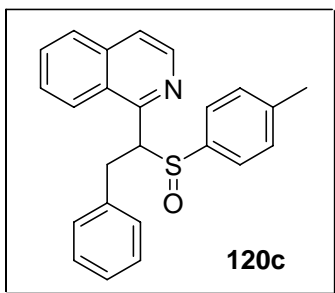


**1-(*p*-tolilsulfinilmetil)isoquinolina (119).** A un matraz bola de dos bocas que con una solución de 1-metilisoquinolina (670mg, 4.65mmol) disuelta en éter/THF (5mL, 1:1) fue adicionado lentamente n-BuLi (3.2mL, 5.58mmol) a una temperatura de -20°C y bajo atmósfera de argón. La mezcla resultante se agitó por 30 minutos y posteriormente se le adicionó una solución de *p*-toluensulfinato de metilo (**125**,<sup>58</sup> 0.950mg, 5.58mmol) disuelto en éter/THF (9mL, 1:1); la mezcla resultante se agitó por 3h a -20°C; transcurrido este tiempo se adicionó agua (20mL) y se lavó con una solución saturada de NaCl (20mL) y el producto se extrajo con hexano/AcOEt 1:1 (3 x 30mL). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentraron a sequedad *in vacuo*. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (sílica gel, hexano/AcOEt 1:1) que produjo 1.018g de **119** como un sólido blanco con un rendimiento del 78%, con p.f. 126-128°C (recrist. de hexano/AcOEt). RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.37 (3H, s), 4.57 (1H, d, 13 Hz), 4.93 (1H, d, 13 Hz), 7.22 (2H, d, 8 Hz), 7.42 (2H, dd, 7.5, 2 Hz), 7.59 (2H, td, 1.5, 7.5, 8.5 Hz), 7.69 (1H, td, 1.5, 8.8 Hz), 7.83 (1H, d, 8 Hz), 8.11 (1H, dd, 1.5, 8.5 Hz), 8.46 (1H, d, 6 Hz). RMN <sup>13</sup>C (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 21.6 (CH<sub>3</sub>), 64.0 (CH<sub>2</sub>), 121.1 (CH), 124.4 (CH), 125.6 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (C), 130.0 (CH), 130.5 (CH), 136.6 (C), 140.7 (C), 141.9 (CH), 142.3 (C), 151.7 (C). IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) (pastilla de KBr), 3438 (C=N), 1051 (S=O), 3050, 2922, 1582, 1557, 1492 (C-H aromáticos). EMBR (FAB<sup>+</sup>) m/z calculado para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NOS: 281.39; encontrada: (M+H) 282 (90%).



**1-[1-(*p*-tolilsulfinil)etil]isoquinolina (120a).** En un matraz bola de dos bocas se suspendió NaH (14mg, 0.47mmol) en DMF (2mL), se adicionó una solución de **121** (250mg, 0.91mmol) disuelto en DMF (2mL), la mezcla resultante se agitó por 30 minutos a t.a. bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se adicionó lentamente CH<sub>3</sub>I (85μL, 1.4mmol) y la agitación se continuó por 4h más. Se adicionó agua (10mL) y el producto se extrajo con hexano/AcOEt 1:1 (3 x 10mL), los extractos orgánicos fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentrados *in vacuo*.

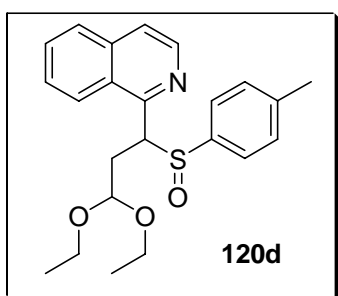
El material crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (sílica gel, hexano/AcOEt 1:1) para producir 95mg de **126a'** y 142mg de **126a''** (diastereoisómeros separados) con un rendimiento total de 62%. **126a''**: Sólido blanco cristalino p.f. 128-130 °C. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (3H, d, 7 Hz), 2.40 (3H, s), 5.15 (1H, q, 6.9, 13.8 Hz), 7.27 (4H, m), 7.67 (3H, m), 7.89 (1H, d, 7.5 Hz), 8.34 (1H, d, 9 Hz), 8.50 (1H, d, 6 Hz). RMN <sup>13</sup>C δ (ppm): 12.0 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 63.2 (CH<sub>2</sub>), 121.0 (CH), 124.9 (CH), 125.5 (CH), 125.8 (C), 125.9 (CH), 127.2 (C), 127.8 (CH), 128.0 (CH), 129.5 (CH), 129.6 (C), 130.5 (CH), 141.6 (C), 142.1 (C). **126a'**: Aceite ligeramente amarillo, RMN <sup>1</sup>H δ (ppm): 1.99 (3H, d, 7 Hz), 2.17 (3H, s), 4.81 (1H, q, 7, 14 Hz), 6.90 (2H, dd, 7, 1, 0.5 Hz), 7.12 (2H, dd, 6, 2 Hz), 7.40 (1H, td, 8, 2 Hz), 7.54 (1H, d, 5 Hz), 7.58 (1H, td, 8, 1 Hz), 7.73 (2H, dd, 3, 8 Hz), 8.53 (1H, d, 6 Hz). RMN <sup>13</sup>C δ (ppm): 15.3 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 65.3 (CH), 120.7 (CH), 124.2 (CH), 124.8 (CH), 127.5 (CH), 127.6 (C), 129.2 (CH), 130.2 (C), 136.4 (C), 141.5 (C), 141.7 (C). IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) (pastilla de KBr), 3437 (C=N), 1034 (S=O), 3053, 3018, 1622, 1558, 1906, 1804 (C-H aromáticos), 808 (C-S). EMBR (FAB<sup>+</sup>) m/z calculado para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NOS: 295.41; encontrada: (M+H) 296 (70%), (M<sup>+</sup>-139) 157 (100%), (M<sup>+</sup>-140) 156 (85%).



**1-[2-fenil-1-(p-tolilsulfinil)etil]isoquinolina (126c)**. En un matraz bola de dos bocas, se suspendió NaH (16mg, 0.53mmol) en DMF (2mL), se adicionó una solución de **121** (135mg, 0.48mmol) disuelto en DMF (3mL) y la mezcla resultante se agitó por 30 minutos a t.a. bajo atmósfera de argón. Transcurrido este tiempo, se adicionó

lentamente bromuro de bencilo (63μL, 0.53mmol) y Bu<sub>4</sub>NI (36mg, 0.1mmol) y la agitación se continuó por 5h más. Se adicionó agua (20mL) y el producto se extrajo con hexano/AcOEt 1:1 (3 x 20mL), los extractos orgánicos fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentrados *in vacuo*. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (sílica gel, hexano/AcOEt 1:1) para producir 116mg de **126c** (mezcla de diastereoisómeros) con un rendimiento de 65%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.97 (3H, s), 3.87 (2H, d, 7 Hz), 4.81 (1H, t, 7, 7 Hz), 6.69 (2H, d, 8 Hz), 6.91 (6H, m), 7.03 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.33 (2H, m), 7.48 (1H, dd, 6, 15 Hz), 8.49 (1H, d, 6 Hz). RMN <sup>13</sup>C δ (ppm): 21.2 (CH<sub>3</sub>), 36.3 (CH<sub>2</sub>) 72.3 (CH), 120.6 (CH), 123.8 (CH), 124.6

(CH), 125.7 (C), 126.4 (CH), 127.0 (CH), 127.2 (C), 128.3 (CH), 128.5 (C), 129.1 (CH), 129.2 (CH), 129.3 (C), 129.4 (C), 129.7 (CH), 141.7 (CH), 142.0 (CH), 154.8 (C). IR  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (pastilla de KBr), 3341 (C=N), 1265 (S=O), 2925, 2853, 1704 (C-H aromáticos), 804 (C-S). EMBR (FAB<sup>+</sup>) m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>NOS: 371.51; encontrada: (M+H) 372 (30%), (M<sup>+</sup>-140) 232 (100%).

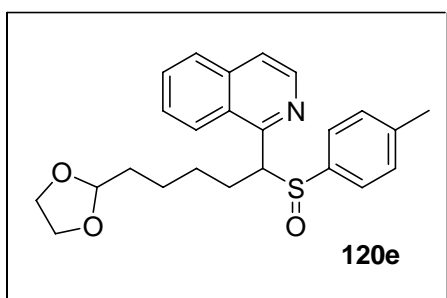


**1-[3,3-dietoxi-1-(*p*-tolilsulfinil)propil]isoquinolina (120d).**

Este compuesto se obtuvo por medio de la metodología descrita para el compuesto **126c**, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (sílica gel, hexano/AcOEt 6:4). Se obtuvieron 50mg de **120d** (mezcla de diastereoisómeros), con un rendimiento del 35%. RMN <sup>1</sup>H

(300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.99 (6H, m), 2.11 (3H, s), 2.91 (2H, t, 6.3 Hz), 3.45 (4H, m), 4.34 (1H, t, 5.8 Hz), 4.90 (1H, t, 7.2 Hz), 6.82 (2H, d, 7.8 Hz), 7.01 (2H, d, 8.1 Hz), 7.21 (1H, dd, 7.9 Hz), 7.35 (1H, t, 7.8 Hz), 7.61 (3H, m), 8.50 (1H, d, 5.7 Hz). RMN <sup>13</sup>C  $\delta$  (ppm): 15.2 (CH<sub>3</sub>), 21.3 (CH<sub>3</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>) 61.2 (CH), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 100.7 (CH), 120.5 (CH), 124.6 (CH), 124.7 (CH), 127.1 (CH), 127.3 (CH).127.5 (C), 129.1 (CH), 130.0 (CH), 130.3 (C), 136.2 (C), 141.5 (C), 141.8 (CH), 142.2 (C). IR  $\nu_{\max}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) (pastilla de KBr), 3434 (C=N), 1050 (S=O), 3052, 2973, 2927, 1558 (C-H aromáticos), 810 (C-S), 1387 (C-H alifáticos), 746 (C-C alifáticos).

**1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-1-(*p*-tolilsulfinil)pentil]isoquinolina (120e).**

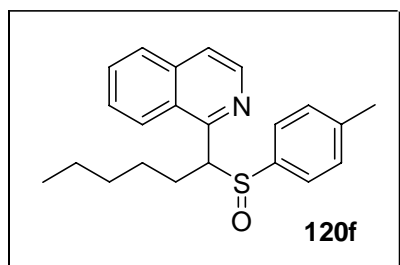


se obtuvo por medio de la metodología descrita para el compuesto **126c**, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (sílica gel, hexano/AcOEt 1:1). Se obtuvieron 84mg de **120e** (mezcla de diastereoisómeros), con un rendimiento del 29%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.16 (4H, t, 7.2 Hz), 1.63 (2H, q,

3, 4, 7.5 Hz), 2.10 (3H, s), 2.20 (2H, m), 4.06 (5H, m), 4.69 (1H, dd, 4.5, 10 Hz), 6.80

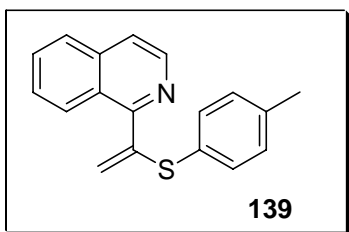


(2H, d, 7.8 Hz), 6.98 (2H, d, 8.1 Hz), 7.34 (1H, td, 1.2, 6.9, 7.6 Hz), 7.52 (1H, d, 5.1 Hz), 7.59 (2H, m), 7.70 (1H, td, 1.2, 3.6, 7.5 Hz), 8.52 (1H, t, 5.2 Hz). RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 14.4 (CH<sub>2</sub>), 21.2 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH), 60.6 (CH), 115.7 (CH), 120.5 (CH), 124.1 (CH), 124.6 (CH), 125.7 (CH), 127.3 (CH), 128.6 (C), 129.1 (CH), 129.5 (CH), 130.3 (C), 136.2 (C), 139.1 (C), 141.9 (CH), 155.3 (C). IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) (pastilla de KBr), 3440 (C=N), 1045 (S=O), 3052, 1622, 1557 (C-H aromáticos), 811 (C-S), 2932, 2864 (C-H alifáticos), 811 (C-C alifáticos). EMBR (FAB<sup>+</sup>) m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: 409.55; encontrada: (M+H) 410 (40%), (M<sup>+</sup>-139) 271 (100%), (M<sup>+</sup>-140) 270 (80%), (M<sup>+</sup>-254) 156 (60%).



**1-[1-(*p*-tolilsulfinil)hexil]isoquinolina (126f)**. Este compuesto se obtuvo por medio de la metodología descrita para el compuesto **126c**, el crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (sílica gel, hexano/AcOEt 1:1). Se obtuvieron 10mg de **126f''** y

55mg de **126f'** (diastereoisómeros separados), con un rendimiento total del 85%. **126f'** Sólido blanco cristalino p.f. 100-102°C. RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 0.76 (3H, t, 7, 15.9 Hz), 1.23 (6H, m), 2.10 (3H, s), 2.62 (2H, q, 5.4, 5.4, 9.3 Hz), 4.71 (1H, dd, 5.4, 9.3 Hz), 6.81 (2H, d, 8.1 Hz), 6.99 (2H, d, 8.1 Hz), 7.35 (2H, t, 7.1, 7.8 Hz), 7.53 (1H, d, 5.4 Hz), 7.55 (1H, d, 6.4 Hz), 7.63 (1H, d, 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, 5.7 Hz). RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 14.0 (CH<sub>3</sub>), 21.2 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 31.8 (CH<sub>2</sub>), 70.8 (CH), 120.4 (CH), 124.0 (CH), 124.5 (CH), 127.3 (CH), 127.4 (CH), 128.5 (C), 129.0 (CH), 129.9 (CH), 136.1 (C), 139.2 (C), 141.3 (C), 141.8 (CH), 155.6 (C). **126a''** aceite ligeramente amarillo, RMN  $^1\text{H}$   $\delta$  (ppm): 0.74 (3H, q, 3.3, 3.5 Hz), 1.15 (6H, m), 1.96 (1H, m), 2.20 (1H, m), 2.37 (3H, s), 4.99 (1H, dt, 3.3, 10.5 Hz), 7.20 (2H, dd, 2.3, 8.3 Hz), 7.24 (2H, dd, 2.7, 8.1 Hz), 7.61 (1H, m), 7.66 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.73 (2H, dd, 3, 8 Hz), 7.84 (1H, d, 7.8 Hz), 8.25 (1H, d, 8.7 Hz), 8.54 (1H, dd, 3, 5.6 Hz). RMN  $^{13}\text{C}$   $\delta$  (ppm): 9.32 (CH<sub>3</sub>), 16.9 (CH<sub>2</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 63.2 (CH), 116.0 (CH), 120.1 (CH), 121.0 (CH), 123.0 (CH), 123.1 (CH), 124.4 (C), 124.8 (CH), 125.6 (CH), 131.8 (C), 133.6 (C), 137.3 (CH), 149.6 (C). IR  $\nu_{\text{max}}$  (cm<sup>-1</sup>) (pastilla de KBr), 3453 (C=N), 1044 (S=O), 3052, 1912, 1622, (C-H aromáticos), 810 (C-S) 2926, 2858, 1455, 1388 (C-H alifáticos), 746, 506 (C-C alifáticos).



**1-[1-(*p*-toliltio)vinil]isoquinolina (134).** En un matraz bola se colocó el compuesto **126a** (142mg, 0.48mmol) y se disolvió en 5mL de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro bajo atmósfera de argón a -20°C, se deja 20 minutos; se adicionó Et<sub>3</sub>N (128μL, 0.96mmol) y TBDS-OTf (220μL, 0.96mmol). La reacción se siguió por cromatografía en capa fina, al observar que la materia prima se consumió completamente después de 3h se adicionó agua. Se efectuó una extracción con una mezcla de hex/AcOEt 1:1 (3 x 20mL), los extractos orgánicos fueron secados sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y concentrados *in vacuo*. El material crudo fue purificado por cromatografía en columna flash (sílica gel, hexano/AcOEt 9:1). Se obtuvieron 84mg de **134**, con un rendimiento del 29%. RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.34 (3H, s), 5.30 (1H, s), 5.47 (1H, s), 7.17 (2H, d, 8.1 Hz), 7.50 (2H, dd, 1.6, 6.5 Hz), 7.59 (1H, dd, 1.5, 10.5 Hz), 7.63 (1H, dd, 1.2, 6.9 Hz), 7.68 (1H, dd, 1.2, 6.9 Hz), 7.80 (1H, d, 7.8 Hz), 8.42 (1H, dd, 0.9, 8.4 Hz), 8.53 (1H, d, 5.7 Hz). RMN <sup>13</sup>C δ (ppm): 21.4 (CH<sub>3</sub>), 115.0 (CH<sub>2</sub>) 120.8 (CH), 126.6 (C), 127.1 (CH), 127.4 (CH), 128.1 (C).130.3 (CH), 130.4 (C), 135.3 (CH), 136.9 (CH), 139.2 (C), 142.0 (CH), 144.9 (C). IR ν<sub>max</sub> (cm<sup>-1</sup>) (pastilla de KBr), 3440 (C=N), 1045 (S=O), 3052, 1622, 1557 (C-H aromáticos), 811 (C-S), 2932, 2864 (C-H alifáticos), 811 (C-C alifáticos). HRMS (FAB<sup>+</sup>) m/z calculado para C<sub>24</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>S: 409.55 (M+H); encontrada: 410 (40%), (M<sup>+</sup>-139) 271 (100%), (M<sup>+</sup>-140) 270 (80%), (M<sup>+</sup>-254) 156 (60%).