



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

72/001  
K Negro

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

**SÍNTESIS DE 1-ACILISOQUINOLINAS**

**INFORME DE TRABAJO  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE**

**MAESTRO EN CIENCIAS**

**PRESENTA**

**Q.F.B. JOSE EDUARDO SÁNCHEZ LARIOS**



QUÍMICA  
D.E.P.G.



Posgrado  
**Ciencias Químicas**

**TUTOR: DR. ALFREDO VÁZQUEZ MARTÍNEZ  
AÑO: 2006**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

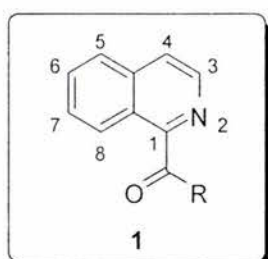
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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.

## 1. INTRODUCCIÓN

La isoquinolina es un compuesto heterocíclico resultante de la fusión de un anillo de piridina y uno bencénico. El núcleo de la isoquinolina se encuentra presente en un amplio grupo de moléculas con actividad biológica tales como agentes citotóxicos o aquellos con propiedades antimicrobianas.<sup>1</sup> Debido a su abundancia en productos de origen natural, es conveniente disponer de métodos sintéticos para funcionalizar el anillo heterocíclico de la isoquinolina y usarlos como herramientas para la construcción de estructuras más elaboradas.



**Figura 1**

En el presente trabajo se presenta un procedimiento práctico para la preparación de 1-acilisoquinolinas (**1**, Figura 1) el cual se basa en la adición de aniones derivados de  $\alpha$ -aminonitrilos sobre 1-cloroisoquinolina seguido de una hidrólisis.

La preparación de los diversos  $\alpha$ -aminonitrilos fue realizada empleando dos técnicas diferentes obteniendo rendimientos de regulares a buenos. El siguiente paso consistió en la adición de los carbaniones derivados de los  $\alpha$ -aminonitrilos sobre la 1-cloroisoquinolina empleando cloruro de indio (III) como catalizador obteniendo rendimientos de regulares a buenos.

Finalmente, en los productos de adición se llevó a cabo la hidrólisis del aminonitrilo obteniendo las acilisoquinolinas esperadas con buenos rendimientos.

## 2. ANTECEDENTES

Un compuesto heterocíclico es aquel que posee una estructura cíclica en la cual al menos uno de sus átomos es diferente al átomo de carbono. Este átomo es también llamado heteroátomo y dentro de este grupo de heteroátomos podemos encontrar átomos como el oxígeno, nitrógeno, azufre y selenio, entre otros.

<sup>1</sup> Wenhua, C., Kinuko, I. *Phytochemistry*. **2006**, 67, 70-79.

## 2.1 LA ISOQUINOLINA Y SUS APLICACIONES BIOLÓGICAS

La isoquinolina (**2**, Figura 2), también llamada 3,4-benzopiridina, benzo[c]piridina o 2-azanaftaleno, es un compuesto heterocíclico cuya estructura, en su forma reducida (tetrahydroisoquinolina), se presenta con frecuencia en productos de origen natural.<sup>2</sup> La estructura bicíclica **2** fue propuesta tomando como base su reacción de oxidación que produce una mezcla de ácidos ftálico y piridin-3,4-dicarboxílico, y fue confirmada posteriormente por síntesis. Las tetrahydroisoquinolinas<sup>3</sup> forman parte de un grupo de potentes agentes citotóxicos que poseen un amplio rango de actividades como antitumorales y antimicrobianos, además de otras propiedades biológicas. Como ejemplos de algunas de estas tetrahydroisoquinolinas se pueden mencionar a la saframicina A aislada de *Streptomyces lavendulae*,<sup>5</sup> la bioxalomicina  $\alpha_2$  (**5**)<sup>4</sup> y la quinocarcina.<sup>5</sup> Otros ejemplos de compuestos que contienen a la isoquinolina incluyen al alcaloide papaverina (**3**), al amebicida emetina (**4**) aislado de *Streptomyces viridostaticus* Subs. '*litoralis*' y cuya actividad contra *Staphylococcus aureus* lo ha convertido, junto con otros compuestos estructuralmente relacionados, en valiosos objetivos en síntesis orgánica.

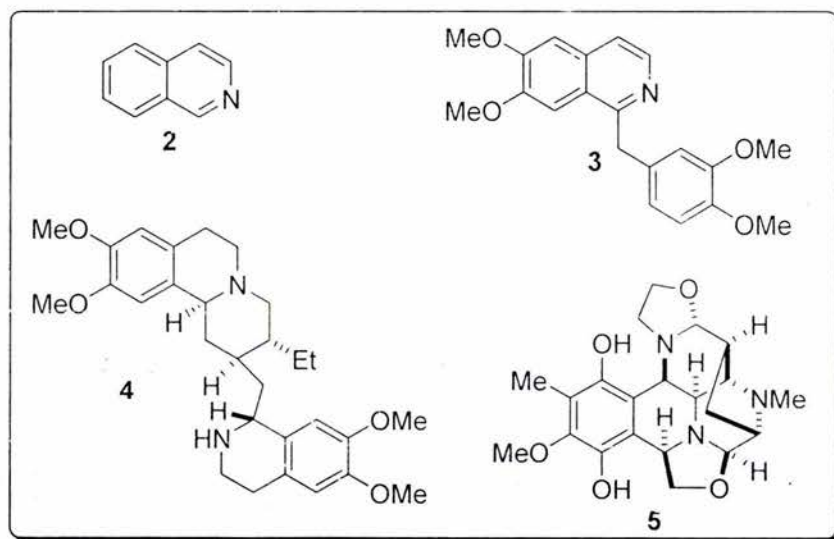


Figura 2

<sup>2</sup> Maske, R.H.F. *The alkaloids Chemistry and Biology*, Academic Press, U.S.A., 1960.

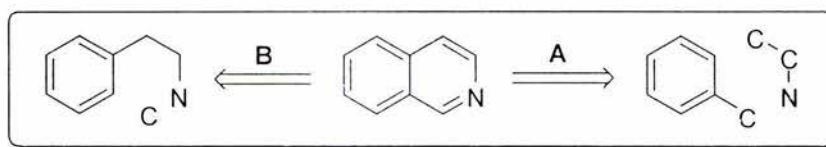
<sup>3</sup> Scott, J.D.; Williams, R.M., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1669-1730.

<sup>4</sup> Bernan, V.S.; Montenegro, D.A.; Korshalla, J.D.; Maiese, W.M.; Steiberg, D.A.; Greenstein, M., *J. Antibiot.* **1994**, 47, 1417-1424.

## 2.2 SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS

Conceptualmente, pueden existir varias posibilidades para construir el sistema de isoquinolina, sin embargo, desde el punto de vista práctico es más conveniente partir de precursores en los cuales el anillo carbocíclico ya se encuentre formado y construir a partir de éste el anillo heterocíclico. En el Esquema 1 se representan dos de las estrategias más utilizadas para la síntesis de isoquinolinas.

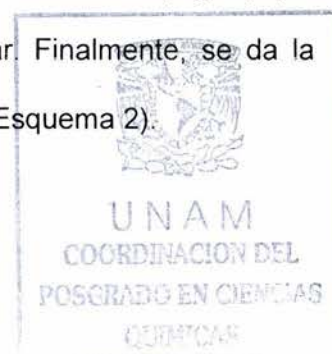
Como ejemplo de la primera estrategia **A** (Esquema 1) se encuentra la síntesis de Pomeranz-Fritsch, la cual se basa en hacer reaccionar un aril-aldehído y un aminoacetal. Como ejemplo de la estrategia **B** (Esquema 1) tenemos la síntesis de Bischler-Napieralski que consiste en hacer reaccionar una ariletilamina y un halogenuro de ácido carboxílico.



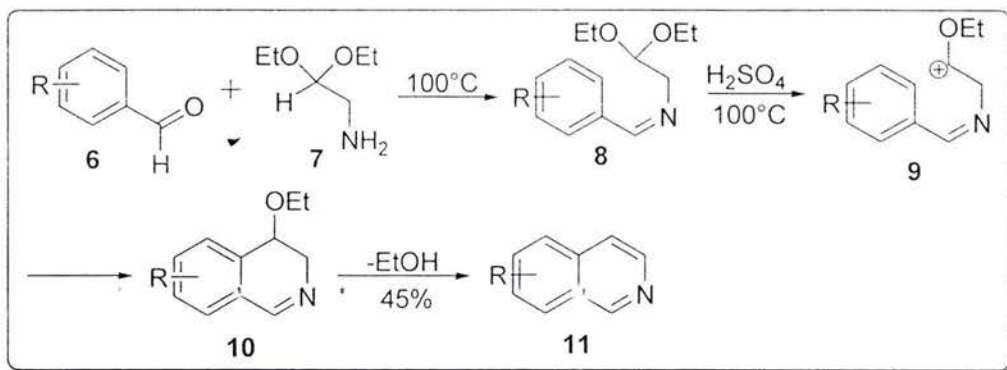
Esquema 1

### 2.2.1 SÍNTESIS DE POMERANZ-FRITSCH<sup>5</sup>

La síntesis se lleva a cabo normalmente en dos pasos; primero un aril-aldehído **6** es condensado con un aminoacetal **7** para formar una aril aldimina **8**, esta etapa de la reacción se lleva a cabo en condiciones suaves y procede con un alto rendimiento. En la segunda etapa la aldimina **8** es ciclada con ácido fuerte en la que inicialmente el ácido protona a un grupo etoxi, provocando la eliminación de etanol y la producción de las especies electrofílicas (e.g. **9**) que pueden atacar el anillo aromático mediante un proceso intramolecular. Finalmente, se da la eliminación de una segunda molécula de etanol finalizando el proceso (Esquema 2).



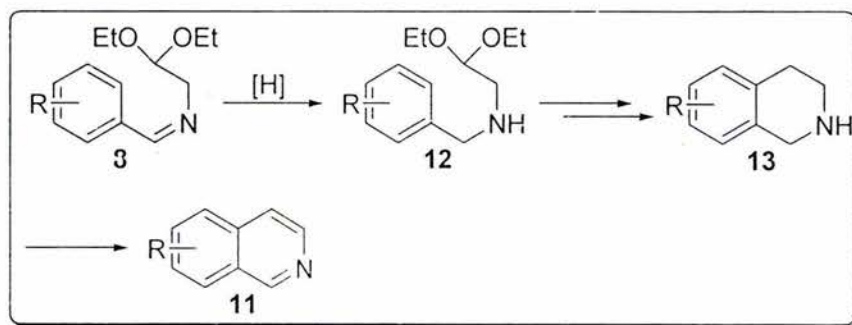
<sup>5</sup> Gensler, J. Walter, *Org. React.*, **1951**, 6, 191.



Esquema 2

Un inconveniente de este procedimiento es la susceptibilidad de la imina **8** de experimentar hidrólisis al aldehído de partida bajo las condiciones utilizadas por lo que disminuye el rendimiento de la reacción.

Para evitar este problema, se ha desarrollado una variante que consiste en reducir las iminas **8** a las aminas **12** correspondientes seguido de la ciclación para formar una 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina **13** la cual, si se requiere, puede ser oxidada a la isoquinolina **11** (Esquema 3).



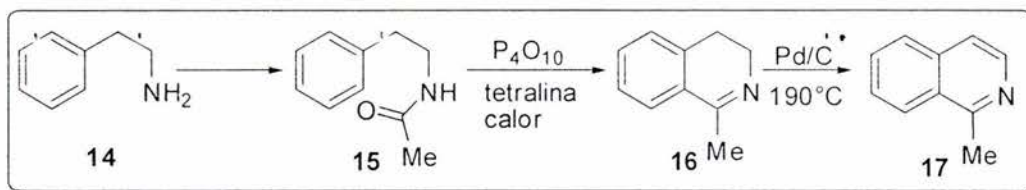
Esquema 3

## 2.2.2 SÍNTESIS DE BISCHLER-NAPIERALSKI <sup>6</sup>

La síntesis de Bischler-Napieralski es el proceso clásico en el que una feniletilamina (e.g. **14**) reacciona con un cloruro de ácido carboxílico o anhídrido para formar la amida **15**, la cual puede ser ciclada para producir la 3,4-dihidroisoquinolina **16** mediante la pérdida de agua.

<sup>6</sup> Whaley, M. Wilson, Govindanchari, R. Tuticorin, *Org. React.* **1951**, 6, 74.

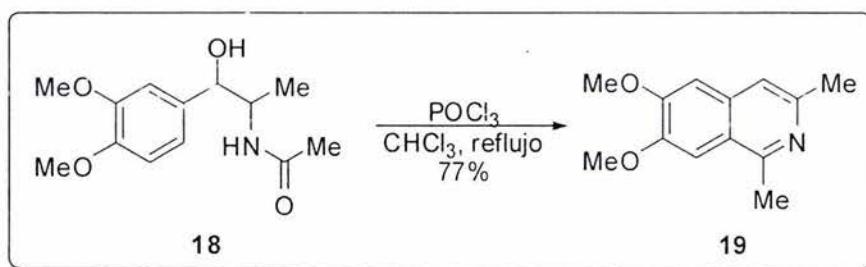
Este último compuesto puede ser fácilmente oxidado a una isoquinolina **17** utilizando diferentes reactivos como por ejemplo paladio sobre carbón, azufre o disulfuro de difenilo. Los agentes más comunes de ciclación son el pentóxido de fósforo ( $P_4O_{10}$ ), oxiclorigo de fósforo ( $POCl_3$ ) y pentaclorigo de fósforo ( $PCl_5$ ) (Esquema 4).



Esquema 4

### 2.2.3 MODIFICACIÓN DE PICTET-GAMS

Conduciendo la secuencia anterior de reacciones con un precursor potencial de una ariletilamina insaturada, puede ser obtenida directamente la isoquinolina **19**. De esta manera, la amida de una  $\beta$ -metoxi- o una  $\beta$ -hidroxi- $\beta$ -ariletilamina **18** es calentada con un catalizador para efectuar la ciclación (Esquema 5).



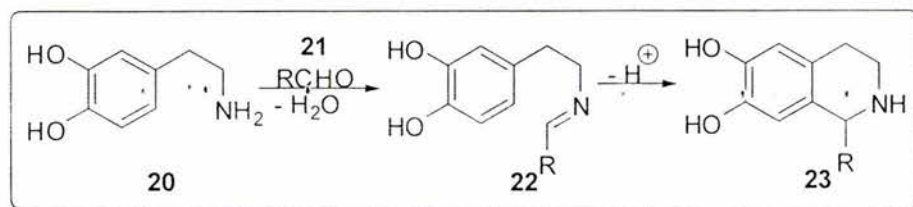
Esquema 5

### 2.2.4 SÍNTESIS DE PICTET-SPENGLER <sup>7</sup>

Esta síntesis es ampliamente utilizada para la preparación de 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas, partiendo de una  $\beta$ -feniletilamina **20** y un aldehído **21** (Esquema 6). El intermediario de la reacción es la imina **22**, la cuál esta provista de un anillo aromático el cuál contiene grupos electrodonadores. Frecuentemente, el anillo se cierra bajo condiciones suaves

<sup>7</sup> Whaley, M. Wilson, Govindanchari, R. Tuticorin, *Org. React.* **1951**, 6, 151.

de reacción y de hecho la ciclación puede ocurrir bajo condiciones fisiológicas (pH 5.5 y 35-37°C) ya que en la naturaleza este es un paso importante en la biosíntesis de muchos alcaloides con el núcleo de la tetrahidroisoquinolina.<sup>8</sup>



Esquema 6

### 2.3 REACTIVIDAD DE LA ISOQUINOLINA

Las reacciones de la isoquinolina, sugieren que las estructuras con dobles enlaces para 2 y en cierta posición, 2c y 2e (Esquema 7) son los contribuyentes mayoritarios al híbrido de resonancia. De las dos estructuras con cargas proximales que se muestran, 2c debería ser más importante<sup>9</sup>, ya que coincide con los resultados de los cálculos de densidad electrónica "π" en el anillo realizados por varios métodos que muestran que la posición C-1 es la más electrodeficiente en la molécula (Figura 3).<sup>10</sup>

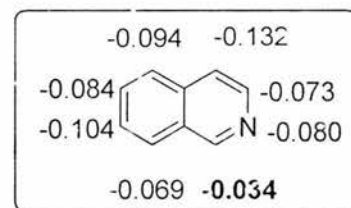
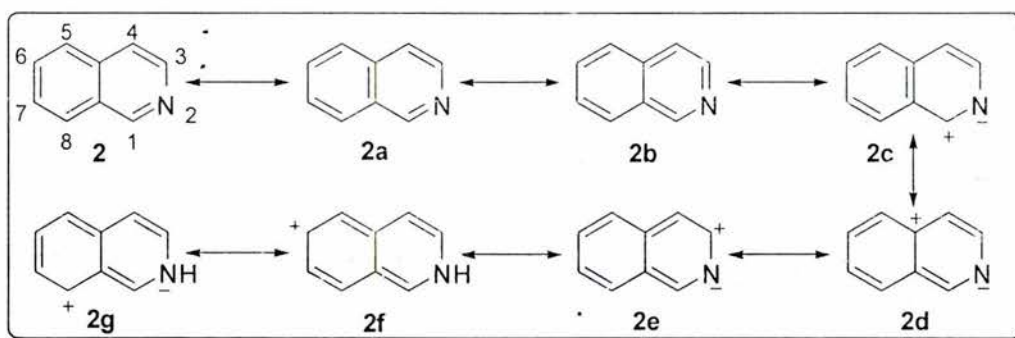


Figura 3



Esquema 7

<sup>8</sup> Sainsbury, M., *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience, USA, 2002.

<sup>9</sup> Acheson, R.M. *Química Heterocíclica*, Publicaciones Cultural S.A., México, 1981.

<sup>10</sup> Cálculos realizados empleando el Software "HyperChem 7.5" for Windows, Molecular Modeling System. Datos comparados con Black, P.J., and et al. *Aust. J. Chem.* 1967, 20, 1305

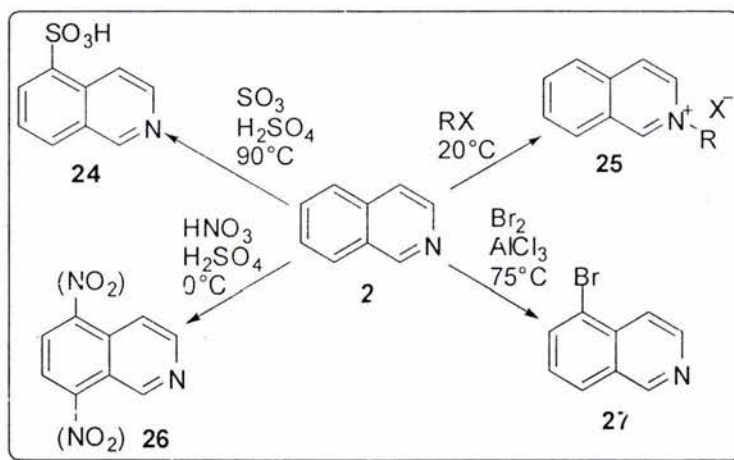


Para explicar algunas otras reacciones de la isoquinolina, es necesario incluir contribuciones menores al híbrido de resonancia de estructuras como **2f**.

### 2.3.1 REACCIONES CON ELECTRÓFILOS

Si se considera a la isoquinolina como una combinación de un anillo de benceno y uno de piridina, se puede anticipar que este sistema podrá experimentar sustituciones electrofílicas en el anillo carbocíclico y principalmente sustituciones nucleofílicas en el anillo heterocíclico.

Los cálculos de localización de la energía<sup>11</sup> para el catión isoquinolinio, sugieren que el ataque electrofílico se realiza preferentemente en la posición C-5 y luego en C-8 (Esquema 8).<sup>12</sup>



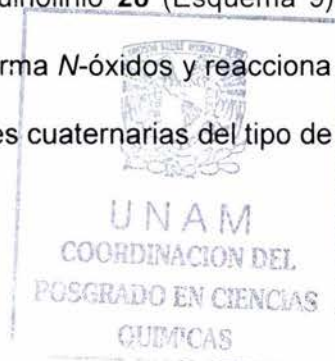
Esquema 8

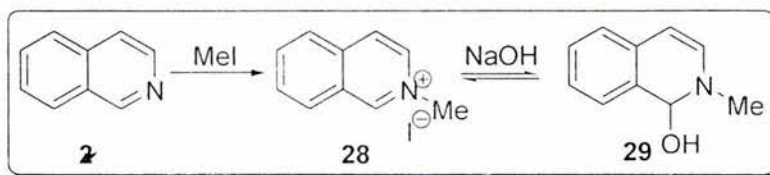
### 2.3.2 REACCIONES CON NUCLEÓFILOS

La reacción de adición nucleofílica se lleva a cabo principalmente en C-1 y el proceso ocurre con mayor facilidad si antes es formada una sal de isoquinolinio **28** (Esquema 9). La isoquinolina ( $pK_a$  5.14) es una base más fuerte que la quinolina, forma *N*-óxidos y reacciona con reactivos alquilantes sobre el átomo de nitrógeno produciendo sales cuaternarias del tipo de **31**.

<sup>11</sup> Black, P.J., *et.al. Aust. J. Chem.* **1967**, *20*, 1305.

<sup>12</sup> Sainsbury, M. *Heterocyclic Chemistry*, Wiley-Interscience, USA, **2002**.





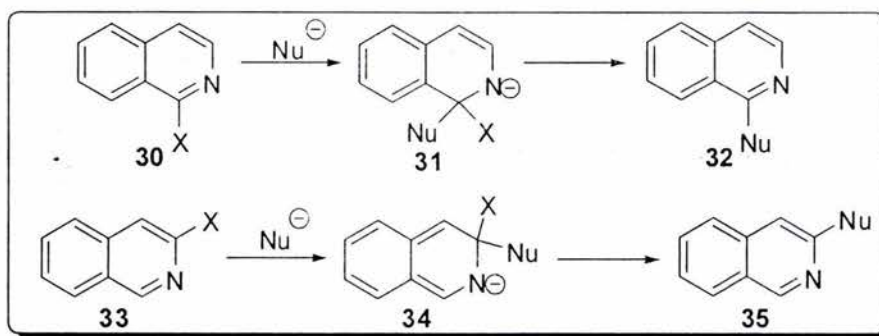
Esquema 9

Algunas de estas sales efectúan reacciones de Diels-Alder sobre las posiciones 1,4 y pueden reducirse a 1,2-dihidroisoquinolinas con borohidruro de sodio. La isoquinolina lleva a cabo la reacción de Reissert produciendo ácido isoquinolin-1-carboxílico después de la hidrólisis.

### 2.3.3 SUSTITUCIÓN NUCLEOFÍLICA DE OTROS GRUPOS

Los sustituyentes halógeno en posiciones  $\alpha$ ,  $\beta$  y  $\gamma$  en piridinas y sus benzo análogos (i.e. quinolina e isoquinolina), son en cada caso más susceptibles a la sustitución nucleofílica que los halo-bencenos, esto se debe a su deficiencia electrónica del anillo heteroaromático. Además, los halógenos sustituyentes en  $\alpha$  y  $\gamma$  respecto al nitrógeno suelen ser más reactivos que los halógenos  $\beta$ .

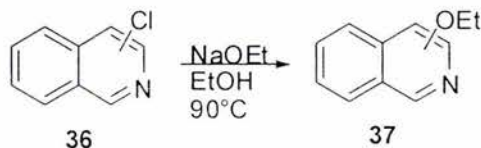
La mayoría de las reacciones que involucran la pérdida del halógeno son del tipo adición-eliminación, en la cual el nucleófilo se adiciona al carbono al cual está unido el halógeno, seguido de la eliminación del halogenuro. Esto ocurre más fácilmente cuando el halógeno está  $\alpha$  al nitrógeno del anillo (Esquema 10).<sup>13</sup>



Esquema 10

<sup>13</sup> Katritzky, A.R. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press, U.K., 1984, Vol.2, 359-362.

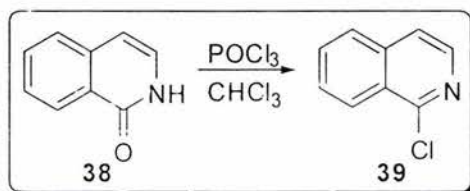
Aparentemente, cualquier sustituyente en la posición C-1 que pueda funcionar como grupo saliente, puede ser desplazado por un nucleófilo más fuerte. Así mismo, en la posición C-3 se pueden llevar a cabo desplazamientos por nucleófilos más fuertes, sin embargo a diferencia de las reacciones en C-1, estas ocurren más lento. Como ejemplo, en la Tabla 1 se puede observar la diferencia en la velocidad de reacción entre la 1-cloro y la 3-cloroisoquinolina.



Sustrato	$10^5 K_{eq}$	$K_{vel}$
1-cloroisoquinolina	7.4	5.3
3-cloroisoquinolina	<1	<1

**Tabla 1. Velocidades de reacción de sustitución nucleofílica.**<sup>14</sup>

Debido a que se puede preparar con facilidad a partir de la correspondiente isoquinolina 36 (Esquema 11), la 1-cloroisoquinolina (40) se ha utilizado ampliamente para llevar a cabo desplazamientos con una amplia variedad de nucleófilos.



**Esquema 11**

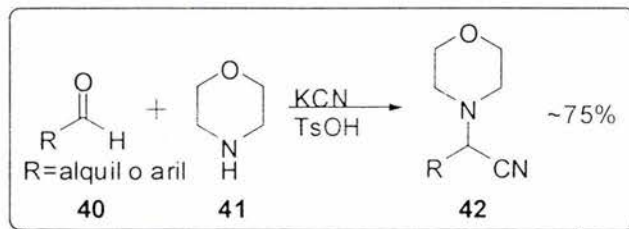
## 2.4 SÍNTESIS DE $\alpha$ -AMINONITRILOS

Se ha reportado en la literatura<sup>15</sup> que los  $\alpha$ -aminonitrilos 42 son muy buenos equivalentes sintéticos de acil-carbaniones, así como de otros grupos funcionales.

<sup>14</sup> Chapman, N.B.; Russell-Hill, D.Q., *J. Chem. Soc.* **1956**, 1563.

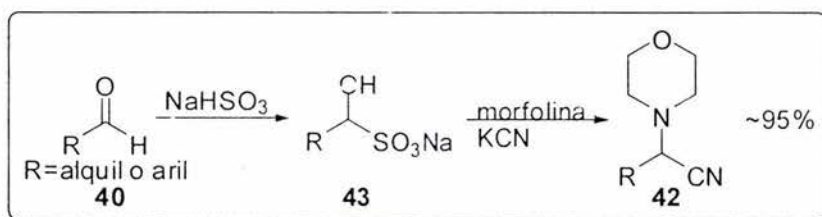
<sup>15</sup> McEvoy, F.J., Albright, J.D., *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 25, 4597- 4603.

La síntesis de los  $\alpha$ -aminonitrilos se puede llevar a cabo de diversas maneras, una de ellas es empleando un aldehído aromático o alifático **40**, una amina primaria o secundaria (e.g. morfolina, **41**), cianuro de potasio y ácido *p*-toluensulfónico (Esquema 12).<sup>16</sup>



Esquema 12

Existe otro método que utiliza como material de partida un producto de adición bisulfítica **43**.<sup>17</sup> La ventaja de este procedimiento es que el aldehído que se está empleando va a reaccionar con el bisulfito de sodio excluyendo a las impurezas que se encuentren presentes en el medio de reacción y haciendo fácil su eliminación (Esquema 13).



Esquema 13

En la **Tabla 2** se ejemplifican las diversas estrategias sintéticas empleadas para la preparación de los  $\alpha$ -aminonitrilos.

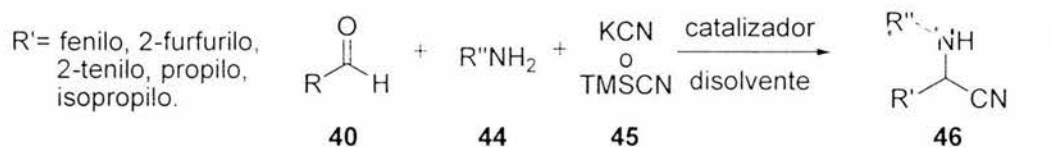
Recientemente, Ranu<sup>16</sup> desarrolló un nuevo método en el cuál empleó cloruro de indio (III) como un catalizador muy eficiente en las reacciones de condensación de dos y tres componentes involucrando la adición de un nucleófilo a una imina generada *in situ* a partir de un compuesto carbonílico **40** y una amina **44** (Tabla 2).

Posteriormente, Surya<sup>18</sup> reportó una síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos **46** en la cual emplea cantidades catalíticas de cloruro de rutenio (III)<sup>17</sup> y cloruro de bismuto (III) en acetonitrilo a

<sup>16</sup> Albright, J.D., McEvoy, F.J., Moran, D.B., *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 881-892.

<sup>17</sup> *Org. Syn. Coll.* Vol. 5, 437.; Vol. 43, 25.; Vol. 3, 275.

temperatura ambiente. La técnica permite realizar transformaciones de aldehídos sensibles a ácido como el furfural con muy buenos rendimientos debido a las condiciones suaves de reacción, y sin la adición de algún otro reactivo para que la reacción se pueda llevar a cabo (Tabla 2).



Catalizador	Cantidad catalítica (% mol)	Disolvente	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
InCl <sub>3</sub> <sup>16</sup>	30	CH <sub>3</sub> CN	10	47-89
RuCl <sub>3</sub> <sup>19</sup>	20	CH <sub>3</sub> CN	12	
BiCl <sub>3</sub> <sup>20</sup>	20	CH <sub>3</sub> CN	12	81-91
I <sub>2</sub> <sup>21</sup>	10	THF	8	72-94
NiCl <sub>2</sub> <sup>22</sup>	5	CH <sub>3</sub> CN	10	73-92
KSF <sup>19</sup>	1g	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	6	85-94
s/catalizador <sup>24</sup>	---	CH <sub>3</sub> CN	3	53-99

Tabla 2. Comparación del efecto catalítico en la aminación de un aldehído con diversas aminas y cianuro de trimetilsilano.

Recientemente, Royer, Surya y Gibbs<sup>19</sup> reportaron la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos **46** empleando yodo como un reactivo eficiente y novedoso para una condensación tricomponente entre un compuesto carbonílico, una amina y cianuro de trimetilsilano (Tabla 2). La ventaja que ofrece el yodo es que se emplea en un 50% menos, aumenta los rendimientos y reduce los tiempos de reacción.

En 2005, Surya<sup>20</sup> reportó que el cloruro de níquel (II) que actúa como un ácido de Lewis, puede ser útil y barato como catalizador para la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos. Similarmente, una gran variedad de aldehídos fueron acoplados con varias aminas **44** y TMSCN (**45**) en presencia

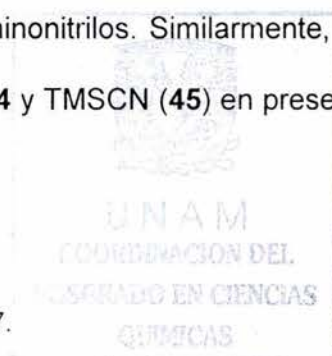
<sup>18</sup> Ranu, C.B., Dey, S.S., Hajra, A., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2529-2532.

<sup>19</sup> De, S.K., *Synt. Communications*, **2005**, 35, 653-656.

<sup>20</sup> De, S.K., Gibas, R.A., *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 7407-7408.

<sup>21</sup> Royer, L., De, S.K., Gibbs, R.A., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4595-4597.

<sup>22</sup> De, S.K., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 225, 169-171.



del cloruro de níquel (II) a temperatura ambiente para dar los correspondientes  $\alpha$ -aminonitrilos **46** en rendimientos de buenos a excelentes (73 - 92%), (Tabla 2).

Yadav<sup>23</sup> y colaboradores reportaron que es posible realizar la síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos empleando la arcilla Montmorillonita KSF, la cual se comporta como un ácido de Brønsted y tiene la misma función catalítica que un ácido de Lewis. Esta arcilla se emplea de manera similar en condiciones de reacción suaves para obtener el correspondiente  $\alpha$ -aminonitrilo **46** (Tabla 2).

Por otro lado, Martínez, Ramón y Yus<sup>24</sup> proponen una versión diferente la cual no debería ser considerada propiamente como una reacción multicomponente ya que implica dos adiciones secuenciales: primero, la adición de la amina sobre el compuesto carbonílico para formar la correspondiente imina y después la adición de cianuro para atrapar la imina formada *in situ* con una relación molar 1:1:1 como modelo para obtener el correspondiente  $\alpha$ -aminonitrilo **46** (Tabla 2).

## 2.5 EQUIVALENTES SINTÉTICOS DE ACIL CARBANIONES

El término "umpolung" ha sido utilizado para describir la inversión de la reactividad que ocurre cuando un grupo electrofílico como el C=O es transformado en un nucleófilo. Los reactivos enmascarados relacionados con el "umpolung" del C=O son los aniones de cianohidrinatas, cianohidrinatas protegidas **47**,  $\alpha$ -dialquilaminonitrilos **48**,  $\alpha$ -alquil y  $\alpha$ -aril-N-acilaminonitrilos **49** (Figura 4).<sup>25</sup>

<sup>23</sup> Yadav, J.S., Subba Reddy, J.S., Eeshwaraiah, B., Srinivas, M., *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 1767-1771.

<sup>24</sup> Martínez, R., Ramón, D.J., Yus, M., *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8471-8474.

<sup>25</sup> Albright, J.D., *Tetrahedron*, **1983**, *39*, **20**, 3207-3233.

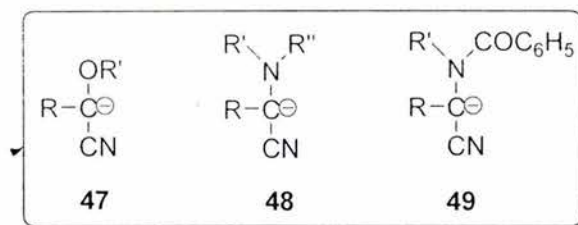


Figura 4

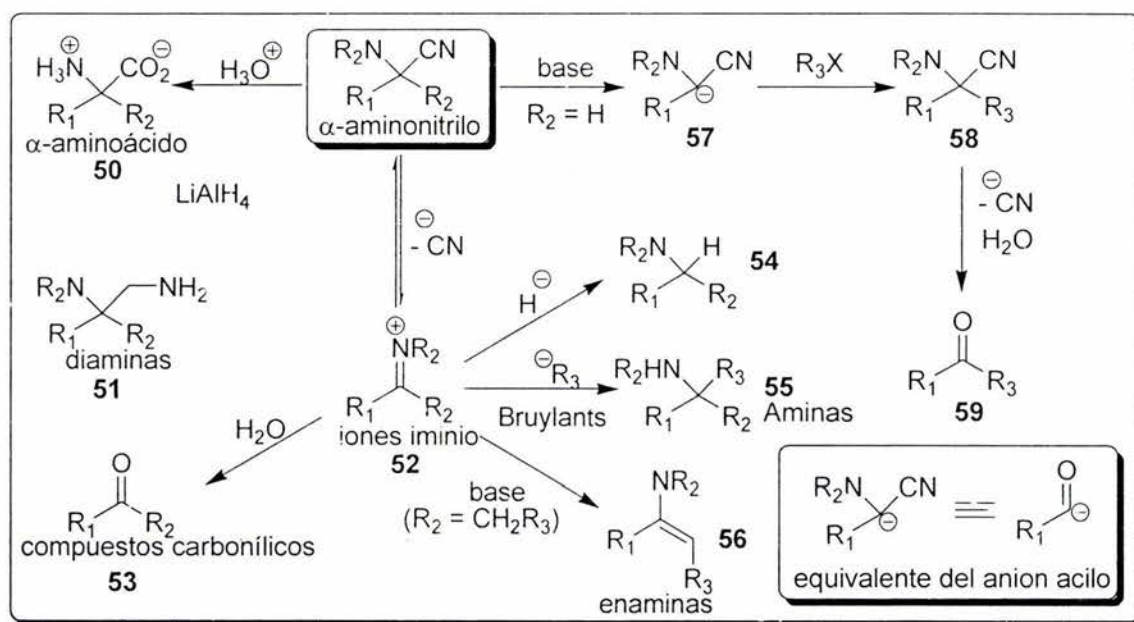
Ha sido demostrado que los  $\alpha$ -aminonitrilos, compuestos bifuncionales, son intermediarios versátiles en numerosas aplicaciones de síntesis. Las distintas formas de reactividad de los  $\alpha$ -aminonitrilos están resumidas en el Esquema 14.

Un modo de reactividad involucra interconversiones de grupos funcionales del grupo nitrilo, en el cuál la conectividad del átomo de carbono original se conserva. La hidrólisis del grupo nitrilo es una manera de generar  $\alpha$ -aminoácidos **50**, (Esquema 14) y es quizá el uso más importante de los  $\alpha$ -aminonitrilos. También es posible reducir el grupo nitrilo utilizando hidruro de litio y aluminio ( $\text{LiAlH}_4$ ) como un método conveniente para la preparación de 1,2-diaminas **51**.

Un segundo uso de los  $\alpha$ -aminonitrilos y que se considera muy valioso, es como precursor estable de iones iminio por medio del cual pierde un ion cianuro bajo condiciones variables (e.g. el uso de sales de plata, sales de cobre, ácidos de Bronsted o Lewis o por termólisis) generando un iminio como especie intermediaria (**52**) el cual puede ser atrapado con reactivos nucleofílicos. De esta forma, el grupo ciano puede ser sustituido por un átomo de hidrógeno usando borohidruro o por una cadena de carbonos usando un reactivo organometálico como en la reacción de Bruylants u otro carbón nucleofílico que origine varias aminas sustituidas (**54** y **55** respectivamente). Es posible que el intermediario iminio se pueda tautomerizar a su correspondiente enamina **56** o sufrir de una hidrólisis para convertirse en el compuesto carbonílico **53** correspondiente (Esquema 14).

Un tercer modo de reactividad es complementario al segundo, en el cual formalmente hay una inversión de la polaridad (Umpolung) en el carbono  $\alpha$ . Cuando el  $\alpha$ -aminonitrilo tiene un

hidrógeno  $\alpha$  ( $R^2 = H$ ) es posible desprotonarlo en esta posición utilizando bases fuertes. El carbanion **57** así generado, es capaz de realizar ataques nucleofílicos en diferentes clases de electrófilos. Esto origina un nuevo compuesto  $\alpha$ -aminonitrilo **58** el cual puede experimentar alguna de las transformaciones antes mencionadas. Por otro lado, la hidrólisis del  $\alpha$ -aminonitrilo resultante genera el compuesto carbonílico **59** correspondiente (Esquema 14), siendo este proceso conceptualmente equivalente a la reacción entre un acil-carbanion y un electrófilo.<sup>26</sup>



Alternativamente, el reemplazo subsecuente del grupo ciano por un hidrógeno ó el uso de base puede proveer aminas sustituidas (e.g. **54** y **56**).

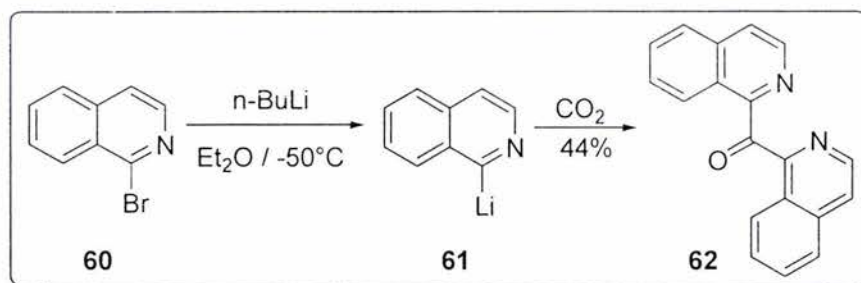
La alta estabilidad relativa de los  $\alpha$ -aminonitrilos y su habilidad para experimentar la pérdida de iones cianuro bajo condiciones de reacción muy suaves para generar iones iminio, los ha convertido en intermediarios muy útiles en síntesis orgánica.

<sup>26</sup> Enders, D.; Shilcock, J.P., *Chem. Soc. Rev.* **2000**, 29, 359-373.



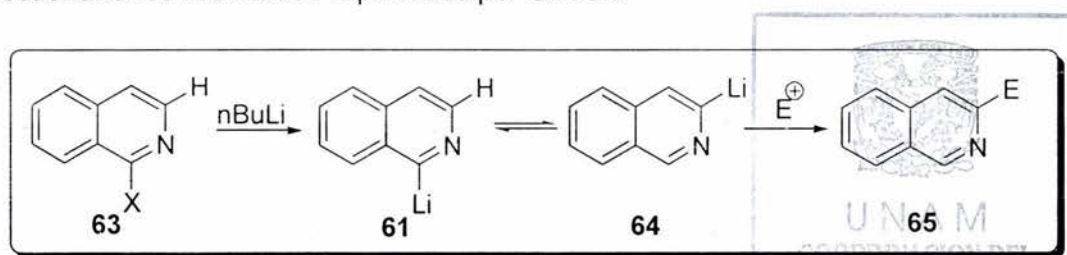
## 2.6 SÍNTESIS DE 1-ACILISOQUINOLINAS

Después de realizar una búsqueda exhaustiva en la literatura química, se encontraron pocos métodos reportados para la obtención de 1-acilisoquinolinas. Gilman<sup>27</sup> reportó un método sintético en el cual se parte de 1-bromoisoquinolina (**60**) realizando posteriormente un intercambio bromo-litio con *n*-butillitio en la posición C-1 para formar finalmente una cetona simétrica **62** después de la reacción del compuesto litiado con CO<sub>2</sub> (Esquema 15).



Esquema 15

El inconveniente para este método es que únicamente se puede realizar la preparación de cetonas simétricas. Por otro lado, al intentar preparar 1-litioisoquinolina mediante el procedimiento empleado por Gilman, para posteriormente someterlo a reacciones con diferentes electrófilos, Muchowski<sup>28</sup> encontró que los productos de la reacción corresponden a isoquinolinas 3-sustituidas. Estos resultados sugieren un equilibrio entre 1-litioisoquinolina (**61**) y 3-litioisoquinolina (**63**) previo a la reacción con el correspondiente electrófilo (Esquema 16) lo cual cuestionaría los resultados reportados por Gilman.



Esquema 16

Debido a la reactividad típica de las isoquinolinas, es difícil la preparación de 1-acilisoquinolinas **1** mediante reacciones de sustitución en C-1. Adicionalmente, hasta donde

<sup>27</sup> Gilman, H., Soddy, T.S., *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 565.

<sup>28</sup> Muchowski, J.M., Comunicación personal.

tenemos conocimiento, la obtención de este tipo de compuestos mediante la construcción del anillo heterocíclico no se ha llevado a cabo. Por lo anterior, consideramos importante el desarrollo de procedimientos sintéticos eficientes para preparar 1-acilisoquinolinas de estructura general 1.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GENERAL

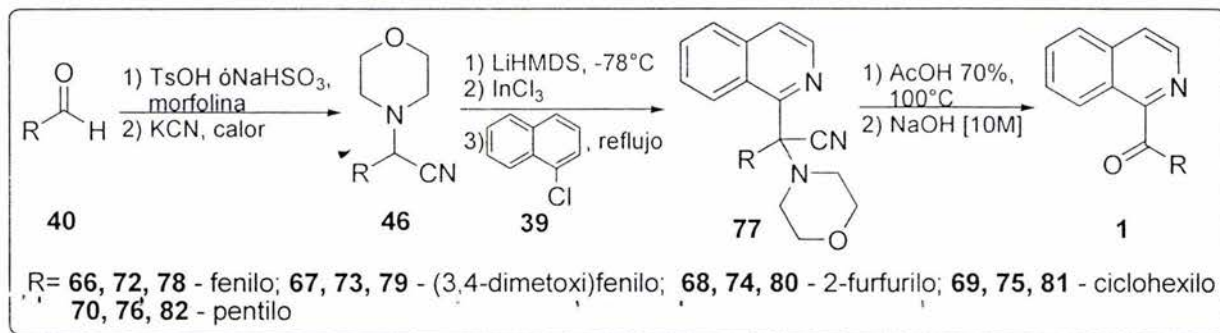
- Llevar a cabo la síntesis de 1-acilisoquinolinas mediante la adición de carbaniones derivados de  $\alpha$ -aminonitrilos, seguido de hidrólisis de los productos correspondientes.

#### 3.2 OBJETIVOS PARTICULARES

- Efectuar la síntesis de cinco diferentes  $\alpha$ -aminonitrilos.
- Llevar a cabo reacciones de sustitución nucleofílica entre 1-cloroisoquinolina y los aniones derivados de los  $\alpha$ -aminonitrilos preparados.
- Realizar la hidrólisis de los  $\alpha$ -aminonitrilos producto de la sustitución nucleofílica para formar 1-acilisoquinolinas.
- Caracterizar los intermediarios y productos obtenidos mediante técnicas espectroscópicas.

### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

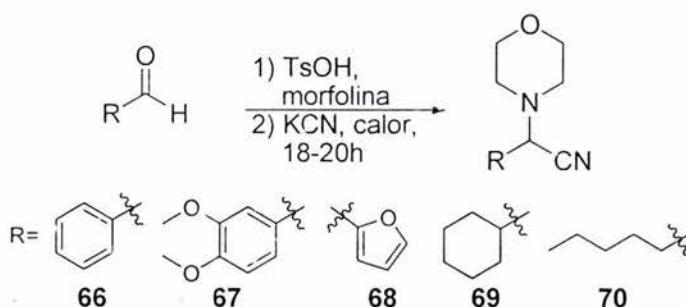
Nuestra estrategia consistió en llevar a cabo sustituciones nucleofílicas entre 1-cloroisoquinolina (39) y aniones derivados de aminonitrilos, seguido de hidrólisis de los productos obtenidos 77 (Esquema 17).



Esquema 17

#### 4.1 SÍNTESIS DE $\alpha$ -AMINONITRILOS

Para preparar las 1-acisoquinolinas **1**, primero fue necesario realizar la síntesis de los  $\alpha$ -aminonitrilos **46**, los cuales fueron preparados por dos metodologías diferentes:



R <sup>29</sup>	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
66	18	79
67	20	55
68	5	41
69	20	44
70	22	64

 Tabla 3. Síntesis de  $\alpha$ -amino nitrilos (Ruta A).

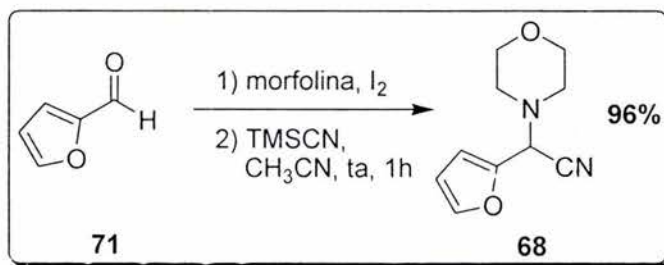

Esta estrategia consistió en formar un imina partiendo de un aldehído y morfolina con catálisis ácida seguido de la adición del cianuro de potasio generando *in situ* los  $\alpha$ -aminonitrilos correspondientes.

<sup>29</sup> Albright, J.D.; McEvoy, F.J.; Moran, D.B., *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 881-892.

El compuesto **68** se obtuvo en bajos rendimientos debido a que el furfural (**71**) empleado como materia prima se descompone fácilmente a altas temperaturas y en medio ácido, por lo que se intentó otra técnica en la cuál no se utilizaran altas temperaturas ni el medio ácido. Su estructura se confirmó empleando técnicas espectroscópicas convencionales.

Respecto al compuesto **69**, el rendimiento fue bajo posiblemente debido a las impurezas contenidas en el aldehído como materia prima de partida por lo que se decidió cambiar de técnica para la formación del aminonitrilo, así mismo para la obtención del compuesto **70**.

Por otro lado, se decidió probar una técnica diferente<sup>30</sup> en la cual pudiésemos obtener los compuestos **68**, **69** y **70** con mejor rendimiento (Esquema 18).



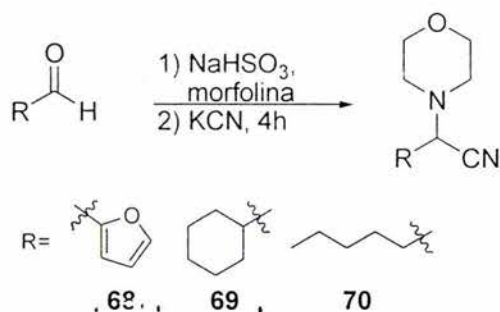
Esquema 18

Pese a que se obtiene un rendimiento cuantitativo en un corto tiempo, es conveniente probar otra metodología en virtud de que esta reacción es un poco costosa debido al uso de TMSCN.

En el caso de la técnica B, se forma el producto de adición bisulfítica del aldehído, seguido de la adición de la morfolina formando la hidroxilamina correspondiente. Finalmente, se adiciona el cianuro de potasio obteniendo los  $\alpha$ -aminonitrilos correspondientes.

<sup>30</sup> Royer, L.; De Surya, K.; Gibbs, R., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 4595-4597.





R <sup>31</sup>	Temperatura (°C)	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
68	25	4	92
69	25	4	35
70	25	4	90

**Tabla 4. Síntesis de  $\alpha$ -aminonitrilos (Ruta B).**

Para lo obtención del compuesto **68**, el rendimiento es similar a la reacción anteriormente mostrada, además de ser más económica debido a las materias primas empleadas para llevar a cabo la reacción, y de que las condiciones empleadas son similares realizándolo mediante una adición bisulfítica.

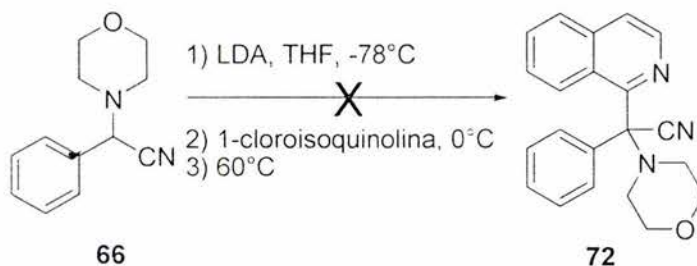
Respecto al compuesto **70**, el rendimiento aumenta de manera considerable por las razones antes mencionadas, sin embargo, empleando el ciclohexancarbaldeído el rendimiento disminuye y esto se debe a los problemas de solubilidad que presenta el aldehído en el agua.

#### 4.2 ADICIÓN DE ANIONES DE $\alpha$ -AMINONITRILOS A 1-CLOROISOQUINOLINA

Una vez obtenidos los distintos  $\alpha$ -aminonitrilos, se formaron las especies aniónicas para adicionarlos a la 1-cloroisoquinolina y el obtener el producto de adición.

En los primeros experimentos se utilizó diisopropilamiduro de litio (LDA) como base y no se obtuvo producto, probablemente por errores al formar LDA (Esquema 19).

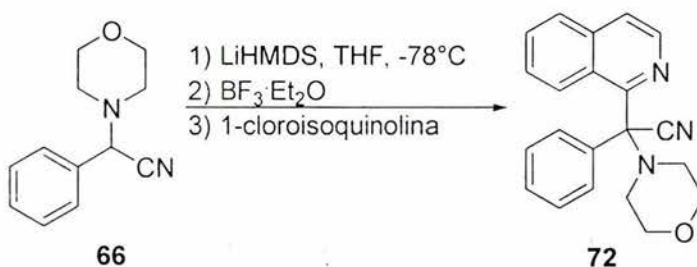
<sup>31</sup> *Org. Syn. Coll.*, Vol. 3, 437-438.



Por los resultados obtenidos, se decidió cambiar la base inicial por el hexametildisilazuro de litio (LiHMDS), y agregar un ácido de Lewis como catalizador. Se seleccionó al etearato de trifloruro de boro ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) y con esto se comenzaron a obtener resultados significativos.

Inicialmente, se comenzó modificando las cantidades de base y después la del ácido de Lewis, posteriormente se decidió calentar a reflujo en el paso final de esta parte de la reacción (Tabla 5). Esta primera etapa fue realizada únicamente con el compuesto **66** para evaluar el comportamiento de la reacción y aplicarlo a las demás reacciones.

La técnica de la adición consistió en formar el carbanion del aminonitrilo empleando LiHMDS como base a  $-78^\circ$  bajo atmósfera de argón para formar el carbanion derivado del aminonitrilo, seguido de la adición del etearato de trifloruro de boro y la 1-cloroisoquinolina **39**; finalizada la adición, se aumentó la temperatura de la mezcla de reacción según fuera el caso.

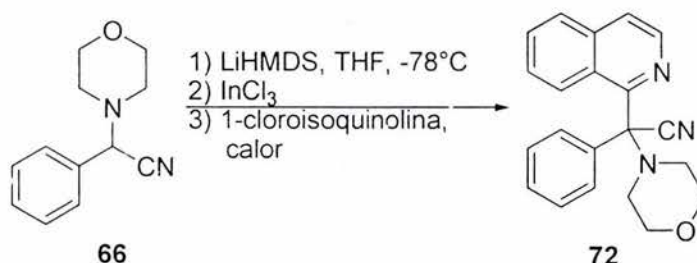


Reacción	LiHMDS (Eq)	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Eq)	Temperatura ( $^\circ\text{C}$ )	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	1.2	1.1	T.A.	5	14
2	1.5	1.1	T.A.	5	21
3	2.0	1.5	80	5	32
4	3.0	2.0	40 (Sonicador)	5	18

**Tabla 5. Adición del 2-fenil-2-morfolinoacetonitrilo a la 1-cloroisoquinolina.**

Esta reacción también fue evaluada con mayores tiempos de reacción sin haber cambios representativos y a menores tiempos de reacción los rendimientos disminuían.

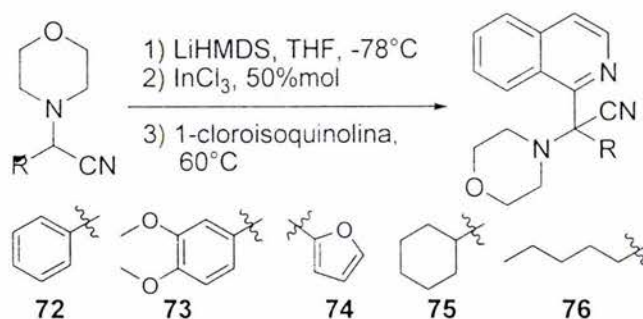
Una vez observado el comportamiento de los experimentos realizados anteriormente, se decidió probar otro ácido de Lewis para intentar incrementar el rendimiento de la reacción de adición, para lo cual se realizaron pruebas con cloruro de indio (III). Estas pruebas se realizaron con diferentes cantidades del cloruro de indio con la finalidad de determinar la cantidad del ácido de Lewis a utilizar para obtener los mejores rendimientos (Tabla 6). Este experimento se realizó de la misma manera que cuando se usó el etearato de trifloruro de boro como catalizador.



Reacción	% mol	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
1	30	5	47
2	50	5	68
3	100	5	25

Tabla 6. Evaluación del cloruro de indio (III) como catalizador.

Ya encontrada la cantidad del cloruro de indio se realizó la preparación de los productos de adición (Tabla 7).



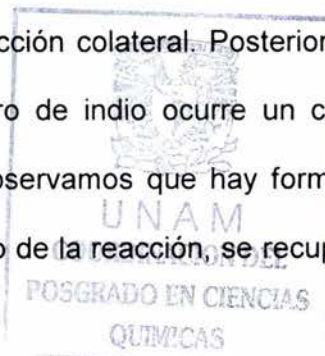
R	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
72	7	68
73	5	70
74	5	11
75	5	39
76	5	60

**Tabla 7. Adición de los carbaniones derivados de  $\alpha$ -aminonitrilos a la 1-cloroisoquinolina empleando  $\text{InCl}_3$  como catalizador.**

Para el compuesto **72** con referencia a los experimentos realizados previamente, pudimos observar que el rendimiento aumento notablemente obteniendo un solido cristalino con un 68% de rendimiento.

La obtención del compuesto **73** se realizó de manera similar a la del compuesto **72**, así mismo el rendimiento fue muy aproximado ya que existe similitud estructural entre ambas moléculas.

La reacción para el compuesto **74** se dio con bajos rendimientos, esto puede deberse al que el aminonitrilo **68** se puede estar descomponiendo en el medio de reacción, ya que durante la realización de la reacción al momento de poner en contacto el aminonitrilo con la base sabemos que se forma el anión sin ocurrir ninguna otra reacción colateral. Posteriormente, al realizar la adición de la 1-cloroisoquinolina (**39**) y el cloruro de indio ocurre un cambio de coloración inmediato siguiendo la reacción por CCF. Ahí observamos que hay formación del producto de adición y materias primas. Transcurrido el tiempo de la reacción, se recupero de la



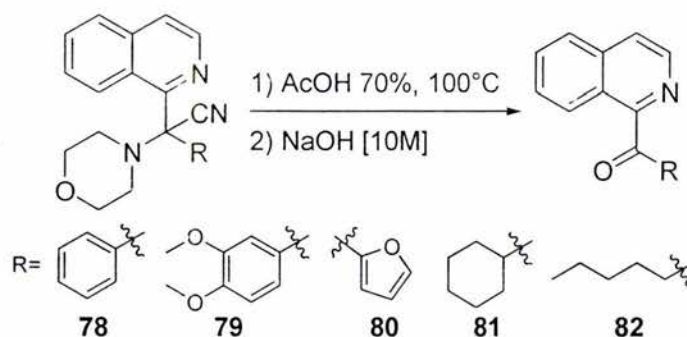


mezcla de reacción al producto de adición **74** y un producto de descomposición muy poco polar de color amarillo cuya estructura no fue posible elucidar por las técnicas convencionales.

Por otro lado, el compuesto **75** se obtuvo con un rendimiento del 39% y aunque se han intentado diversas modificaciones a la técnica original no ha sido posible incrementar el rendimiento de este producto.

Para el compuesto **76** se registró un rendimiento del 60% que es bueno en relación con lo otros productos obtenidos y de igual manera se han realizado modificaciones como duración del tiempo de reacción, modificación en el orden de adición, cantidades de base entre otras cosas sin haber podido incrementar el rendimiento, por lo que es necesario continuar realizando modificaciones con la finalidad de optimizar los rendimientos de estas reacciones.

#### 4.3 OBTENCIÓN DE LA 1-ACILISOQUINOLINA



R <sup>32</sup>	Tiempo (h)	Rendimiento (%)
<b>78</b>	1	93
<b>79</b>	2	84
<b>80</b>	3	92
<b>81</b>	2	87
<b>82</b>	2	84

Tabla 8. Obtención de las 1-acilisoquinolinas.

<sup>32</sup> Albright, J.D.; McEvoy, F.J.; Moran, D.B., *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 881-892.

Respecto a la reacción de la hidrólisis de los aminonitrilos, esta se llevó a cabo en ácido acético glacial al 70% a 100°C obteniéndose muy buenos rendimientos de los acil derivados que se muestran en la Tabla 8.

## 5. CONCLUSIONES

Se desarrolló una nueva estrategia de síntesis eficiente para la obtención de 1-acilisoquinolinas basada en la adición de carbaniones derivados de  $\alpha$ -aminonitrilos alifáticos y aromáticos empleando al cloruro de indio (III) como catalizador.

Los productos de reacción fueron caracterizados empleando las diversas técnicas espectroscópicas (IR, EM, RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ).

Esta metodología puede ser empleada durante la síntesis de estructuras más complejas que contengan al núcleo de la isoquinolina.

Los alcances y limitaciones de esta metodología se encuentran bajo investigación.

Hasta el momento, no se ha podido determinar con certeza como actúa el cloruro de indio (III) en el mecanismo de reacción durante la reacción de adición del carbanion derivado del aminonitrilo sobre la 1-cloroisoquinolina.



**BIÓL. FRANCISCO INCERA UGALDE**

Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

**P r e s e n t e**

Me es grato informarle que el alumno **JOSE EDUARDO SANCHEZ LARIOS**, con número de cuenta 96289992, presentará su examen para optar por el grado de Maestro en Ciencias, vía Examen General de Conocimientos quien defenderá el proyecto de investigación titulado: "**Síntesis de 1-acilisoquinolinas**", ante el siguiente jurado:

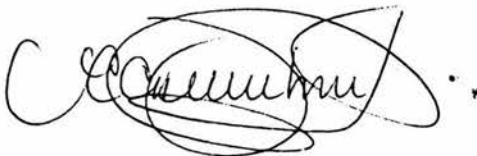
Presidente	Dr. Armando Cabrera Ortiz	Instituto de Química, UNAM
Primer Vocal	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	Instituto de Química, UNAM
Segundo Vocal	Dr. Moisés Romero Ortega	UAE México
Tercer Vocal	M. en C. José Manuel Méndez Stivalet	Facultad de Química, UNAM
Secretario	Dr. José Guillermo Penieres Carrillo	FES-Cuautitlán, UNAM
Primer Suplente	Dr. José Gustavo Ávila Zarraga	Facultad de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. Héctor García Ortega	Facultad de Química, UNAM

Sin otro particular de momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"

Cd. Universitaria, D.F. a 06 de junio de 2006.

**A t e n t a m e n t e.**



**DR. GUILLERMO DELGADO LAMAS**

**Coordinador del Programa**

c.c.p. Integrantes del Jurado  
Interesado  
Expediente  
Sección Escolar de la Coordinación de Posgrados, Facultad de Química



# Universidad Nacional Autónoma de México

## Secretaría General

### Dirección General de Administración Escolar

### Unidad de Administración del Posgrado



## HISTORIA ACADÉMICA

Nombre del Alumno **SANCHEZ LARIOS JOSE EDUARDO**

Clave

5 - 4005

Número de Cuenta **96289992**

Posgrado **MAESTRIA EN CIENCIAS QUIMICAS**

Período	Plantel	Asignatura	Nombre Asignatura	Grupo	Calif.	No. Folio
2005-1	5	9902	INGLES TRADUCCION	0001	AC	0
2005-1	5	60060	PRINCIPIOS DE ESTRUCTURA DE LA MATERIA	0001	9	12398662
2005-1	5	60065	TERMODINAMICA QUIMICA I	0001	9	12398669
2005-1	5	60150	INTRODUCCION A LA ESTEREOQUIMICA	0001	9	12398696
2005-1	5	60155	REACCIONES ELECTROFILICAS Y DE ELIMINACION	0001	10	12398700
2005-1	5	60160	REACCIONES NUCLEOFILICAS	0002	10	12398706
2005-1	5	60163	TEMAS SELECTOS (QUIMICA HETEROCICLICA)	T009	10	12398709
2005-1	5	60163	TEMAS SELECTOS (ESTADISTICA)	T157	10	12398731
2005-1	5	60170	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5
2005-2	5	60096	METODOS ESPECTROSCOPICOS I (ESPECTROSCOPIAS DE MASAS)	0001	9	12401810
2005-2	5	60134	SINTESIS DE FARMACOS	0001	10	12401821
2005-2	5	60149	INDUCCION ASIMETRICA	0001	10	12401826
2005-2	5	60163	TEMAS SELECTOS (SEMINARIO DE TOPICOS SELECTOS DE SINTESIS ORGANICA)	T173	10	12401852
2005-2	5	60169	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5
2006-1	5	60162	RESONANCIA MAGNETICA NUCLEAR (FUNDAMENTOS DE INTERPRETACION)	0001	10	12505810
2006-1	5	60166	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5
2006-2	5	60166	TRABAJO DE INVESTIGACION	0001	AC	5

**Biól. Francisco Javier Incera Ugalde**  
Jefe de la Unidad de Administración del Posgrado

**Dr. Eduardo Guillermo Delgado Lamas**  
Coordinador del Programa de Posgrado de Ciencias  
Químicas