



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS
SUPERIORES ZARAGOZA**



**“ESTUDIOS SINTÉTICOS PARA LA PREPARACIÓN DE N-
BENCIL-N-FENIL TIOVINILAMIDAS COMO POSIBLES
PRECURSORES DE ISOQUINOLINAS”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA:

CRISTABEL PAULINA RAMÍREZ GARCÍA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. HOLBER ZULETA PRADA

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2020



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.

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar principalmente mi agradecimiento al doctor **Holber Zuleta** quien admiro mucho, gracias por darme la oportunidad de aprender bajo su dirección y de conocerlo, me hizo crecer de manera personal y profesional y fue un apoyo enorme para mí.

Agradezco también al doctor **Benito Reyes** líder del laboratorio de Productos Naturales de la Universidad Autónoma Chapingo por sus consejos y sabiduría además de permitirme el uso de sus instalaciones para el desarrollo de este trabajo.

A mis compañeros de laboratorio **Julio** y **Cinthia** por haberme brindado su compañerismo y amistad durante toda mi estancia.

DEDICATORIAS

A mis padres **Pastora García** y **Joel Ramírez** porque nunca estaré suficientemente agradecida por todo el amor, cuidados y apoyo incondicional, los amo infinitamente... gracias por creer en mí y que sepan que a donde voy los llevo en mi corazón.

A mis hermanos **Yesli**, **Dorian** y **Gabriel** por ser los más divertidos y agradables compañeros, amigos y consejeros de esta buena vida vivida, no la imagino de otra forma sin ustedes.

A **Kevin** por siempre preocuparse por mi bienestar, y que supere cualquier adversidad, por mostrarme que puedo ser fuerte, me has enseñado a crecer... gracias por aceptarme como soy, por tus consejos, compañía y gran amor.

Con cariño a **Adrián L. Luna** por todos los años motivándome a ser mejor cada día, a seguir mis sueños y hacerme muy feliz. ¡Gracias por existir! Siempre te llevo en un pedazo de mi ser.

A mis amigos incondicionales **Angie Méndez**, **Mayte García**, **Erick Correa**, **Karen Cervantes** y **Gabriel Martínez** por acompañarme durante todos mis años universitarios compartiendo tantos momentos inolvidables, risas, cariño, y consejos... se han convertido en mi otra familia.

Un agradecimiento especial a mi gran amigo **Miguel Hernández Carrizal** por todo el aliento y apoyo brindado en los últimos meses.

A mis bebés que tanto amo **Ian** y **Mabel**.

De todas las posibilidades en el universo, todas las interacciones que pudieron ocurrir o no... te encuentras aquí leyendo esto, viviendo gracias a la travesía de millones de años de evolución, de interacción física y química, formando moléculas, creando células especializadas y capaz de comprender nuestro entorno; así que ahora tenemos la oportunidad de con algo de curiosidad entender un poco sobre la vida, de proteger este mundo y explorar, es momento de hacer un poco de ciencia, y claro.... De ser feliz.

Cristabel

ÍNDICE

1. ABREVIATURAS.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. MARCO TEÓRICO.....	5
3.1. ALCALOIDES.....	5
3.1.1. ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS.....	6
3.2. METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS.....	9
3.2.1. SÍNTESIS DE BISCHLER-NAPIERALSKI.....	9
3.2.2. SÍNTESIS DE PICTET-SPENGLER.....	10
3.2.3. SÍNTESIS DE POMERANZ-FRITSCH.....	10
3.3. OTRAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS.....	11
3.3.1. SÍNTESIS A PARTIR DE OXIMAS.....	11
3.3.2. SÍNTESIS A PARTIR DE ALDEHÍDOS E ISOCIANATOS.....	12
3.3.3. SÍNTESIS POR CICLACIONES RADICALARIAS.....	13
3.3.4. SÍNTESIS VÍA REACCIÓN DE PUMMERER.....	14
3.3.5. SÍNTESIS DE 1-(TIOARIL)ISOQUINOLINAS.....	15
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
5. OBJETIVOS.....	18
6. HIPÓTESIS.....	19
7. MATERIAL Y REACTIVOS.....	21
8. DISEÑO EXPERIMENTAL.....	24
9. DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	24
10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	33
11. CONCLUSIONES.....	56
12. REFERENCIAS.....	57

1. ABREVIATURAS

ACN:	Acetonitrilo.
AcOEt:	Acetato de etilo.
AIBN:	Azobisisobutironitrilo.
Bu₃SnH:	Hidruro de tributilestaño.
ASTM:	American Society for Testing and Materials.
ATR:	Reflexión total atenuada.
CC:	Cromatografía en columna.
CCD:	Cromatografía en capa delgada.
CDCl₃:	Cloroformo deuterado.
CH₂Cl₂:	Cloruro de metileno.
EM:	Espectrometría de masas.
Eq.:	Equivalente molar.
Hz:	Hertz.
IR:	Infrarrojo.
MHz:	Megahertz.
MeOH:	Metanol.
mmol:	Milimoles.
MCPBA:	Ácido metacloroperbenzoico.
NaBH₄:	Borohidruro de sodio.
Na₂SO₄:	Sulfato de sodio anhidro.
ppm:	Partes por millón.
RMN-¹³C:	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono.
RMN-¹H:	Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno.
t. a.:	Temperatura ambiente.
TF:	Transformada de Fourier.
TFAA:	Anhidrido trifluoroacético.
THF:	Tetrahidrofurano.
TMS:	Tetrametilsilano.
UV:	Ultravioleta.

2. INTRODUCCIÓN

Las plantas han sido la principal fuente de medicamentos desde la antigüedad. Prácticamente todas las sociedades humanas no solo han utilizado las plantas como fuentes de nutrición, sino también como tratamiento contra las enfermedades y dolencias¹. El empleo de las plantas con propósitos medicinales no estaba basado en la superstición ni en el azar, ya que muchas plantas contienen compuestos que poseen un profundo efecto fisiológico en dosis muy pequeñas, una gran parte de estos agentes activos pertenece a la clase de compuestos denominados heterocíclicos². Existen registros de más de 10 millones de compuestos químicos que contienen sistemas heterocíclicos, los cuales constituyen el grupo más grande de compuestos orgánicos y son cada vez más importante en todos los aspectos de química pura y aplicada. Los compuestos heterocíclicos, no solo son importantes por su abundancia, sino por sus múltiples propiedades y tan específicas, que están implícitas en numerosas e importantes aplicaciones químicas, bioquímicas y tecnológicas³.

Los heterociclos se encuentran en muchos productos naturales, como vitaminas, hormonas, antibióticos, alcaloides, así como productos farmacéuticos, herbicidas, tintes y otros productos de importancia tecnológica e industrial (inhibidores de corrosión, sensibilizadores, agentes estabilizadores, etcétera)⁴. La extraordinaria variedad estructural de los compuestos heterocíclicos ha establecido clasificaciones en diferentes tipos de familias o grupos de estos compuestos. Nitrógeno, Azufre y Oxígeno contenidos en compuestos heterocíclicos de cinco y seis miembros, incluso estructuras cíclicas más pequeñas o más grandes, se encuentran dentro de estas clasificaciones.

Por muchas décadas, la investigación en compuestos heterocíclicos-bioactivos se ha constituido como uno de los principales temas de interés por la química orgánica, medicinal y sintética⁵.

Los compuestos heterocíclicos que contienen nitrógeno constituyen el tipo más importante de compuestos relacionados con la industria farmacéutica, y agroquímica. Dentro de estas familias, las isoquinolinas, (alcaloides heterocíclicos) se presentan en una gran variedad de productos naturales.

3. MARCO TEÓRICO

El reino vegetal tiene una abundancia de compuestos heterocíclicos con nitrógeno, algunos con estructuras muy simples (como la nicotina) y otras de gran complejidad (como la tubocurarina). Los alcaloides son una de las familias mayormente conocidas.

3.1. ALCALOIDES

Los alcaloides constituyen una de las clases más amplias de productos naturales, siendo sintetizados prácticamente por la mayoría de los organismos marinos y terrestres, en cualquier nivel evolutivo⁶. Corresponden al grupo más numeroso de metabolitos secundarios. Desde la identificación del primer alcaloide (Morfina en 1804), se han descrito más de 12000 alcaloides y cada año se descubren más.

Los alcaloides incluyen a todos los productos naturales que contienen nitrógeno que no son clasificados como péptidos, aminoácidos no proteicos, aminos, glucósidos cianogénicos, glucosinolatos, cofactores, fitohormonas o metabolitos primarios (tales como bases púricas o pirimídicas). Desde el punto de vista químico, los alcaloides se clasifican por la presencia del núcleo estructural básico que presentan. Entre los núcleos de alcaloides más importantes se encuentran los siguientes: piperidina, pirrolidina, pirrolizidina, tropano, quinolina, isoquinolina, aporfina, indol, indolizidina, imidazol, diazocina, purina, esteroidales, diterpenicos, etc⁷. La extraordinaria variedad

y complejidad estructural de los alcaloides y las propiedades biológicas que exhiben, han intrigado durante mucho tiempo a los investigadores dedicados a la química orgánica, especialmente en los investigadores de productos naturales (estudios biosintéticos y determinación estructural), a los análisis químicos y a la síntesis orgánica. Por otro lado, los toxicólogos, farmacólogos y las compañías farmacéuticas han usado y sin duda; continuarán utilizando alcaloides como herramientas biológicas o como compuestos útiles para el desarrollo de nuevos fármacos. La importancia de estos compuestos se evidencia por la cantidad extensa de documentos que describen las estructuras, las actividades biológicas y farmacológicas de los alcaloides. Compilaciones, excelentes libros y un flujo constante de publicaciones son ejemplo de ello.

3.1.1. ALCALOIDES ISOQUINOLÍNICOS

Uno de los conjuntos de alcaloides interesantes son los que contienen el núcleo de isoquinolina y sus derivados (Figura 1), los cuales constituyen al grupo más numeroso de la inmensa familia de los alcaloides (más de 15000) e incluyen los principios activos de muchas plantas medicinales.

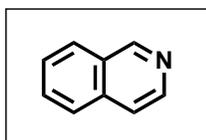


Figura 1. Núcleo de isoquinolina.

Las características estructurales derivadas del esqueleto común de isoquinolina (frecuentemente como tetrahydroisoquinolina) y análogos con diferentes patrones de sustitución en el anillo aromático principalmente, conducen a una amplia diversidad estructural, que juegan un papel muy importante en el campo de la medicina debido a su elevado potencial químico y diversas actividades farmacológicas que presentan.

La selección de algunos ejemplos típicos de investigación farmacéutica, parece insuficiente dada el amplio espectro de aplicaciones. Sin embargo, es una buena demostración de la importancia de estas características (Figura 2).

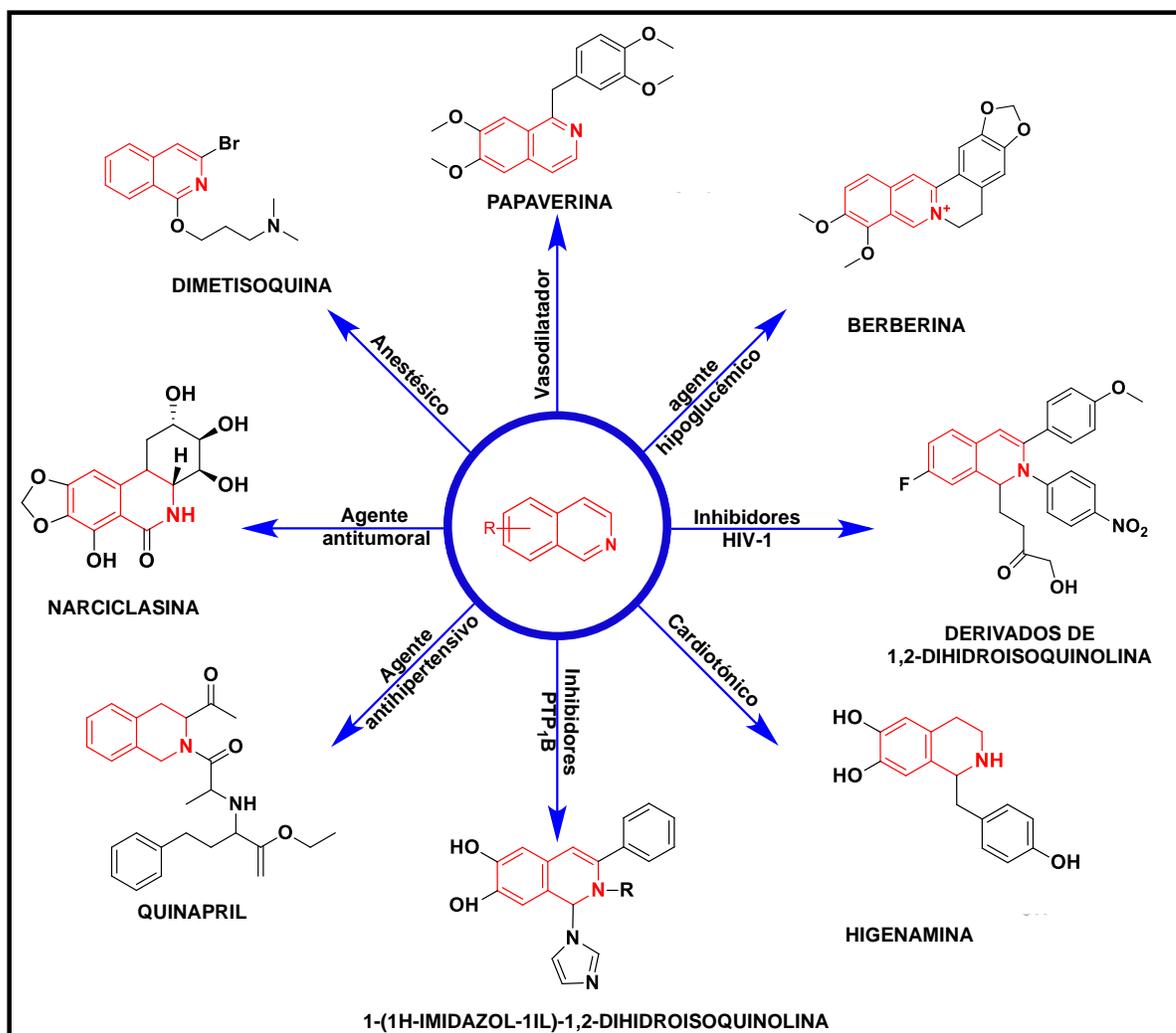


Figura 2. Ocurrencia de núcleo de isoquinolina en fármacos.

La Papaverina y algunos derivados son considerados por muchos como el más hábil relajante del músculo liso, dentro de sus aplicaciones cuenta con un considerable efecto vasodilatador, es usado para el tratamiento tópico profiláctico del vasoespasmo intraoperativo. La Papaverina actúa directamente en los canales de calcio causando un aumento directo en el campo, este aumento conduce a la activación de la proteína cinasa y de la relajación no selecta del músculo liso⁸.

La Berberina es el principal componente activo de una antigua hierba China *Coptis chinensis*, que se ha utilizado para tratar la diabetes durante miles de años. La estructura química de berberina y de alcaloides isoquinolinicos relacionados es

absolutamente diferente de otros agentes hipoglucémicos comúnmente usados, tales como sulfonilureas, biguanidas, entre otros. Por lo tanto, si la eficacia y la seguridad de berberina se confirman, puede servir como nueva clase de medicación antidiabética⁹.

Derivados de 1,2-dihidroisoquinolina, recientemente se ha reportado la síntesis y evaluación de compuestos 1,2-dihidroderivados de isoquinolina del tipo 4-(7-fluoro-3-(4-metoxifenil)-2-(4-nitrofenil)-1,2-dihidroisoquinolin-1-il)-1-hidropropan-2-ona. Estos compuestos fueron evaluados versus, actividad inhibitoria HIV integrasa (HIV1-IN).¹⁰

La Higenamina es un alcaloide benciltetrahydroisoquinolínico, aislado como una mezcla racémica de las raíces de la planta *Aconitum sp.* Este alcaloide isoquinolínico, presenta actividad estimulante de los β -adrenoreceptores cardiacos, vasodilatante y acción antiagregante de las plaquetas.¹¹

Derivados de 1-(1*H*-imidazol-1-il)-1,2-dihidroisoquinolinas, fueron usados en ensayos biológicos y han mostrado un prometedor efecto de inhibición a la proteína tirosinafosfatasa 1B (PTP1B (del inglés)). Este efecto está asociado a tratamientos para diabetes y obesidad. La inhibición de PTP1B, podría mejorar la sensibilidad de la señalización de la insulina.¹²

El Quinapril es un antihipertensivo del tipo de inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (ECA). El efecto en la hipertensión, se ha asociado principalmente a la inhibición de la actividad de la enzima circulante y tisular, lo que reduce la formación de angiotensina II, la cual, es un poderoso vasoconstrictor que incrementa la tensión arterial por diferentes mecanismos.¹³

Narciclasina es un regulador del crecimiento vegetal, el cual ha demostrado que provoca pro-apoptosis a las células cancerosas. Lo anterior indica potentes efectos antitumorales en la apoptosis-resistente. Así como, en células cancerosas sensibles a la apoptosis, por que deterioran la organización del citoesqueleto de actina en las células cancerosas en concentraciones que no son citotóxicas.¹⁴

La Dimetisoquina, es un anestésico de aplicación superficial y se ha utilizado como loción o ungüento en concentraciones bajas (0.5%) para el alivio de la irritación por picaduras o ardor y dolor en dermatosis, incluyendo la quemadura suave. Se ha reportado menos tóxico que la dibucaína pero más tóxico que la procaína.¹⁵

3.2. METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS

Existe una variedad de métodos apropiados para síntesis de isoquinolinas y derivados descritos en la literatura. Los procesos contemplan desde las reacciones clásicas, hasta protocolos refinados con una gran variedad de metodologías sintéticas modernas y robustas que ofrecen selectividad y eficiencia. Estos procedimientos, han sido explotados y están disponibles para la obtención de compuestos que contienen el núcleo de isoquinolina. Dado que el núcleo de isoquinolina contiene un anillo aromático fusionado con un anillo heterocíclico de 6 miembros; las metodologías de síntesis preferidas, están encaminadas a la formación de este ciclo de 6 miembros.¹⁶ A continuación, se describirán algunos ejemplos selectos de síntesis de isoquinolinas.

3.2.1. SÍNTESIS DE BISCHLER-NAPIERALSKI

Este método consiste en una acilación de la β -feniletilamina **II** con cloruros de ácido, en presencia de P_2O_5 o $POCl_3$ que actúa como deshidratante y permite la ciclación de la amina generando el núcleo isoquinolínico **III**.¹⁷ Figura 3.

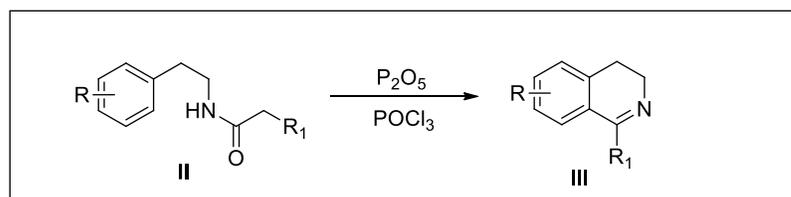


Figura 3. Síntesis de Bischler-Napieralski.

3.2.2. SÍNTESIS DE PICTET-SPENGLER

En décadas pasadas, el antiguo, pero todavía útil proceso Pictet-Spengler frecuentemente ha sido explorado como un método práctico para la síntesis de derivados de tetrahidroisoquinolinas **VI** y sistemas heterocíclicos relacionados. Esta reacción involucra una condensación entre una β -ariletilamina **IV** y un aldehído, cetona o compuesto 1,2-dicarbonílico catalizada por un ácido. La reacción es iniciada por la formación del ion iminio intermediario precursor de la imina **V**, que luego se cicla por un ataque nucleofílico del grupo arilo en una reacción de tipo Mannich.¹⁸ Figura 4.

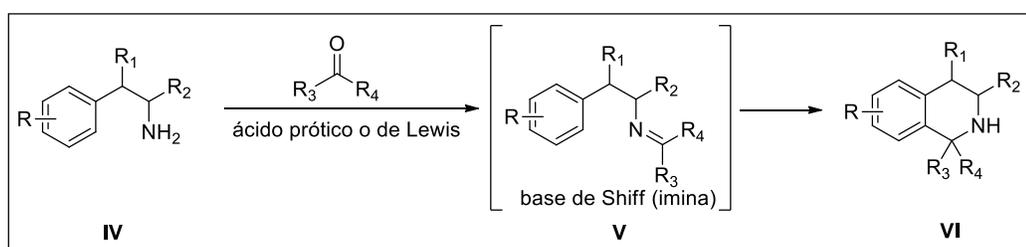


Figura 4. Síntesis de Pictet-Spengler.

3.2.3. SÍNTESIS DE POMERANZ-FRITSCH

Este proceso, consiste en la formación de una base de Schiff, a partir de un aldehído ó cetona aromática **VII** y una 2,2-dialcoxietilamina **VIII** que, por acción de un ácido de Lewis, permite la ciclación y proporciona la isoquinolina sustituida **IX**.¹⁹ Figura 5.

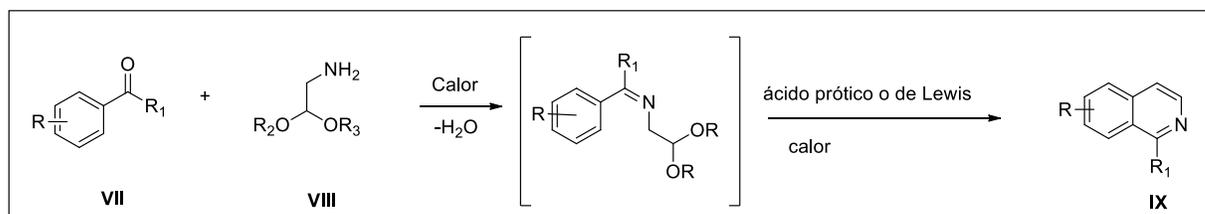


Figura 5. Síntesis de Pomeranz-Fritsch.

3.3. OTRAS METODOLOGÍAS EN SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS

A pesar de su versatilidad, los métodos clásicos de síntesis de isoquinolinas, como: Bischler–Napieralski y Pictet–Spengler, requieren condiciones ácidas fuertes lo que ha limitado su uso. En años recientes el desarrollo de nuevas metodologías de síntesis, ha permitido llevar a cabo procesos de construcción del núcleo isoquinolínico y derivados sustituidos en condiciones menos drásticas, aprovechando las bondades de catalizadores organometálicos principalmente, logrando eficiencia y selectividad en los productos. Dentro de estas metodologías, continuamente se han divulgado muchos métodos eficientes a través de reacciones de acoplamiento catalizadas por metales de transición. El uso de rodio, rutenio, paladio, cobre, plata, níquel, ente otros. Cada día es más frecuente el uso de estos procesos por la optimización de condiciones de reacción más amigables con el medio ambiente y por la posibilidad de generación de librería de compuestos.

3.3.1. SÍNTESIS A PARTIR DE OXIMAS

Un modelo en el cual se usan oximas aromáticas **X** y heteroaromáticas, es un ejemplo del uso de complejos organometálicos para la obtención de derivados de isoquinolina. Una oxima **X** sufre una ciclación regioselectiva con alquinos en presencia de cantidades catalíticas del dímero [(*p*-cimeno)RuCl₂]₂ **XI** y NaOAc²⁰, generando isoquinolinas del tipo **XII**. En otro trabajo, la misma materia prima (**X**) sufre una ciclación intermolecular con diazocompuestos catalizada por complejos de Rh(III) **XIII**. El proceso involucra una reacción tándem activación C-H, ciclación, y condensación, generando N-óxidos de isoquinolinas polisustituidas **XIV** y de piridina²¹. De igual manera una oxima **X** es útil para la síntesis de isoquinolinas **XVI** vía un acoplamiento con vinil azidas catalizada por Pd(II) **XV**.²² Figura 6.

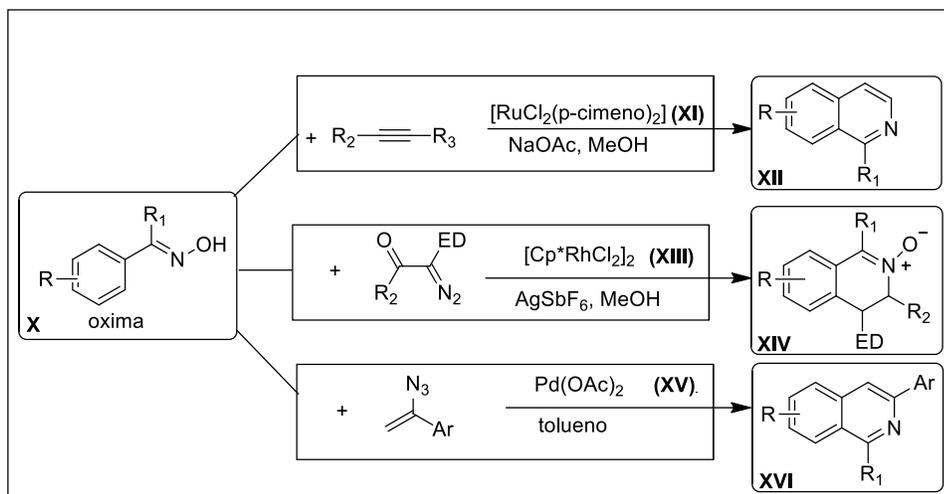


Figura 6. Isoquinolinas a partir de oximas y catalizadores organometálicos.

Ejemplos de ciclación quimio y regioselectiva para la obtención de isoquinolinas **XIX**, se han logrado en condiciones muy suaves vía una reacción en cascada de acetatos de 2-haloariloximas **XVII** con β -dicetonas y β -cetoesteres catalizada por cobre.²³ Figura 7.

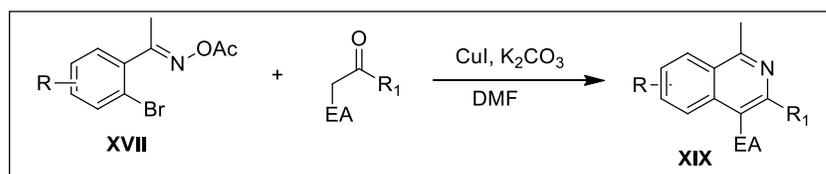


Figura 7. Síntesis de isoquinolinas a partir de oximas mediadas por cobre.

3.3.2. SÍNTESIS A PARTIR DE ALDEHÍDOS E ISOCIANATOS

Triflatos de plata, catalizan reacciones de 2-alquilbenzaldehydos **XX** con 2-isocianoacetatos **XXI** para obtener isoquinolinas **XXII** en condiciones de reacción muy suaves.²⁴ Figura 8.

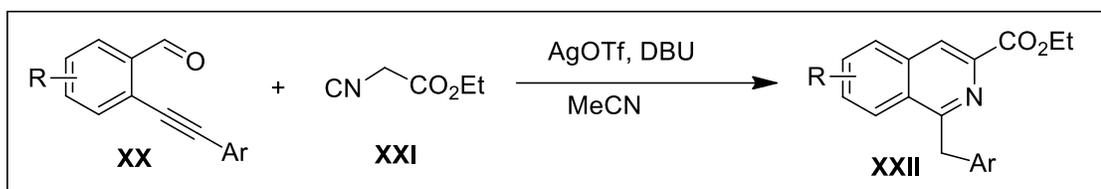


Figura 8. Síntesis de isoquinolinas a partir de alquinilaldehídos catalizado por plata.

3.3.3. SÍNTESIS A PARTIR DE CICLACIONES RADICALARIAS

Como se ha observado en las metodologías revisadas hasta este punto, el paso clave preferente y común ha sido una reacción de ciclación para obtener el núcleo de isoquinolina. Dentro de este abanico de posibilidades, las reacciones de ciclación por radicales alquilo o fenilo sobre dobles enlaces de enamidas, han sido explotadas en numerosos ejemplos para la obtención de isoquinolinas. Un modelo bastante estudiado donde se observó principalmente la formación de ciclos de 6 miembros, fue la ciclación de radicales arilos sobre dobles ligaduras de enamidas. En estos estudios realizados por Ishibashi y colaboradores^{25,26}, se emplea el sistema Bu₃SnH/AIBN o ACCN, el cual ha demostrado ser de gran utilidad para la obtención exclusiva de derivados de tetrahydroisoquinolina **XXVII**. La preferencia para la formación del heterociclo de 6 miembros se debe a la estabilización adicional por parte del nitrógeno al radical secundario, formado de la ciclación 6-*endo* (Fig. 9), además del efecto conformacional favorable debido a la presencia del grupo carbonilo (Carbono *sp*²). En el proceso de formación de la isoquinolina, el intermediario clave fue la enamida vinílica **XXVI**, la cual fue preparada partiendo de aminas tipo **XXIII**, que se acilaron para obtener la acetamida **XXIV**, que se oxidó al sulfóxido **XXV** y se eliminó a la enamida **XXVI**. En el proceso vía radicales de ishishashi²⁷, se resaltan tres aspectos importantes, el uso de un sulfóxido, una eliminación tipo Chugaev y los productos de ciclación radical de 6 miembros. Figura 9.

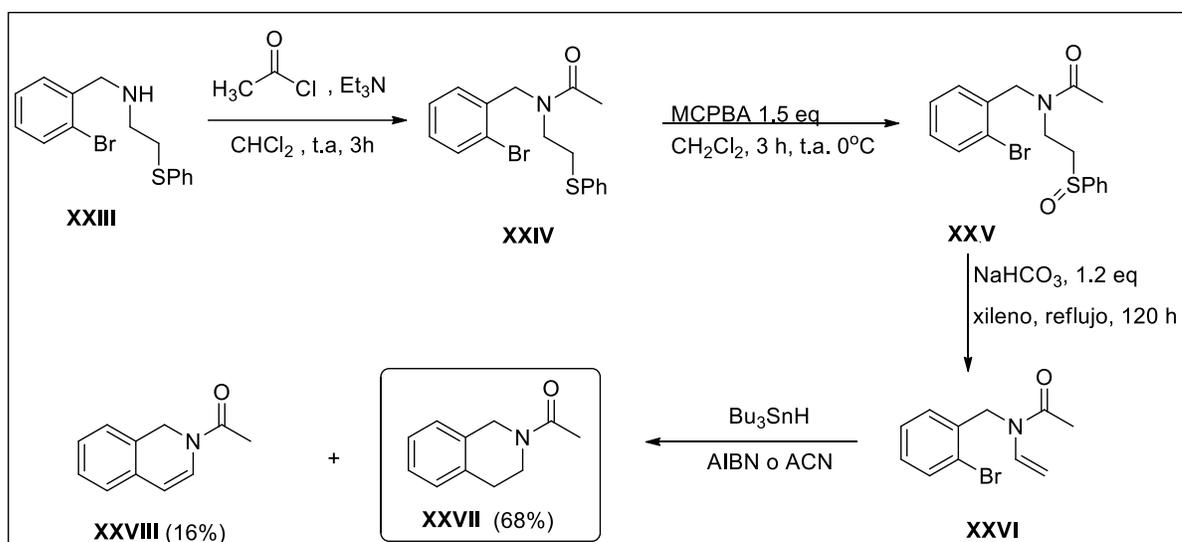


Figura 9. Tetrahidroisoquinolinas vía ciclación radical 6-endo sobre enamidas vinílicas

3.3.4. SÍNTESIS VÍA REACCIÓN DE PUMMERER

Dentro del arsenal de protocolos disponibles para la fabricación de compuestos heterocíclicos de 6 miembros, resalta la versátil reacción de ciclación de Pummerer²⁸. Desde su aparición en 1909, esta reacción ha sido ampliamente usada en numerosas aplicaciones sintéticas.²⁹ Particularmente, la formación de derivados isoquinolina a través de la ciclación inducida por un proceso Pummerer, ha sido estudiada por varios grupos de investigación.³⁰

La estrategia para la obtención de tetrahidroisoquinolinas **XXXV**, inicia con una condensación de cetonas bencílicas (**XXIX**) y 2-tiofenetilamina (**XXX**) catalizada con titanio, la reducción de la imina resultante se realizó con NaBH4 originando las aminas **XXXI**, a las cuales se les introdujo el grupo *N*-formil seguido de oxidación del sulfuro. La reacción del sulfóxido **XXXII**, en benceno con ácido trifluoroacético, generó el producto de ciclación **XXXIII**. Finalmente, una desulfurización con níquel seguida de una hidrólisis o reducción conduce a las *N*-alquiltetrahidroisoquinolinas **XXXV**. Figura 10.

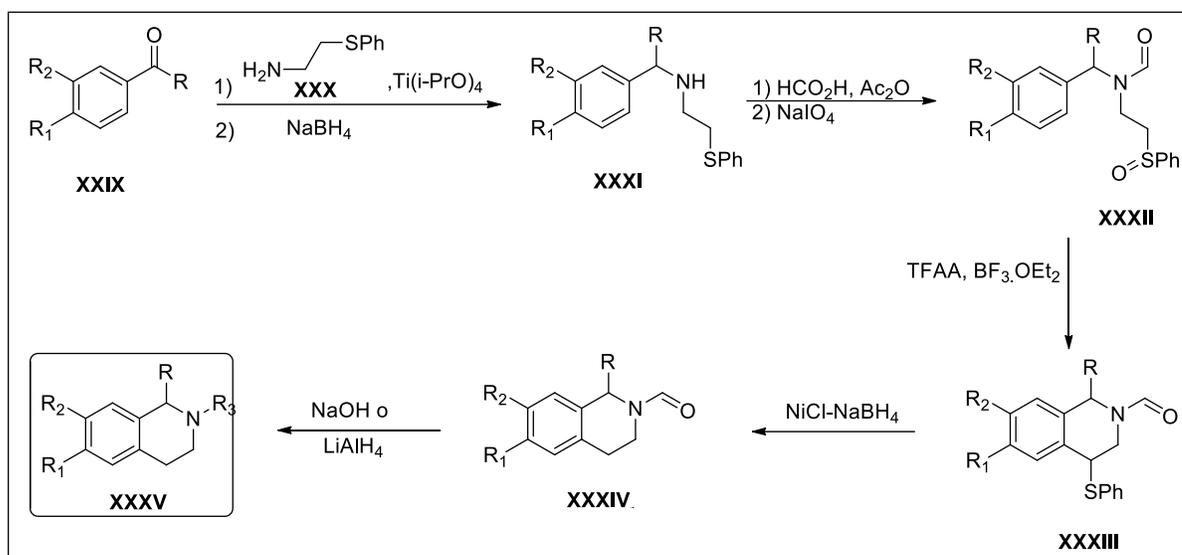


Figura 10. Reacción ciclación de Pummerer para obtener isoquinolinas.

3.3.5. SÍNTESIS DE 1-(TIOARIL)ISOQUINOLINAS

En el mismo enfoque de generar diversidad estructural y patrones de sustitución de isoquinolinas, recientemente se publicó un trabajo interesante por Li Rong y colaboradores³¹, en el cual se hace énfasis en la importancia, de generar un método general para la obtención de isoquinolinas **XXXVIII** que contengan un grupo tioarilo o tioalquilo. Dada la creciente prevalencia de los compuestos que contienen azufre en productos farmacéuticos, la introducción de un grupo tioarilo o tioalquilo en la arquitectura de la isoquinolina sería de gran valor sintético. En su trabajo, se describe un proceso tándem de ciclación arilación, a partir de tiocianatos **XXXVI** y sales de diariliodonio **XXXVII**, catalizado por cobre. Es el primer método general para construir los potencialmente útiles derivados de 1-(tioaril)isoquinolina **XXXVIII**. Figura 11.

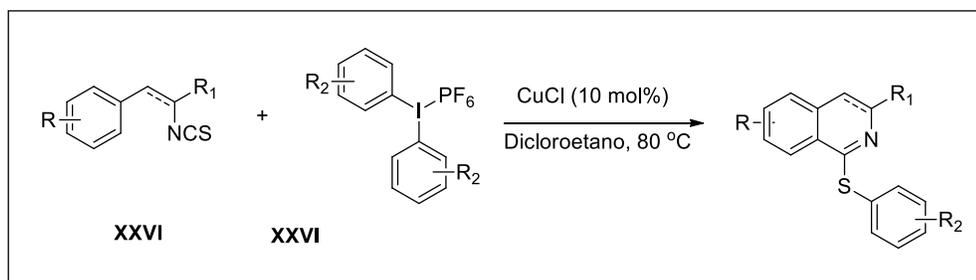


Figura 11. Síntesis de 1-(tioaril)isoquinolina, a partir de tiocianatos catalizado por cobre.

A pesar de disponer en la actualidad de un buen número y de una gran variedad de metodologías para la síntesis de isoquinolinas y derivados como los presentados anteriormente (apartados 3.2.1 - 3.3.5, figuras 3 - 11), la investigación orientada a diseñar, implementar y/o mejorar metodologías de síntesis de isoquinolinas, no caduca. La razón radica en la suprema importancia de estos compuestos en el mundo de los medicamentos y de la industria en general. Lo anterior, conduce a la búsqueda de métodos de síntesis que ofrecen condiciones de reacción menos drásticas y más amigables con el medio ambiente (bajas temperaturas de reacción, tiempos cortos de reacción, disminución en el uso de disolventes orgánicos, procesos libres de catalizadores metálicos etc.) y en el marco de la química verde.

Particularmente nos llamó la atención la necesidad de incrementar posibilidades de síntesis de isoquinolinas, ofreciendo intermediarios o precursores que pudiesen obtenerse de materias primas de fácil acceso (reacción de Pummerer) y la obtención de isoquinolinas que contengan sustituyentes como es el caso de tioalquil o tioaril compuestos como se ha expuesto en trabajos recientes³¹.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente, existe una imperiosa necesidad de ofrecer librerías de compuestos para hacer frente a diversas enfermedades, que afectan nuestra salud. Sumado a lo anterior existe una demanda de sustancias químicas con potencial en aplicaciones agroindustriales y tecnológicas. Esta inclinación, hace relevante para los químicos orgánicos, particularmente a los dedicados a la síntesis orgánica, continuar contribuyendo con estudios para la obtención de compuestos con estas características. En este marco, la innumerable variedad, complejidad estructural y las diferentes propiedades que presentan las isoquinolinas y sus derivados, ha permitido conservar el interés de proveer librerías de compuestos análogos para evaluar sus propiedades medicinales, agronómicas e industriales. Por lo tanto, la apuesta por el desarrollo de nuevas metodologías para la obtención de estos importantes compuestos heterocíclicos prevalece como un área atractiva en la investigación en síntesis orgánica. El diseño de procesos enmarcados en protocolos en los cuales, se usen materias primas de fácil disponibilidad, bajo costo, procedimientos sintéticos sencillos, eficientes, novedosos y en condiciones amigables con el medio ambiente, son objeto de estudio actualmente. En este ámbito de tendencias, el desarrollo de metodologías de síntesis para la construcción, del núcleo de isoquinolina y derivados sustituidos en condiciones menos drásticas, con el uso de procesos conocidos o novedosos, que incorporen elementos de diversidad estructural, sobresale como un reto a desarrollar en el abanico de posibilidades a trabajar en síntesis orgánica, resaltando la preparación de precursores que permitan la obtención de isoquinolinas como enfoque principal, dentro de una propuesta de síntesis general.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- Aplicar y desarrollar metodologías de síntesis orgánica orientadas a la preparación de precursores apropiados para ser usados como intermediarios en la síntesis de isoquinolinas.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Explorar y optimizar las condiciones de reacción para preparar derivados de *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)alquil) acetamidas.
- Establecer y optimizar condiciones de reacción para preparar derivados de *N*-(2-bromobencil)-*N*-(2-(tiofenil)vinil)aminas.
- Usar los protocolos de ciclación tipo Pummerer para obtener derivados isoquinolínicos.
- Purificar por filtración, recristalización o cromatografía de columna flash los precursores intermediarios y los productos obtenidos en cada una de las reacciones.
- Identificar los precursores intermediarios y los productos puros obtenidos por técnicas o métodos espectroscópicos de: Infrarrojo (IR), Resonancia Magnética Nuclear de Hidrógeno y Carbono (RMN-¹H y RMN-¹³C).

6. HIPÓTESIS

De acuerdo a los antecedentes, en el presente trabajo, plantea diferentes alternativas para la preparación de sistemas apropiados para la síntesis de isoquinolinas.

Propuesta I. Preparación del intermediario clave tipo **6** (sulfóxido). Orientado a la obtención de isoquinolinas tipo **7**. El proceso iniciará con la preparación de la imina **3** a partir de aldehídos tipo **1** y la 2-tiofenetilamina **2**, donde la imina se reducirá a la amina **4**, la cual se acilara a amida tipo **5**, posteriormente se llevara a cabo la oxidación del azufre el cual debe permitir la obtención de *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfenil)alquil)acetamida **6**. Finalmente, al realizar la reacción de Pummerer nos permitirá obtener las isoquinolinas tipo **7**. Figura 12.

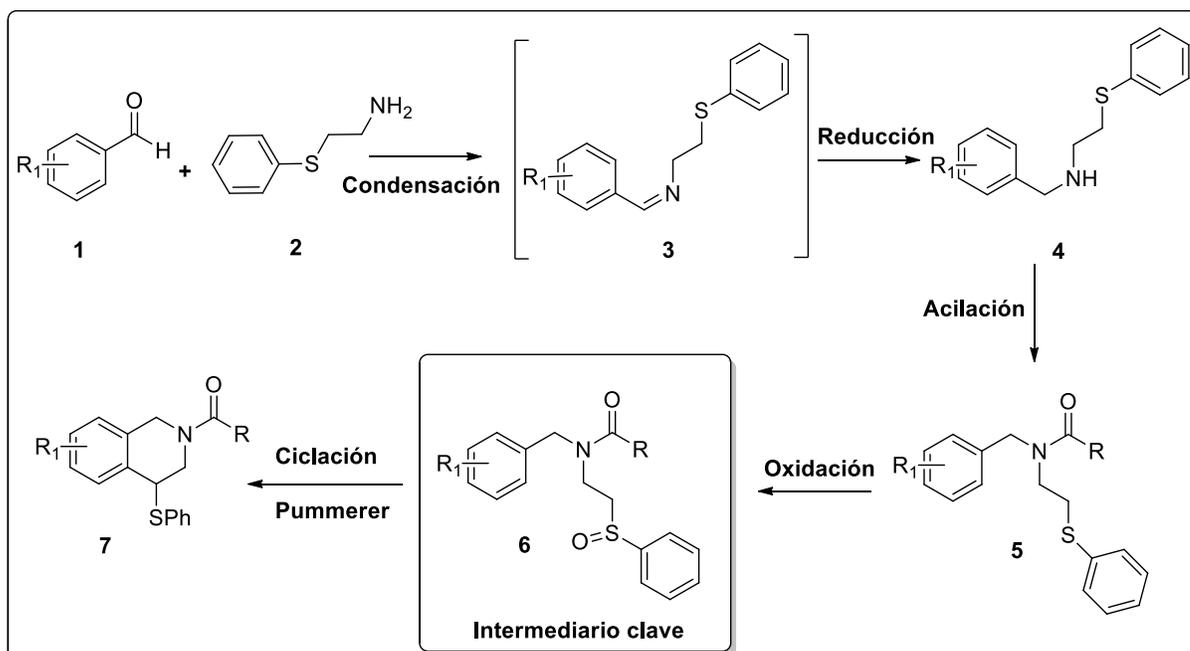


Figura12. Propuesta I. Ruta sintética para la obtención *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfenil)alquil)acetamida **6**, como intermediario clave hacia la síntesis de dihidroisoquinolinas.

Propuesta II. Preparación de intermediarios tipo **11**, orientado a la obtención de isoquinolinas tipo **12**. El proceso iniciará con la preparación del aldehído **9**, para luego por condensación con bromobencilamina **8**, obtener la imina intermediaria **10**, la cual se intentará atrapar mediante un desplazamiento del equilibrio imina-enamima y así lograr la obtención del intermediario clave **11**. De obtener de manera eficiente este intermediario se llevarán a cabo estudios de ciclación de esta enamida, la cual será un precursor directo para una reacción de ciclación por acoplamiento con metales del bromo y el doble enlace, o ya sea por una reacción radicalaria de un radical fenilo sobre el doble enlace de la enamida. Es importante resaltar que el objetivo más importante es la preparación del intermediario clave **6** en esta etapa del proyecto. Figura 13.

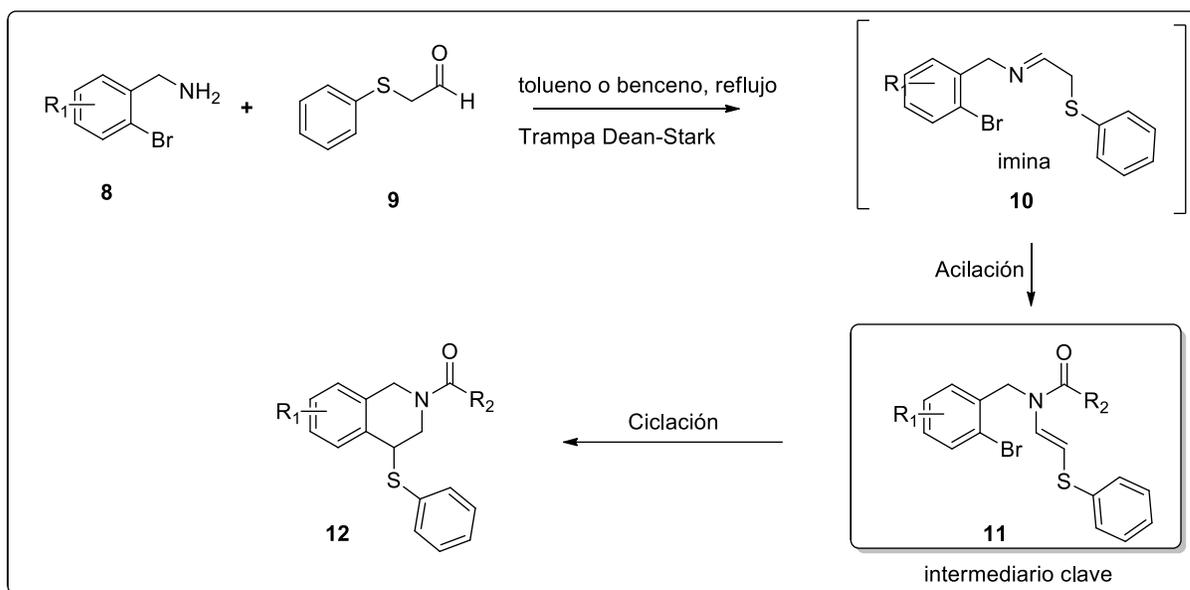


Figura 13. Propuesta II, para la obtención de viniltiofenetilalquilamidas **13**, como intermediario clave hacia la síntesis de dihidroisoquinolinas.

7. MATERIAL Y REACTIVOS

MATERIAL DE LABORATORIO

- Agitadores magnéticos
- Anillo de hierro
- Barras magnéticas
- Bomba de vacío
- Cámara cromatográfica
- Codo
- Columnas para cromatografía Flash de varios tamaños
- Cromatoplasmas de gel de sílice 60(ALUGRAM SIL G/UV254)
- Embudos Büchner
- Embudos de separación 25, 50 y 150 mL
- Embudos de vidrio
- Espátulas de acero inoxidable
- Frascos de vidrio
- Mangueras para aire y vacío
- Matraz bola junta 24/40 de 10, 25, 50, 125 y 250 mL
- Matraz Erlenmeyer 50, 125 mL
- Pinzas de disección
- Pinzas de tres dedos
- Pipetas Pasteur
- Pissetas de 500 y 1000 mL
- Probeta graduada 10, 25, 50, y 100 mL
- Recirculador de agua
- Refrigerante
- Soporte universal
- Tapones
- Trampa Dean-Stark
- Vasos de precipitado 25, 50, 100 mL
- Viales de 5 mL

EQUIPOS E INSTRUMENTOS DE LABORATORIO

- Balanza analítica Pioneer marca Ohaus
- Espectrofotómetro de Resonancia Magnética Nuclear 400 MHz, marca Agilent
- Espectrofotómetro Infrarrojo Cary 630 FTIR tipo ATR Agilent
- Estufa
- Lámpara de UV Mineral Light
- Pistola de calor Black Decker Hg 1300
- Parrilla de agitación y calentamiento Thermo Scientific
- Rotavapor Buchi R-100
- Termómetro de -10 °C a 400 °C
- Campana de extracción

REACTIVOS Y MATERIAS PRIMAS

- 2-Bromo-1,1-dietoxietano
- 2-Oxazolidinona
- 2,3,4-Trimetoxibenzaldehído
- 6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-carbaldehído
- Ácido fosfomolibdico
- Acetato de etilo
- Ácido clorhídrico
- Ácido metacloroperbenzoico
- Agua destilada
- Anhídrido trifluoroacético
- Benceno
- Benzaldehído
- Bicarbonato de sodio
- Bromoacetaldehído dietil acetal
- Borohidruro de sodio

- Clorhidrato de 2-Bromobencilamina
- Cloruro de metileno
- Cloroacetaldehído dimetil acetal
- Cloruro de acetilo
- Etanol
- Gel de sílice 60 (0.040-0.063mm., malla 230-4000 ATMS)
- Hexano
- Hidróxido de potasio
- Hidróxido de sodio
- Metaperyodato de sodio
- Metanol
- n-Propanol
- p- Anisaldehído
- Sílice para cromatografía Flash
- Sufato de sodio anhidro
- Tiofenolato de sodio
- Tolueno
- Trifluoruro de boro dietil eterato
- Yoduro de metilo

8. DISEÑO EXPERIMENTAL

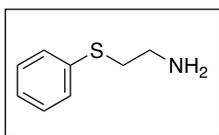
Tipo de estudio: Experimental prospectivo transversal.

Población de estudio: Intermediarios útiles para la síntesis de isoquinolinas

9. DESARROLLO EXPERIMENTAL

Preparación de la Feniltioetilamina

2-(feniltio)etanamina (2)



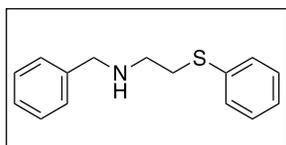
En un matraz bola de 250 mL se disolvieron 5.46 g (41.34 mmol) de tiofenolato de sodio en 100 mL de *n*-propanol. Seguidamente se adicionaron 3.0 g (34.45 mmol) de 2-oxazolidinona. La mezcla de reacción se calentó a temperatura de reflujo (97°C) por 4 horas, al término de la reacción se evaporó el disolvente a presión reducida y se agregó agua (35 mL), los compuestos orgánicos se extrajeron con CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía flash (AcOEt/MeOH 7:3), obteniéndose un rendimiento de 90% (4.75 g) como un líquido amarillo viscoso. Los datos espectroscópicos corresponden con los reportados en la literatura. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7.36 - 7.15 (m, 5H), 3.01 - 2.86 (dd, 2H), 1.68 (s, 2H); **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 135.8, 129.7, 129.7, 128.9, 126.1, 41.5, 38.03, 35.1; **IR (ATR) cm⁻¹**: 3356, 3290, 3055, 2924, 2855, 1581, 1475; **EM (IE) m/z (%)** 153(M+,30), 136(5), 124(100), 109(12), 91 (10), 77(10), 65(7), 45(10), 30(45).

Preparación de aminas secundarias 4

Procedimiento General

En un matraz redondo de 100 mL se colocaron 0.5 g (3.27 mmol) de 2-(tiofenil)etanamina **2**, más (3.91 mmol) de los aldehídos (**1 a - d**), (**(a)** Benzaldehído, **(b)** 4-Metoxibenzaldehído, **(c)** 2,3,4-Trimetoxibenzaldehído, **(d)** 6-Bromo-1,3-benzodioxol-5-carboxaldehído) disueltos en 20 mL de metanol. Posteriormente, la mezcla de reacción se colocó en agitación y temperatura ambiente por 8 horas. Seguidamente, se colocó en un baño de hielo y se agregó 0.148 g (3.91 mmol) de NaBH₄ dividido en 6 porciones a intervalos de 10 minutos para un total de 1 hora, al término de la adición la mezcla de reacción se dejó en agitación por 1.5 horas más (monitoreando el curso de la reacción por CCD). Posteriormente se eliminó el disolvente a presión reducida y se agregó agua (15 mL) se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto fue purificado por CC, obteniéndose un líquido amarillo viscoso. Los datos espectroscópicos corresponden con lo esperado.

N-Bencil-2-(feniltio)etanamina (4a)



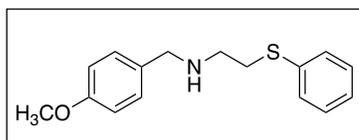
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo claro y viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 8:2

Rendimiento: 95%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.33 - 6.84 (m, 10H), 4.47 (s, 2H), 3.50 - 3.48 (t, 2H), 3.06 - 3.10 (t, 2H) 1.56 (s, 1H); **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 140.2, 139.4, 132.3, 131.9, 131.5, 130.9, 130.9, 130.0, 128.1, 60.1, 59.9, 54.9, 53.7, 35.8, 32.8. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3030, 2843, 1440, 1258, 1158, 1011.

N-(4-Metoxibencil)-2-(feniltio)etanamina (4b)



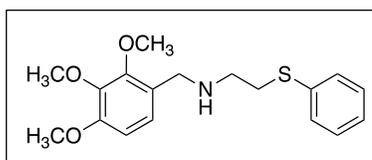
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo claro y viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 8:2

Rendimiento: 98%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.05 - 6.77 (m, 9H), 4.44 (s, 2H), 3.75 - 3.78 (s, 3H), 3.48 - 3.50 (t, 2H), 3.06 - 3.10 (t, 2H) 1.56 (s, 1H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 161.9, 139.4, 135.5, 134.5, 134.5, 132.3, 132.3, 131.9, 131.9, 128.1, 117.1, 117.1, 58.8, 54.9, 53.7, 36.8. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3040, 2938, 2844, 1445, 1268, 1161, 1001.

2-(Feniltio)-N-(2,3,4-trimetoxibencil)etanamina (4c)



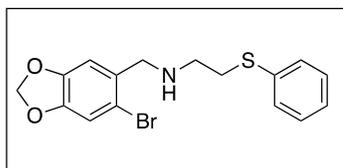
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo claro y viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 8:2

Rendimiento: 98%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.17 - 7.33 (m, 5H), 6.89 - 6.91 (d, 1H), 6.58 - 6.61 (d, 1H), 3.84 - 3.90 (t, 9H), 3.72 (s, 2H), 3.06-3.09 (dd, 2H), 2.81 - 2.84 (dd, 2H) 1.937 (s, 1H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 155.2, 153.3, 145.3, 139.4, 132.3, 132.3, 131.9, 131.9, 128.1, 125.2, 118.4, 107.5, 63.8, 63.3, 59.1, 53.7, 51.1, 35.8. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3328, 3057, 2929, 1503, 1441, 1259, 1213, 1159, 1031, 742.

N-((6-Bromobenzo[1,3]dioxol-5-il)metil)-2-(tiofenil)etanamina (4d)



El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo y viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 8:2

Rendimiento: 97%

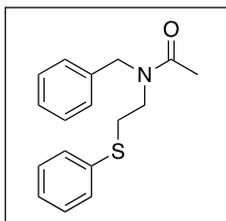
RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.35-7 - 6.79 (m, 7H), 5.94 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.26-3.24 (dd, 2H), 2.81-2.84 (dd, 2H) 1.937(s, 1H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** 155.2, 153.3, 145.3, 139.4, 132.3, 132.3, 131.9, 131.9, 128.1, 125.2, 118.4, 107.5, 63.3, 59.1, 53.7, 35.8. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3330, 3027, 2919, 1503, 1441, 1259, 1213, 1159, 1018, 910, 745.

Preparación de la acetamida 5

Procedimiento general

En un matraz redondo de 50 mL se colocaron 1.78 mmol de las aminas secundarias (**4 a - d**), más 0.21 g (0.29 mL, 2.1 mmol) de trietilamina previamente disueltos en 10 mL de cloruro de metileno a aproximadamente 0 °C (en un baño de hielo). Seguidamente se agregó gota a gota en un lapso aproximadamente de 5 minutos 0.16 g (0.15 mL, 2.1 mmol) de cloruro de acetilo. La mezcla de reacción se colocó por 1 hora en agitación constante y a temperatura ambiente. Al término de la reacción, se eliminó el disolvente en un rotavapor. A el crudo de reacción se le agregó agua (50 mL) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente en un rotavapor a presión reducida. El producto fue purificado por cromatografía de columna con mezclas de Hexano/AcOEt, obteniéndose el producto como un líquido viscoso en un buen rendimiento. Los datos espectroscópicos corresponden con lo esperado (mezcla de rotámeros).

N-Bencil-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (5a)



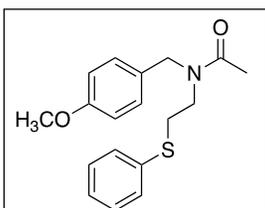
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo y viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 6:4

Rendimiento: 98%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 - 7.08 (m, 10H), 4.54 - 4.49 (d, 2H), 3.55 - 3.41 (dd, 2H), 3.38-3.33(dd, 2H), 2.06 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** 169.2, 136.4, 136.4, 129.3, 129.3, 128.9, 128.5, 128.5, 127.9, 127.9, 127.1, 125.1, 125.0, 51.2, 48.6, 30.1, 29.9. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3030, 2843, 1440, 1258, 1158, 1011.

N-(4-Metoxibencil)-N-(2-(feniltio)etil)acetamida (5b)



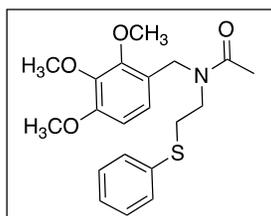
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo y viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 1:1

Rendimiento: 97%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.05 - 7.33 (m, 5H), 6.99 - 6.02 (d, 2H), 6.77 - 6.84 (d, 2H), 4.44 - 4.47 (s, 2H) 3.75 - 3.78 (t, 3H), 3.48 - 3.50 (t, 2H), 3.06 - 3.10 (t, 2H) 1.56 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 169.2, 158.9, 136.4, 131.5, 131.5, 129.3, 129.3, 128.9, 128.9, 128.7, 125.1, 114.1, 114.1, 55.8, 51.2, 48.6, 30.1, 23.0. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3060, 2938, 2844, 1639, 1445, 1268, 1161, 1001.

***N*-(2-(Feniltio)etil)-*N*-(2,3,4-trimetoxibencil)acetamida (5c)**



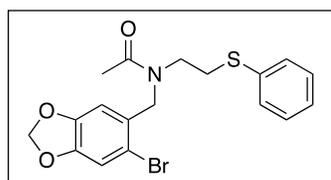
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 1:1

Rendimiento: 99%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.34 - 7.22 (m, 5H), 6.61 - 6.56 (d, 1H), 6.51 - 6.41 (d, 1H), 3.87 - 3.80 (t, 9H), 3.50 - 3.46 (dd, 2H), 3.07 - 3.03 (dd, 2H), 2.12 - 2.0 (t, 2H), 1.89 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 169.2, 152.2, 152.1, 150.3, 142.3, 142.3, 136.4, 129.3, 128.9, 125.1, 122.2, 115.4, 104.5, 60.8, 60.3, 56.1, 51.2, 45.7, 30.1, 21.1. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3328, 3057, 2929, 1657, 1503, 1441, 1259, 1213, 1159, 1031, 742.

***N*-(6-Bromobencil[1,3]dioxol-5-il)metil)-*N*-(2-(feniltio)etil) acetamida**



El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 1:1

Rendimiento: 95%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.39 - 7.11 (m, 7H), 6.11 - 6.07 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 3.59 - 3.56 (dd, 2H), 3.46 - 3.43 (dd, 2H), 2.30 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 169.2, 147.6, 146.6, 136.4, 134.1, 129.3, 128.9, 128.9, 125.1, 125.1, 119.9, 116.2, 115.1, 51.2, 47.8, 30.0, 23.0. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3311, 3017, 2975, 1666, 1516, 1431, 1256, 1219, 1159, 1032, 798, 687.

Preparación de sulfóxidos 6

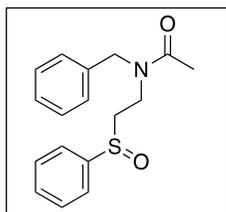
METODO I

En un matraz bola de fondo redondo de 50 mL se colocaron 1.6 mmol de las acetamidas (**5 a - d**), y 15 mL de cloruro de metileno. Seguidamente el matraz de reacción se llevó a un baño de hielo a una temperatura de aproximadamente 0°C y se agregó lentamente en intervalos de cada 15 minutos durante 4 horas un total de 0.42 g (2.40 mmol) de MCPBA, monitoreando la reacción por CCD. Transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 1 hora más. Al término de la reacción el exceso de ácido se neutralizó con una disolución saturada de NaHCO₃ (10 mL), y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente en un rotavapor a presión reducida. El producto fue purificado por CC, obteniéndose como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos corresponden con lo esperado.

METODO II

En un matraz redondo de 50 mL se colocó 1.6 mmol de las acetamidas (**5 a - d**), y 15 mL de metanol. Seguidamente se agregó lentamente a 0°C (en un baño de hielo) (1.92 mmol) de metaperyodato de sodio, se mezcló por 1 hora. La mezcla de reacción se colocó en agitación a temperatura ambiente por 18 horas más. Al término de la reacción se evaporó el disolvente y la mezcla de reacción se disolvió en 20 mL de cloruro de metileno, se filtró a vacío en un embudo de vidrio sinterizado y se evaporó nuevamente el disolvente a vacío en un rotavapor. El producto fue purificado por cromatografía de columna (mezclas Hexano/AcOEt), obteniéndose el producto como un aceite amarillo. Los datos espectroscópicos corresponden con lo esperado.

N-Bencil-***N***-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**6a**)



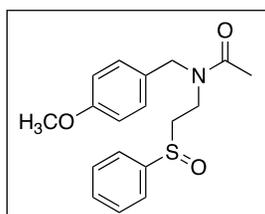
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 3:7

Rendimiento: 97%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.71 - 7.23 (m, 10 H), 4.97 (s, 2H), 3.64 - 3.61 (dd, 2H), 3.14 - 3.11 (dd, 2H), 2.33 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 169.2, 145.7, 136.4, 131.1, 129.8, 129.8, 128.5, 128.5, 127.9, 127.9, 127.0, 124.2, 124.2, 49.5, 46.8, 46.4, 21.3. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3311, 3017, 2975, 1666, 1516, 1431, 1256, 1219, 1159, 1032, 798, 687.

***N*-(4-Metoxibencil)-*N*-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (6b)**



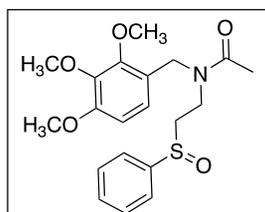
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 2:8

Rendimiento: 98%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 - 6.79 (m, 9 H), 4.51 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.22 - 3.16 (dd, 2H), 2.99 - 2.94 (dd, 2H), 2.09 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 170.6, 160.0, 159.9, 145.7, 136.4, 131.1, 129.8, 129.8, 125.5, 125.5, 127.9, 127.9, 127.0, 124.2, 124.2, 49.5, 46.8, 21.3. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3291, 3011, 2974, 1686, 1555, 1438, 1256, 1219, 1159, 1032, 790, 701.

***N*-(2-(Fenilsulfinil)etil)-*N*-(2,3,4-trimetoxibencil)acetamida (6c)**



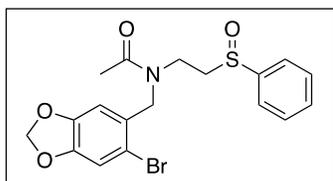
El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo viscoso.

Fase móvil: Hexano/AcOEt 2:8

Rendimiento: 95%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 - 6.59 (m, 7H), 5.27 (s, 2H), 3.87 - 3.80 (t, 9H), 3.16 - 3.12 (dd, 2H), 2.93 - 2.90 (dd, 2H), 2.12 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 163.2, 152.0, 150.3, 150.2, 145.7, 142.3, 142.3, 131.1, 129.8, 129.8, 124.4, 122.2, 115.4, 104.5, 104.5, 60.3, 53.1, 46.0, 43.2, 25.1. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3328, 3057, 2929, 1657, 1503, 1441, 1259, 1213, 1159, 1031, 742.

***N*-((6-Bromobenzo[1,3]dioxol-5-il)metil)-*N*-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (6d)**



El producto purificado se obtuvo como un líquido amarillo viscoso.

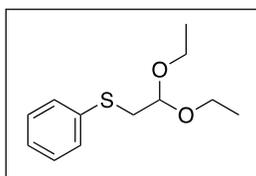
Fase móvil: Hexano/AcOEt 2:8.

Rendimiento: 95%

RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.60 - 6.59 (m, 7H), 5.27 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.16 - 3.12 (dd, 2H), 2.93 - 2.90 (dd, 2H), 2.12 (s, 3H). **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 170.9, 147.8, 146.1, 146.1, 145.7, 134.1, 131.1, 129.6, 128.6, 124.1, 119.9, 116.2, 115.2, 101.2, 48.7, 46.9, 46.2, 20.5. **IR (ATR) (cm⁻¹)** 3305, 2929, 1657, 1593, 1503, 1451, 1259, 1213, 1159, 1025, 852.

Preparación del Dietilacetil

(2,2-Dietoxietil)(fenil)sulfuro (17)



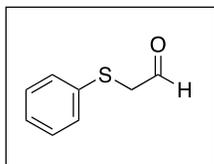
En un matraz bola de 100 mL se disolvieron 2.0 g (15.1 mmol) de tiofenolato de sodio en 30 mL de etanol y se agitó por 15 minutos.

Seguidamente se adicionaron 2.3 mL (15.17 mmol) de 2-Bromo-1,1-dietoxietano. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 1

hora, al término de la reacción se evaporó el disolvente a vacío y se disolvió en agua (20 mL) extrayendo con AcOEt (3 x 15 mL). La fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se eliminó el disolvente a presión reducida en un rotavapor. El producto fue purificado por CC (Hexano/AcOEt 95:5), obteniéndose un rendimiento de 91.3% (2.51 g) como un líquido amarillo poco viscoso, con olor característico. **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ: 7.39 - 7.16 (m, 5H), 4.66 - 4.63 (t, 1H), 3.70 - 3.63 (q, 2H), 3.58 - 3.50 (q, 2H), 3.14 - 3.12 (d, 2H), 1.22 - 1.17 (t, 6H); **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ: 133.8, 129.5, 129.3, 128.9, 128.7, 126.1, 110, 62.8, 62.7, 41.5, 15.03, 15.03; **IR (ATR) cm⁻¹**: 2931, 2828, 1578, 1475, 1437, 1116, 1056.

Preparación del Acetaldehído

2-(Tiofenil)acetaldehído (9)



En un matraz bola de 100 mL se disolvió el (2,2-dietoxietil)fenil)sulfuro (**16**) 1.8 g (7.95 mmol) en 15 mL de acetona y 25 mL de una disolución HCl al 1%. La mezcla de reacción se colocó a reflujo por 2.5 horas, al término de la reacción se evaporó la acetona y a la mezcla acuosa se le realizó extracciones con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se eliminó el disolvente en rotavapor a presión reducida. El producto fue llevado a la siguiente reacción sin purificar, sin embargo, se observa un producto muy abundante $R_f = 0.5$ (Hexano/AcOEt 9:1), obteniéndose 1.48 g como un líquido amarillo-verdoso poco viscoso con olor agradable (característico de los aldehídos). **RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃)** δ : 9.55 (s, 1H), 7.54 - 7.20 (m, 5H), 3.60 (s, 2H); **RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃)** δ : 191.1, 135.4, 129.5, 129.4, 123.6, 41.8; **IR (ATR) cm⁻¹**: 3463, 2920, 2822, 1642, 1510, 1235.

10. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En esta sección se reportan los principales resultados obtenidos y se hace un análisis de ellos; tanto en la síntesis de los precursores, como en las reacciones intermedias involucradas para la obtención de las *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)alquil)acetamidas **6a-d** (las cuales por conveniencia llamaremos también sulfóxidos **6a-d** y la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(2-(tiofenil)vinil)amina **11**. En la parte inicial de este proyecto de investigación, se propuso la síntesis de las enaminas y enamidas vinílicas, como sistemas óptimos para la posterior obtención de las isoquinolinas. Cabe mencionar, que una parte del trabajo experimental se concentró en el establecimiento de las condiciones de reacción óptimas para la construcción de los precursores, para los cuales fue necesario partir de una serie de materias primas diferentes, algunas disponibles comercialmente y otras tuvieron que ser preparadas.

SINTÉSIS DE *N*-BENCIL-*N*-(2-(FENILSULFINIL)ETIL)ACETAMIDA

PROPUESTA I

Como se mencionó previamente, la reacción de Pummerer ha sido usada como estrategia para la formación de isoquinolinas. En este proceso, es esencial la construcción de un sulfóxido; el cual es el intermediario típico como intermediario clave para una reacción de ciclación sobre un anillo aromático. En nuestro caso, el intermediario clave a obtener sería la *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)alquil)acetamida **6** (Figura 12). En esta metodología general usada para preparar estas acetamidas se logró en 3 etapas: aminación reductiva, acetilación y oxidación. Es importante mencionar que inicialmente se preparó la tiofenetilamina **2**, ya que esta no es comercializada.

Síntesis de la tiofenetilamina (2)

A pesar de que existen varias vías para la obtención de este precursor, El método más apropiado ha sido descrito igualmente por Ishibashi³³ basado en la química de los estudios de tiofenoles. El método consistió en mezclar el tiofenolato de sodio **14** disuelto en etanol, con la 2-oxazolidinona **13** la interacción de este par de reactantes

ocurre a través de un ataque regio selectivo por parte del tiofenóxido a la oxazolidinona **13**, originando la tiofenetilamina **2**. Esta metodología permite la obtención directa del producto en un solo paso y un buen rendimiento (90%). Figura 14.

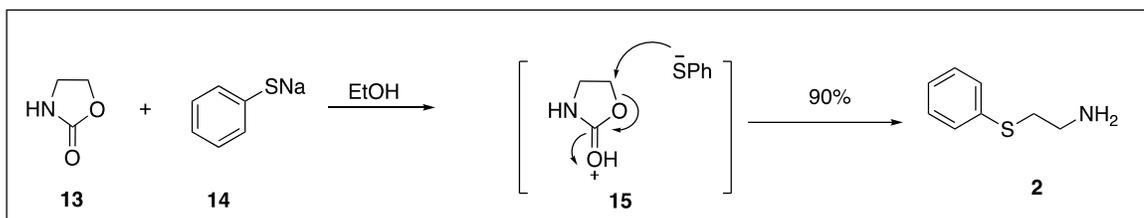


Figura 14. Síntesis de la tiofenetilamina **2** a partir del tiofenolato de sodio.

La inspección de los datos espectroscópicos RMN-¹H de la tiofenetilamina **2** obtenida en este trabajo (Figura 15), presenta claramente grupos de señales entre 7.36 - 7.15 ppm correspondiente a los 5 protones del sistema aromático y las señales entre 3.01 - 2.86 ppm como 2 sistemas doble de doble asignados a los protones de dos grupos metileno (-CH₂-) acoplados.

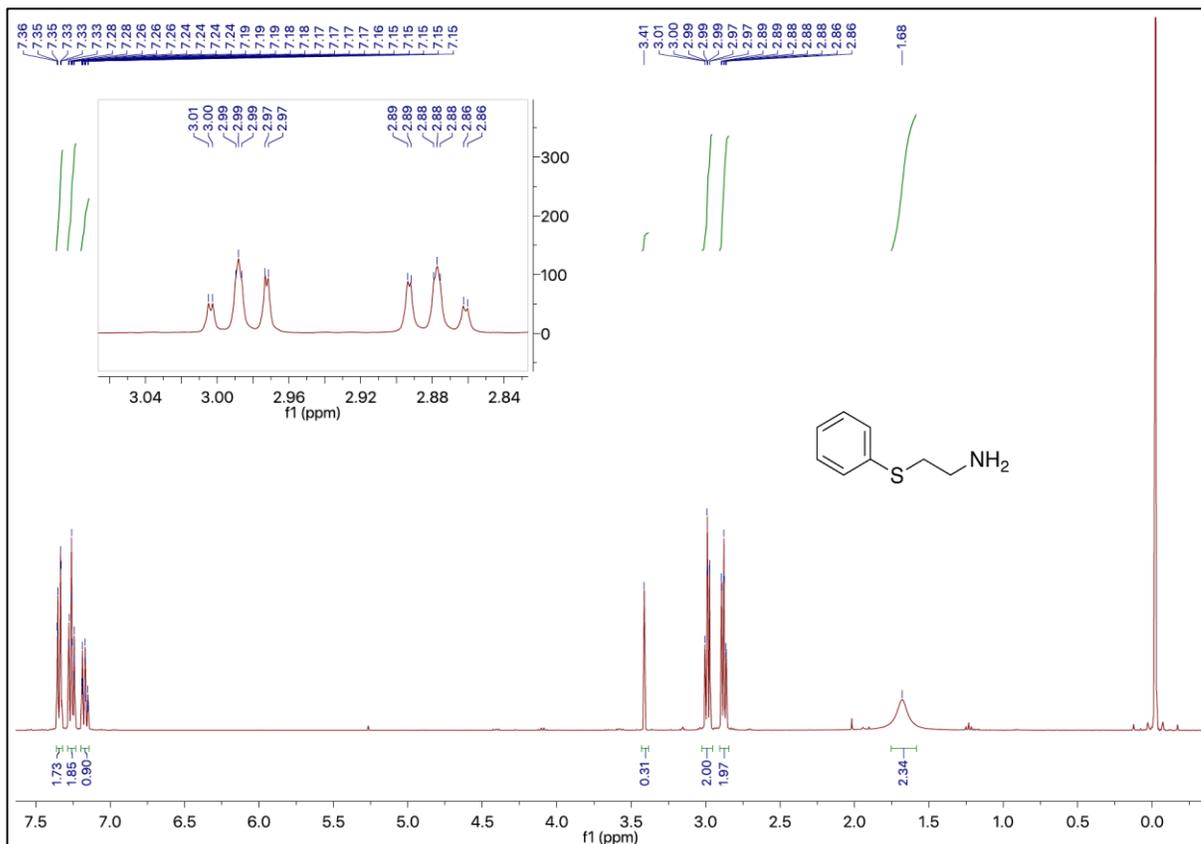


Figura 15. Espectro RMN-¹H 400 MHz de tiofenetilamina **2**.

Por último, una señal ancha de menor intensidad a 1.68 ppm, indica la presencia del enlace N-H integrando para dos protones. La verificación espectroscópica total del compuesto se concluyó, comparando los datos con los reportados en la literatura para la RMN-¹³C³³.

Síntesis de las *N*-bencil-2-(feniltio)etanaminas (4)

Para obtener los sulfóxidos **6**, primeramente, es necesario preparar las aminas tipo **4** (Figura 16) a partir de las materias primas adquiridas comercialmente. Para optimizar las condiciones de reacción, inicialmente se usó el benzaldehído **1a** como materia prima modelo para la reacción de condensación con la tiofenetilamina **2**. El proceso de aminación reductiva, ocurrió a través de la formación de la imina **3a** (no aislada), que originó la amina secundaria **4a** por la adición del agente reductor NaBH₄. El crudo de la reacción mostró un producto mayoritario y trazas de otros productos (consideradas impurezas), las aminas obtenidas fueron purificadas por CC obteniéndose en muy buenos rendimientos.

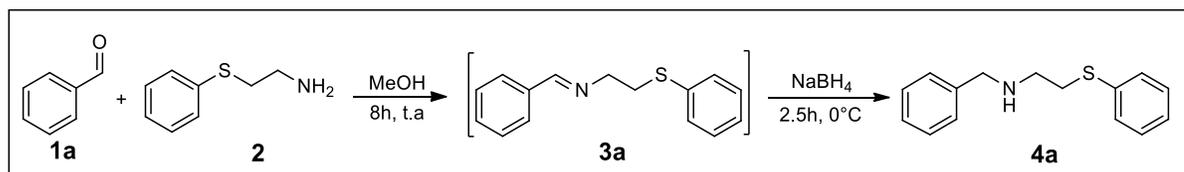


Figura 16. Síntesis de las *N*-bencil-2-(tiofenil)etanamina **4a**.

La inspección del espectro de RMN-¹H para el compuesto obtenido y aislado **4a**, muestra señales típicas con lo esperado, se observan claramente señales que integran para 10 protones en 7.33 - 7.14 ppm perteneciente a los anillos aromáticos, en 3.76 ppm un singulete que integra para un grupo metileno (-CH₂-) bencílico, así como dos sistemas representados por tripletes entre 3.08 - 3.04 ppm y 2.85 - 2.82 ppm para los protones de dos grupos metileno (-CH₂-) acoplados, finalmente una banda ancha característica del enlace N-H a 1.74 ppm. (Figura 17).

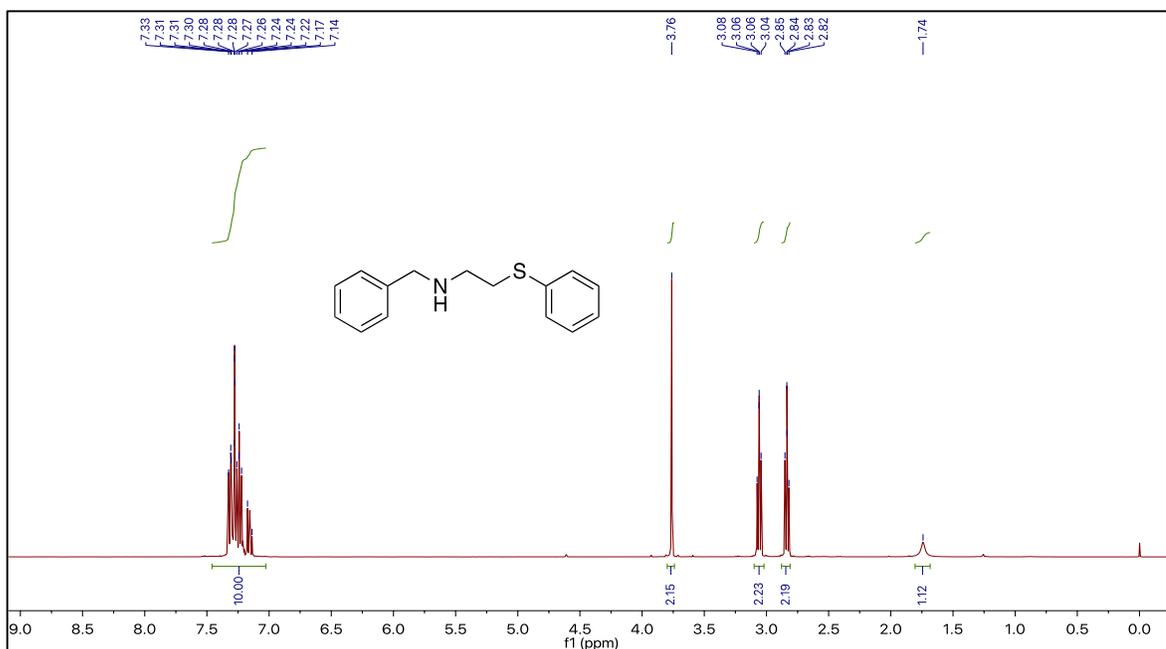


Figura 17. Espectro RMN-¹H de *N*-Bencil-2-(tiofenil)etanamina.

Se prepararon varios ejemplos de las aminas (**4b-d**), en procura de disponer de mayor diversidad estructural y aumentar la posibilidad de obtener un mayor número de productos finales. Los resultados se colectan en la Tabla 1. De manera general, los compuestos **4a-d**, se obtuvieron en buen rendimiento, la caracterización de cada uno de ellos se llevó a cabo principalmente por el análisis de sus espectros de RMN de hidrógeno.

Tabla 1. Rendimientos de reacción de aminación reductiva para aminas tipo 4.

Exp	Materia prima	Producto	Rendimiento (%)
1			95
2			98
3			98
4			97

Síntesis de las *N*-bencil-*N*-(2-(feniltio)etil)acetamida (5)

La preparación de las acetamidas tipo **5** (Figura 18), es un paso necesario para desactivar la reactividad del nitrógeno en las aminas secundarias tipo **4**. Por lo tanto, una reacción de adición-eliminación de las aminas tipo **4**, sobre cloruro de acetilo (acetilación) permite esta protección. Adicionalmente, el uso de una base; en este caso la trietilamina fue pieza clave para formar el par iónico tetraédrico (amina-cloruro de ácido), el cual funcionó como etapa determinante de la velocidad de reacción. El análisis por CCD del crudo de la reacción, mostró un producto mayoritario sin detección de impurezas. El proceso ocurrió en un tiempo de reacción corto (1 hora). El primer ejemplo como ya se ha descrito fue la síntesis de la *N*-bencil-*N*-(2-

(feniltio)etil)acetamida **5a** (Figura 18), la cual se purificó por medio de CC obteniendo excelentes rendimientos (98 %).

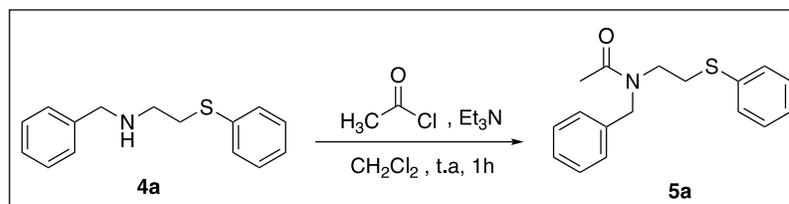


Figura 18. Síntesis de las *N*-Bencil-*N*-(2-(feniltio)etil)acetamida **5a**.

La identificación y caracterización del compuesto **5a**, se hizo preliminarmente por medio del análisis del espectro RMN-¹H, donde se muestra un conjunto de señales características correspondientes a los desplazamientos químicos esperados para el compuesto (Fig. 19). Estas señales en el espectro de RMN de hidrógeno, presenta: un multiplete entre 7.34 - 7.08 ppm que integra para 10 hidrógenos pertenecientes a los dos anillos aromáticos, una señal que integra para dos hidrógenos en 4.49 ppm de carácter bencílico, dos grupos de señales presentadas como dobles de dobles en 3.55 - 2.90 ppm para los hidrógenos de dos grupos metileno (-CH₂-) acoplados y finalmente una señal que integra para 3 hidrógenos del grupo acetil en 2.06 ppm (Figura 19).

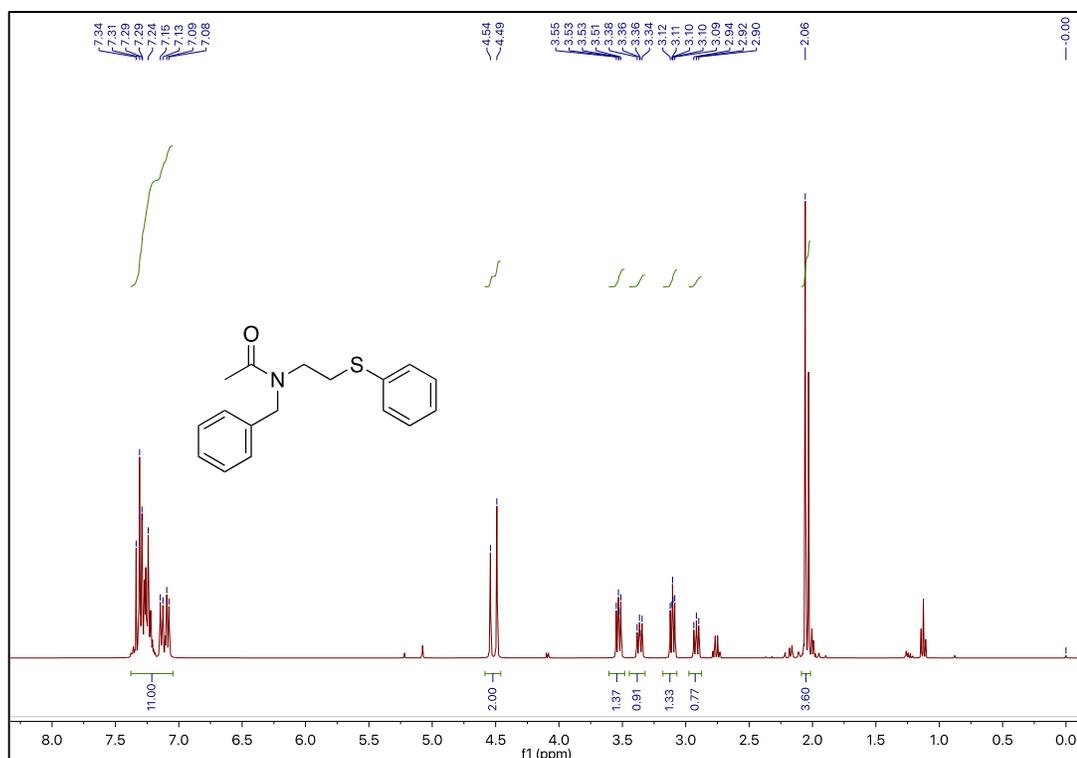


Figura 19. Espectro MNR ^1H de N-bencil-N-(2-(feniltio)etil) acetamida **5a**.

Un análisis más detallado del espectro de RMN de hidrógeno para el compuesto **5a**, presentan duplicidad y traslape de señales lo que revela la existencia de una mezcla de rotámetros (Figura 20), esto no es sorprendente ya que muchos casos estas amidas, presentan isomería entre los rotámetros *cis* y *trans*, adoptada por el grupo amida³².

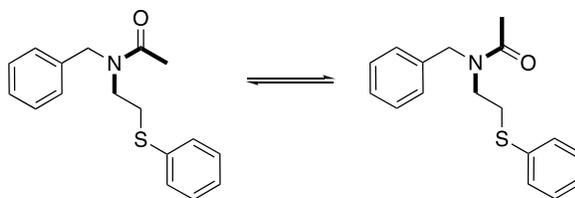


Figura 20. Rotámetros *trans* y *cis* en amidas tipo **5a**.

Una manera de simplificar las señales en el espectro y observar el promedio de los dos isómeros, es romper la barrera de rotación, mediante un incremento en la temperatura. Por lo tanto, se ha reportado que experimentos de RMN- ^1H a alta

temperatura permiten abatir este fenómeno. La confirmación de la estructura **5a** se concluyó, por el análisis de los datos obtenidos para el RMN-¹³C.

De la misma manera que para las aminas **4b-d**, se prepararon varios ejemplos de las amidas **5b-d**, con el objetivo de disponer de mayor diversidad estructural y aumentar la posibilidad de obtener un mayor número de productos finales. Los resultados se colectan en la Tabla 2. De manera general, los compuestos **5a-d**, se obtuvieron en buen rendimiento, la caracterización de cada uno de ellos se llevó a cabo principalmente por el análisis de sus espectros de RMN de hidrógeno.

Tabla 2. Rendimientos de reacción de acetilación para amidas tipo **5**.

Exp	Materia prima	Producto	Rendimiento (%)
1	 4a	 5a	98
2	 4b	 5b	97
3	 4c	 5c	99
4	 4d	 5d	95

Síntesis de la *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida (**6**)

En este bloque de reacciones conducentes a la preparación de los intermediarios que posibiliten una reacción tipo Pummerer, fue necesario obtener los sulfóxidos, a partir de las *N*-aril-*N*-(2-(tiofenil)etil) acetamidas tipo **5**, en las cuales se explota el azufre mediante una reacción de oxidación del sulfuro a sulfóxido. Esta oxidación debe conducirse por una metodología que permita una oxidación selectiva para evitar una sobre-oxidación y terminar en las sulfonas. Para ello, se probaron dos métodos distintos de oxidación, el primero fue a partir de la Acetamida **5** disuelta en cloruro de metileno a la cual se le añadió lentamente el MCPBA en un total de 4 horas de reacción a temperatura de 0°C. Este método fue bastante útil y en este caso particular, se disponía de los reactivos necesarios y se aprovecharon los tiempos cortos de reacción; sin embargo, hubo la necesidad de hacer un número considerable de experimentos para optimizar la reacción, alcanzar buenos rendimientos del producto principal **6a** y evitar una oxidación fuerte. Fue inevitable con este método prescindir de la formación del subproducto más oxidado que fue la sulfona **6a'** (Figura 21). La inspección de CCD muestra dos productos mayoritarios y claramente diferentes en R_f. La separación se efectuó por CC obteniendo los productos de gran pureza los cuales se caracterizaron por métodos espectroscópicos. Los resultados obtenidos corresponden con lo esperado de acuerdo a la espectroscopía RMN-¹H.

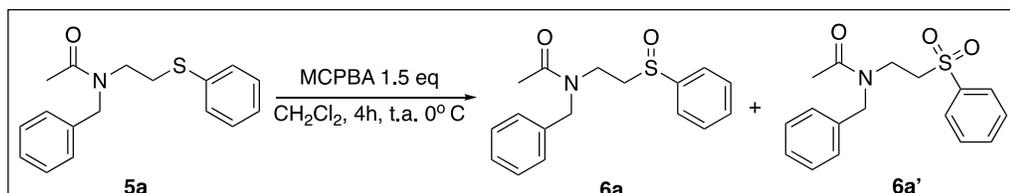


Figura 21. Síntesis por método I de la *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida.

Por análisis de RMN-¹H ó RMN-¹³C es difícil caracterizar de manera acertada el sulfóxido y la sulfona (**6a** vs **6a'**), debido a la similitud en los desplazamientos químicos para los hidrógenos y carbonos. Con el objetivo de proporcionar una selectividad mayor hacia la obtención del sulfóxido **6a**, se aplicó un segundo método (Figura 22).

Se usó igualmente la acetamida **5a**, disuelta en metanol, el cual resulto ser el disolvente apropiado para solubilizar el metaperyodato de sodio (agente oxidante).

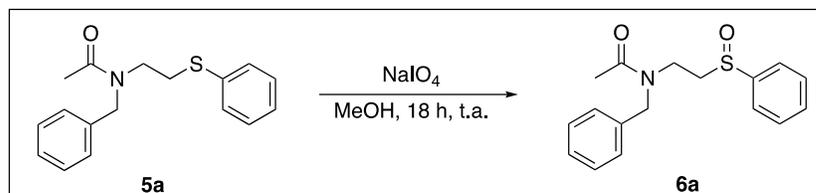


Figura 22. Síntesis por método II de la *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfín)etil) acetamida.

La reacción se desarrolló a temperatura ambiente por 18 horas. A diferencia del primer método, el tiempo de reacción en este estudio fue claramente más largo. Sin embargo, el rendimiento fue mucho mayor, presentándose solo trazas de un subproducto más polar (sulfona). La separación se efectuó por medio de CC obteniéndose el producto puro **6a**.

El análisis del espectro RMN-¹H para el compuesto **6a**, muestra igualmente duplicidad y traslape de señales, esto indica que prevalece la mezcla de rotámeros. A pesar de ello, se puede observar un conjunto de señales características correspondientes a los desplazamientos químicos esperados para el compuesto (Figura 23). Estas señales en el espectro de RMN de hidrógeno, presentan: un multiplete entre 7.62 - 7.15 ppm que integra para 10 hidrógenos pertenecientes a los dos anillos aromáticos, una señal doble (duplicada) que integra para dos hidrógenos entre 4.67- 4.46 ppm de carácter bencílicos, dos grupos de señales presentadas como dobles de dobles en 3.74 - 2.97 ppm para los hidrógenos de dos grupos metileno (-CH₂-) acoplados y finalmente una señal duplicada que integra para 3 hidrógenos del grupo acetilo en 2.09 ppm (Figura 23).

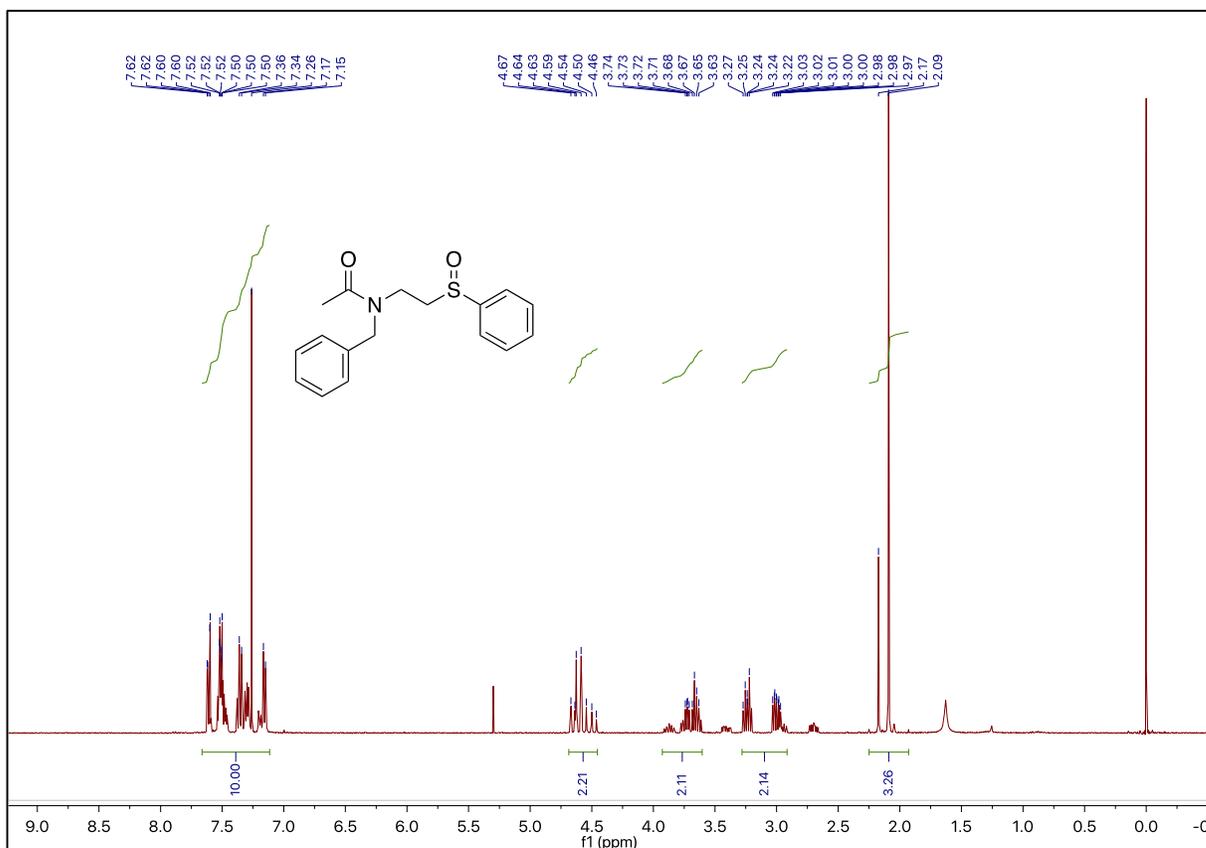


Figura 23. Espectro RMN-¹H de *N*-Bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida.

Finalmente, se prepararon varios ejemplos de sulfóxidos **6a-d**. Es importante mencionar que cronológicamente, los compuestos primero se prepararon por el método I de oxidación y posteriormente se aplicó la metodología II para obtenerlos. Como resultado de lo anterior se obtuvieron los mismos compuestos en distintos rendimientos, a manera de comparación, los resultados se colectan en la Tabla 3. De manera general, los compuestos **6a-d**, se obtuvieron en buen rendimiento usando la metodología de oxidación con el metaperyodato de sodio, la caracterización de cada uno de ellos se llevó a cabo principalmente por el análisis de sus espectros de RMN de hidrógeno.

Tabla 3. Rendimientos de reacción de oxidación para amidas tipo **6**.

Exp	Materia prima	Producto	Rendimiento (%)	
			Método 1	Método 2
1			65	97
2			65	98
3			62	95
4			54	95

Ensayos para la síntesis de isoquinolinas, via reacción de Pummerer (7)

Para llevar a cabo la clásica reacción de Pummerer es importante recordar que se necesitan tres elementos básicos: **A** un alquilsulfóxido, el cual por medio de una *o*-activación sufre una eliminación para dar el ion tionario **B**, el cual es atacado por un nucleófilo **C** (Figura 24).

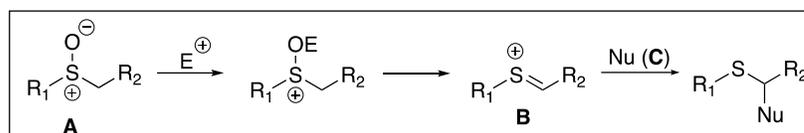


Figura 24. Mecanismo de formación del ión tionio y reacción con nucleófilos.

Generalmente, el sulfóxido es activado usando ácido acético, anhídrido trifluoroacético (TFAA), anhídrido trifluorometansulfónico (Tf_2O) o cloruro de sililo. Los nucleófilos más comunes incluyen acetatos, arenos, alquenos, amidas y fenoles. Dado que estos nucleófilos son poco reactivos hacia electrófilos de esta clase, se usa el sulfóxido activado. En nuestro caso, con los sulfóxidos en mano, se escogieron las condiciones de reacción clásicas. En nuestro modelo, inicialmente se hicieron ensayos usando la *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)etil)acetamida **6a** (sulfóxido). El sustrato **6a**, se mezcló con 1.3 equivalentes de anhídrido trifluoroacético disueltos en tolueno a reflujo. EL seguimiento por CCD, permitió observar la formación de varios productos al revelado con UV. Se probó otro disolvente como benceno y se modificaron parámetros de temperatura y tiempos de reacción, observándose mezclas complejas de productos en la reacción (Tabla 4).

Tabla 4. Reacciones de ciclación a partir de amida **6a**.

	Temperatura (°C)	Disolvente	Tiempo (h)	Eq. TFAA	Resultado
1	25	Tolueno	18	1.3	x
2	111	Tolueno	3	1.3	x
3	80	Benceno	4	1.3	x

x: No se observó la formación de algún producto principal.

Uno de los objetivos, que enmarcaron la preparación de los sulfóxidos **6b-d**, fue poseer un número mayor de grupos electrodonadores sobre el anillo aromático para generar una mayor densidad electrónica y así promover con mayor facilidad la ciclación del sistema aromático sobre el ion tionio (intermediario reactivo electrofílico

del sulfóxido). De acuerdo a lo anterior el sulfóxido **6b** contiene un grupo metoxilo en posición *para* al sistema bencílico. Se llevaron a cabo de nuevo los experimentos, observándose comportamientos similares a los obtenidos con sustrato **6a**. Los resultados se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Reacciones de ciclación a partir de amidas **6b**.

	Temperatura (°C)	Disolvente	Tiempo (h)	Eq. TFAA	Resultado
1	25	Tolueno	18	1.3	x
2	111	Tolueno	3	1.3	x
3	80	Benceno	4	1.3	x

x: No se observó la formación de algún producto principal.

De manera similar se usó el sustrato **6c**, con un patrón de sustitución consistente de varios grupos metoxilo sobre el anillo aromático, nuevamente la idea consistió en aumentar la reactividad del anillo aromático hacia la sustitución electrofílica. Lamentablemente los resultados observados son similares a los dos sustratos anteriores. Tabla 6.

Tabla 6. Reacciones de ciclación a partir de amidas **6c**.

	Temperatura (°C)	Disolvente	Tiempo (h)	Eq. TFAA	Resultado
1	25	Tolueno	18	1.3	x
2	111	Tolueno	3	1.3	x
3	80	Benceno	4	1.3	x

x: No se observó la formación de algún producto principal.

El sustrato **6d**, el cual contiene un átomo de bromo en el anillo de benceno se usó con dos propósitos: uno, obtener el producto clásico de la reacción de Pummerer **7d**. Dos, en caso de tener dificultades para obtener **7d** y observar algún comportamiento similar a los ejemplos anteriores; se decidió hacer una reacción radical en la misma molécula, para atrapar un posible intermediario con un doble enlace (**6d-III**, Figura 25) mediante una reacción de ciclación radicalaria.

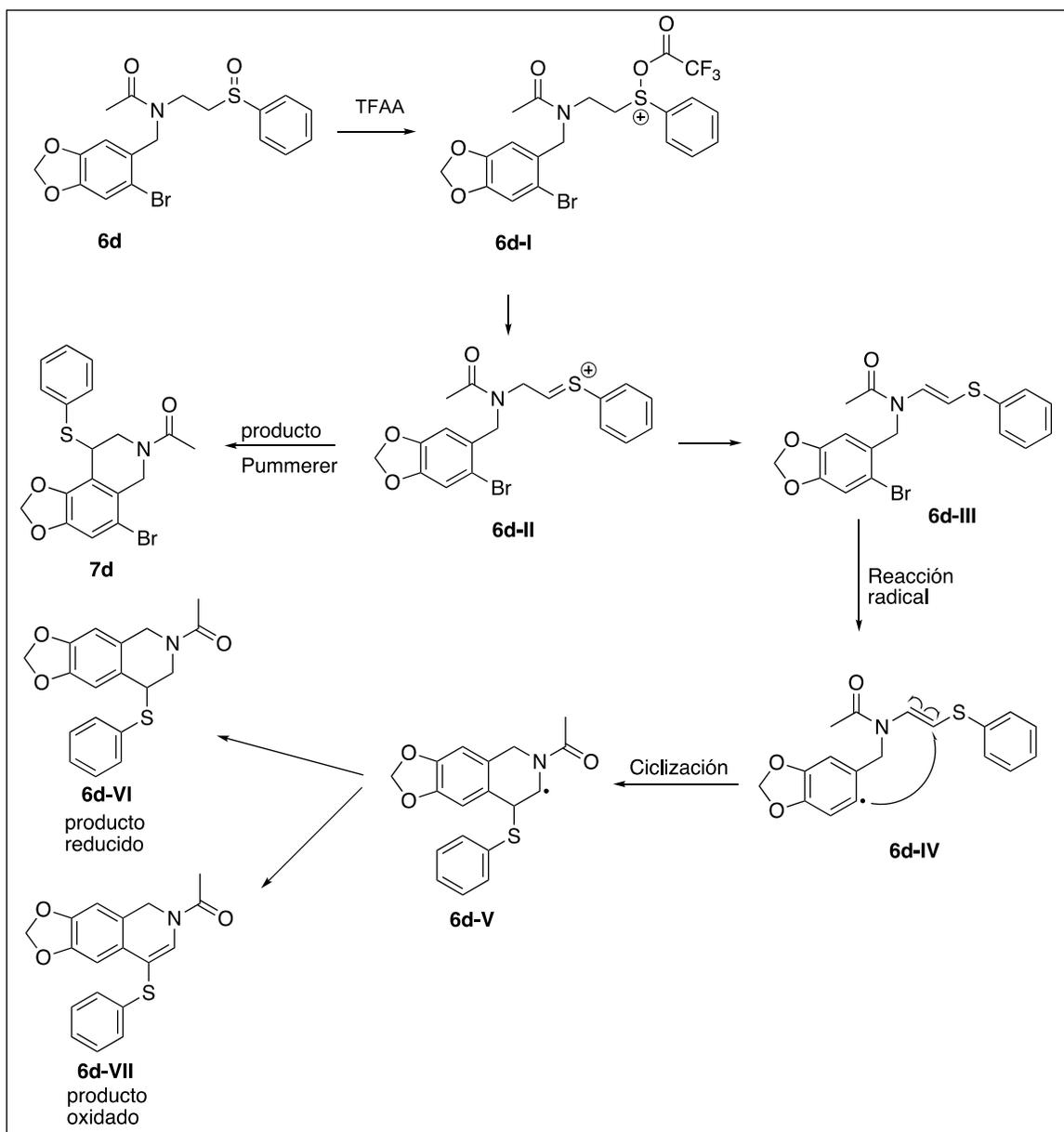


Figura 25. Propuesta de formación de isoquinolinas vía combinación de reacción de Pummerer y ciclación radical.

El análisis desde el punto de vista mecanístico, supone la formación del ion tionio **6d-II** (Figura 25) el cual podría sufrir la ciclación de Pummerer habitual. Por otro lado, podría formarse el aducto **6d-III**, el cual funciona como una doble ligadura óptima para una reacción radicalaria. Entonces se podría formar el radical arilo **6d-IV**, por métodos convencionales, este radical se podría ciclar sobre el doble enlace para formar el radical estabilizado por el nitrógeno **6d-V**, el cual regularmente podría reducirse u oxidarse para generar los productos **6d-VI** y **6d-VII** respectivamente (Figura 25). Con el sulfóxido **6d** en mano y este análisis en mente, se realizaron los experimentos. Inicialmente, se usaron las condiciones clásicas en reflujo a tolueno (Exp 1, Tabla 7) y no se observó formación de algún producto de interés. Sin embargo, en otros experimentos (2 y 3, Tabla 7) a temperatura ambiente, con un exceso de anhídrido trifluoroacético y un tiempo de reacción de 18 horas, se observó la formación de un sólido en la mezcla de reacción.

Tabla 7. Reacciones de ciclación a partir de amidas **6d**.

	Temperatura °C	Tiempo (h)	Disolvente	Eq. TFAA	Resultado
1	111	4	Tolueno	1.3	x
2	25	18	Tolueno	1.3	✓
3	25	18	Tolueno	3.0	✓
4	25	4	Benceno	1.3	x
5	81	4	Benceno	1,3	x

x: No se observó la formación de algún producto principal.

✓: La reacción mostro la formación de un producto principal.

Se aisló el sólido por filtración de la mezcla de reacción, por CCD se observó un solo producto y con alto grado de pureza. El análisis preliminar del espectro de ¹H-NMR para el sólido obtenido en la reacción de acetamidas **6d** (Figura 26), muestra un conjunto de señales entre 7.47 - 7.45 ppm correspondiente a un conjunto de 2

protones aromáticos, seguido de otra señal múltiple a 7.37 - 7.32 ppm que integra para otro conjunto de 3 protones aromáticos, más otra entre 7.02 - 6.98 ppm correspondiente a 2 protones de anillo aromático. Una señal importante se encuentra en 6.24 - 6.20 ppm como un doble de doble (dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz), que integra para un hidrógeno, esta señal de protón a mayor frecuencia desplazado por la presencia de base oxigenada y con grupos electroattractores que generan la protección magnética. En 6.01 ppm encontramos una señal típica de desplazamiento para los protones del sistema dioximetilen ($-O-CH_2-O-$). La señal con desdoblamiento a 4.23-4.22 ppm, muestra los desplazamientos para los protones bencílicos.

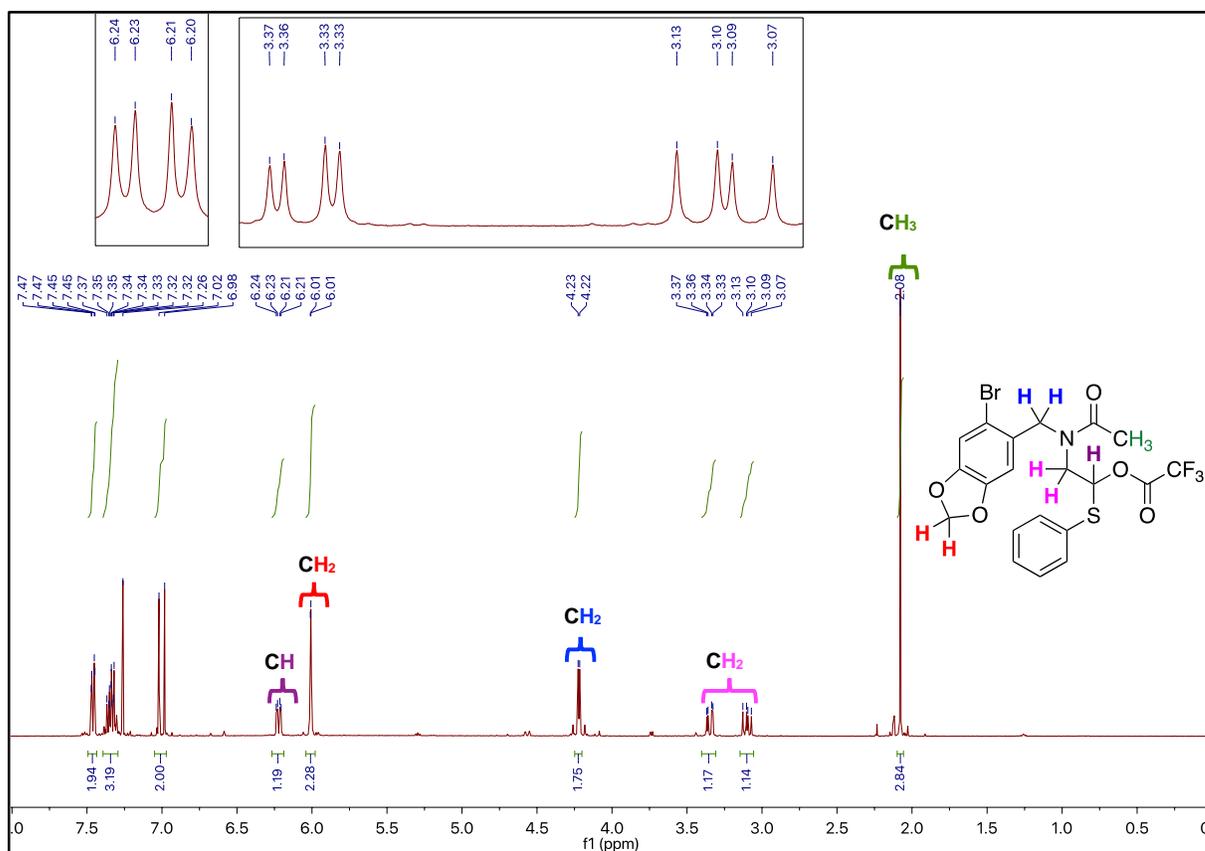


Figura 26. Espectro RMN- 1H de sólido obtenido en reacción Pummerer para amida **6d**.

Un conjunto de dos señales a menor frecuencia en: 3.37-3.33 ppm (dd, $J = 13.1, 3.4$ Hz) para un hidrogeno y en 3.13 - 2.07 ppm (dd, $J = 9.6, 3.4$ Hz) para un hidrogeno confirma un sistema típico de acoplamiento AMX, en el cual se presentan sistemas dobles de doble. Finalmente, una señal simple a 2.08 ppm confirma la presencia de

los tres protones del grupo acetamida. Notablemente el espectro muestra un producto diferente al esperado (**7d**, Tabla 7).

Con la identificación del producto **7d-I** (Figura 26), queda establecido la formación del ion tionio (**6d-II**), a partir del sulfóxido **6d** activado por el anhídrido trifluoroacético vía un mecanismo de eliminación - adición. Este proceso es reconocido ampliamente como el arreglo Pummerer, y se demuestra que el areno no reconoció el ion tionio intermediario para promover la ciclación y preparar el producto Pummerer. Esto implica que la reacción de ciclación es muy deficiente cuando compite con la reacción de adición al tionio, lo que se ve reflejado en todos los sustratos tipo **6** que se ensayaron.

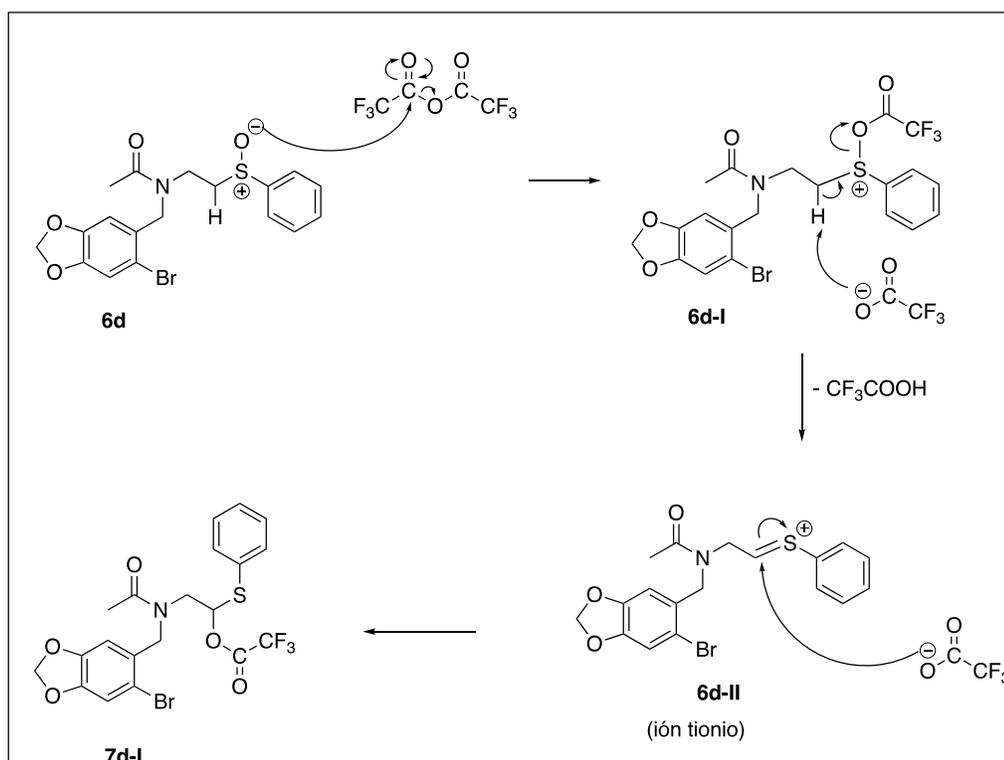


Figura 27. Mecanismo de arreglo Pummerer para el sulfóxido **6d**.

Los desarrollos metodológicos en la reacción de Pummerer, consiste en promover la formación y estabilización del ion tionio, por ello se exploró como alternativa un proceso de activación con un catalizador adicional. Particularmente, se usó $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como catalizador manteniendo la reacción a temperatura ambiente con el TFAA. Se

llevó a cabo un ensayo usando el sulfóxido **6a**, 1.3 equivalentes de TFAA en tolueno, catalizador $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se colocó en calentamiento por una hora, el monitoreo realizado por un periodo de cada 10 min; mostró una conversión total del sulfóxido, sin embargo, no se determinó un producto; por el contrario, se observaron mezclas complejas de productos difíciles de separar. A pesar de hacer varios experimentos adicionales, cambiando parámetros como: la concentración del sustrato en la mezcla de reacción y el número de equivalentes del TFAA, los resultados fueron similares a los presentados para los sustratos **6a-c**.

SINTÉSIS DE *N*-BENCIL-*N*-(2-(FENILSULFINIL)ETIL)ACETAMIDA

PROPUESTA II

A pesar de obtener un resultado interesante, en el cual se aisló e identificó el producto de arreglo Pummerer, el poco éxito en el objetivo planteado de obtener algún producto de ciclación, nos obligó a buscar alternativas viables. Por lo tanto, como se había planteado de forma paralela, la síntesis orientada hacia la obtención de los intermediarios claves **11** (Figura 13), se convierte en un enfoque probable para lograr el objetivo. En este estudio se usó la (2-bromofenil)metilamina y el 2-(tiofenil)acetaldehído como sustratos principales, en este diseño se perfila la formación de una imina a partir de la amina y el aldehído, para conducirla a la obtención de una enamina.

El proceso inicia con la preparación del aldehído **9** en dos etapas, en la primera etapa se usó el *alfa* haloaldehído protegido 2-bromo-1,1-dietoxietano **16**, más tiofenolato de sodio **14** disueltos en etanol a reflujo por una hora (Figura 28). El producto se generó por una reacción tipo $\text{S}_{\text{N}}2$ por parte del ion tiofenolato sobre el halogenuro, el (2,2-dietoxietil)fenil)sulfano **17** se desprotegió a través de una hidrólisis (reacción de adición-eliminación) catalizada con ácido clorhídrico para finalmente obtener en este paso el 2-(tiofenil)acetaldehído **9**. Figura 28.

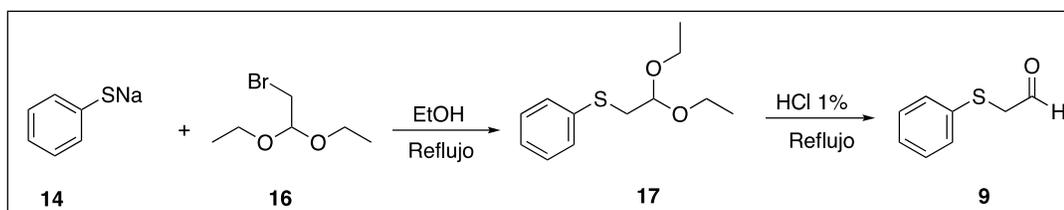


Figura 28. Síntesis de 2-(tiofenil)acetaldehído.

En cada etapa se monitoreó el curso de la reacción por CCD, en el cual siempre se observó un producto mayoritario. La etapa de desprotección del aldehído, se llevó a cabo sin purificación previa del acetal **17**. De la purificación del producto mayoritario final, un análisis de los datos espectroscópicos corresponde con el aldehído **9** esperado (Figura 29); mostrando un multiplete con una integración para 5 protones aromáticos en 7.37-7.24 ppm, dos protones del metileno mostrados como un singulete en δ : 3.60 ppm y finalmente un singulete en 9.56 ppm perteneciente al protón del aldehído.

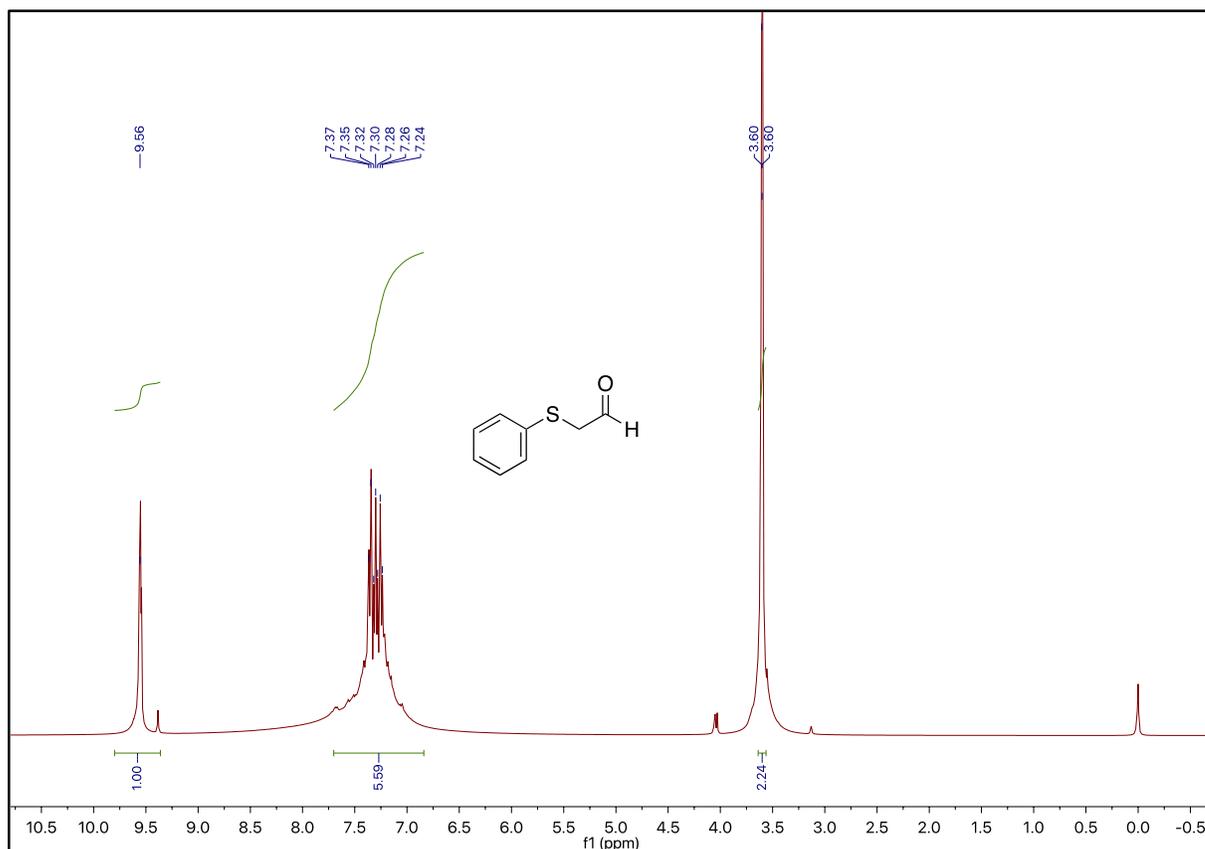


Figura 29. Espectro de RMN- ^1H de 2-(tiofenil)acetaldehído.

Aunque la obtención del aldehído **9** se logró con éxito y en buen rendimiento, se observó una rápida descomposición del producto a temperatura ambiente, por lo que se conservó en atmósfera de nitrógeno y temperatura de refrigeración. A pesar de ello, la descomposición fue lenta e inevitable. Para impedir pérdidas mayores, se preparó el aldehído en pequeñas cantidades cada vez que se iba a utilizar. El segundo paso de esta propuesta se encaminó hacia la preparación del intermediario vinílico **20** (Fig. 30).

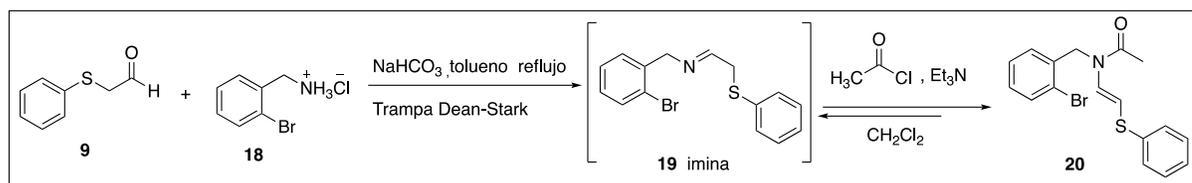


Figura 30. Síntesis de *N*-(2-bromobencil)-*N*-(2-(tiofenil)vinil)acetamida **20**.

Los experimentos iniciaron usando el clorhidrato de la 2-bromobencilamina **18**, como materia prima para la reacción de condensación con el aldehído **9**, se adicionó un poco de bicarbonato de sodio para liberar la amina. La mezcla de reacción disuelta en tolueno a reflujo, se equipó con una trampa Dean-Stark; la idea en este protocolo es generar la imina **19** por la constante captura de moléculas de agua en la destilación del azeótropo tolueno-agua. Después de varias horas de reflujo (3-5 horas), se evaporó el disolvente a sequedad, para luego disolver de nuevo en diclorometano e intentar atrapar la imina **19** con la mezcla trietilamina y cloruro de acetilo a través de un desplazamiento del equilibrio imina-enamima y lograr la obtención del intermediario clave **20**. El seguimiento por CCD de la mezcla de reacción, mostró una mezcla compleja de varios productos de las cuales sobresale una mancha en mayor proporción con respecto a las de la mezcla, la cual revela al UV. Para optimizar la reacción, se hicieron algunas modificaciones a los parámetros como: disolvente (benceno, dicloroetano), temperatura y tiempo de reacción, pero los resultados observados fueron muy similares, la complejidad de la mezcla de reacción, no permitió una buena purificación de los productos, sin embargo, luego de sucesivas cromatografías de columna se logró aislar un compuesto mayoritario con un grado de pureza aceptable. Este compuesto, se obtuvo en bajo rendimiento, pero siempre

aparecía en todos los ensayos realizados. La identificación y caracterización de la posible acetamida **20**, se realizó por la inspección de los datos espectroscópicos de ^1H -RMN. El análisis del espectro muestra un conjunto de señales entre 7.56-6.67 ppm correspondientes a protones aromáticos. Un par de señales que llamó la atención fue un sistema de dobles ubicado en 6.71 y 6.19 ppm, este sistema se asocia a protones vinílicos, la señal a 4.90 ppm se asocia a los protones bencílicos y en 2.12 ppm, la señal característica de los hidrógenos de metilo alfa a carbonilo (Figura 31). Las señales presentan los desplazamientos típicos para los protones aromáticos y alquílicos del correspondiente bromobenceno, tiofenol y el acetilo.

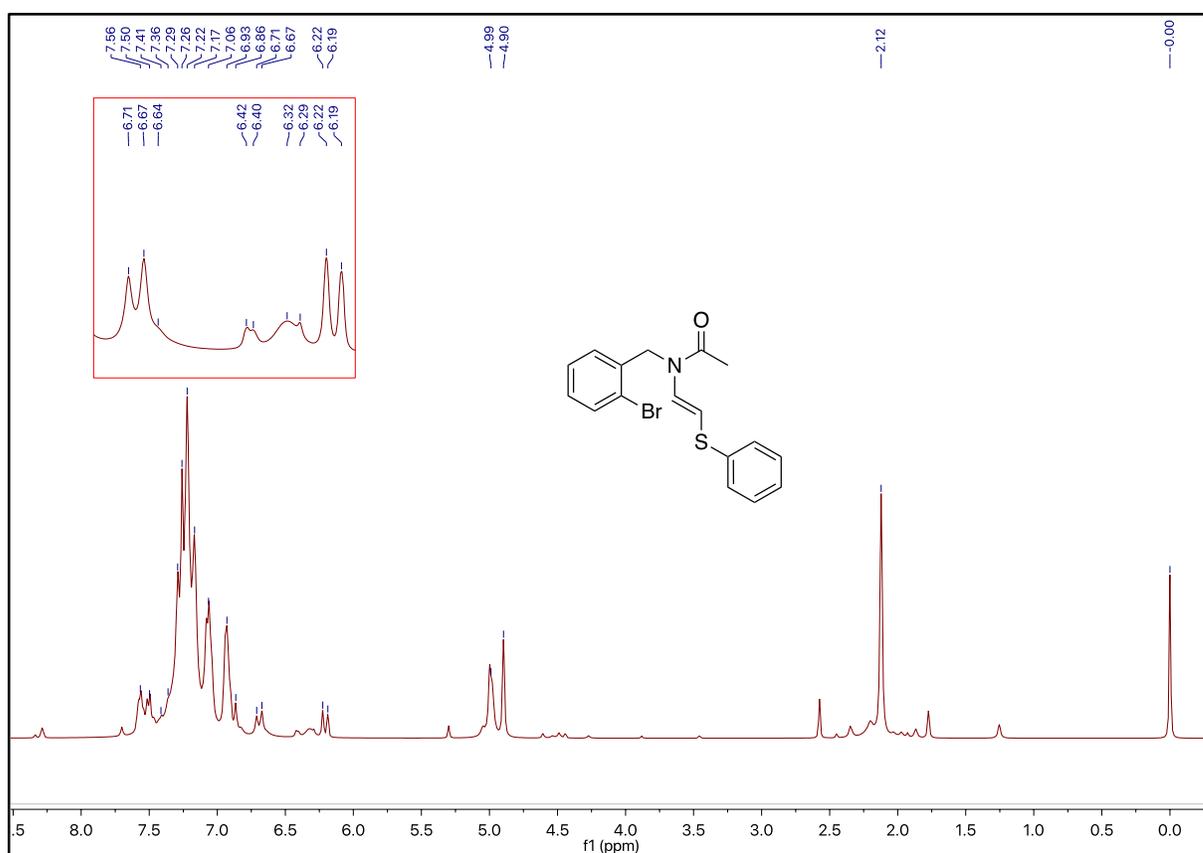


Figura 31. Espectro RMN- ^1H de la Síntesis para la obtención de N-(2-bromobencil)-N-(2-(tiofenil)vinil)acetamida.

Con este compuesto en mano, el paso a seguir sería la ciclación radicalaria sobre el doble enlace, sin embargo, se experimentaron muchas dificultades. En primer lugar, el compuesto es inestable y tiende a degradarse en condiciones normales, esto se

puede observar inclusive en el espectro. Luego de recuperar la muestra después de haber tomado el experimento de RMN-¹H, ya se había descompuesto. En el espectro podemos observar señales de impurezas asociadas a la degradación del compuesto **20** (Figura 32).

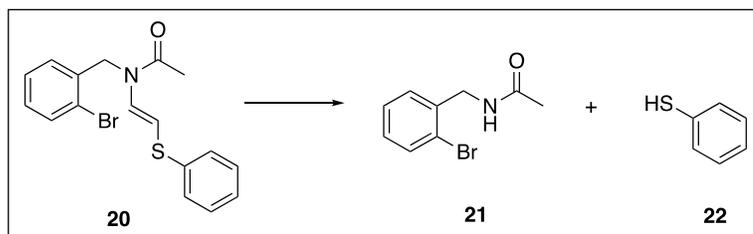


Figura 32. Posibles productos de descomposición del compuesto **20**.

Ante este panorama se puede resumir que, en este proceso existieron muchas dificultades asociadas al manejo de las materias primas (solubilidad del clorhidrato **18**), inestabilidad de los intermediarios como en el caso del aldehído **9** y finalmente de nuevo inestabilidad del intermediario principal **20** en esta metodología. Por lo anterior se hicieron pocos experimentos para obtención de los intermediarios de interés.

11. CONCLUSIONES

- Se logró sintetizar y purificar en 3 pasos los derivados de *N*-bencil-*N*-(2-(fenilsulfinil)alquil)acetamidas (compuestos **4**, **5** y **6**) de manera eficiente, a partir de materias primas simples y de disponibilidad comercial. Esto fue posible por la extensa experimentación en dónde; se optimizaron las condiciones de reacción para obtener cada uno de los compuestos anteriores logrando productos de alta pureza y en altos rendimientos. Los compuestos se caracterizaron por RMN -¹H, RMN-¹³C e IR.
- Para la obtención de los compuestos tipo **7** (Isoquinolinas) se efectuaron varios ensayos de ciclación por medio de reacciones tipo Pummerer. No se observó en ninguno de los casos la formación de Isoquinolinas. Sin embargo, se aisló y caracterizó un intermediario de gran interés formado entre el TFAA y la acetamida **6**, el cual confirma el proceso Pummerer.
- Para el caso de la síntesis de la *N*-(2-bromobencil)-*N*-(2-(tiofenil)vinil)acetamida **20**, se logró identificar por medio del análisis espectroscópico de RMN -¹H, la posible formación del compuesto. El estudio se limitó, debido a los problemas de baja estabilidad de los intermediarios obtenidos, a pesar de varios intentos por optimizar las condiciones de reacción.

12. REFERENCIAS

1. a) De Silva, L.B. 'Medicinal plant research—retrospect and prospect', in R. S. Thakur et al. (eds), Proceedings of International Symposium on Medicinal & Aromatic Plants, Central Institute of Medicinal & Aromatic Plants, Lucknow. **1983**. b) Bruneton J, *Pharmacognosy, Phytochemistry, Medicinal Plants*, 2nd ed., Lavoisier Publishing, New York, **1995**.
2. Fundamentals of Heterocyclic Chemistry: *Importance in Nature and in the Synthesis of Pharmaceuticals*, By Louis D. Quin and John A. Tyrell Copyright **2010** John Wiley & Sons, Inc.
3. Smith, R. M. In *Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Preston, P.M., Ed. WileyInterscience.: New York, NY, **1980**, Vol 40, Par 1. Chapter 3, 331.
4. Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications, Second Edition. Alexander F. Pozharskii, Anatoly T. Soldatenkov and Alan R. Katritzky. © **2011** John Wiley & Sons, Ltd. Published **2011** by John Wiley & Sons, Ltd. ISBN: 978-0-470-71411-9.
5. Fattorusso, E.; Taglialatela-Scafati, O. *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis, and Biology*. Ed. Wiley VCH, Weinheim, **2008**.
6. Xu, R.; Ye, Y.; Zhao, W. *Alkaloids*. In Introduction to Natural Products Chemistry; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, **2012**; pp. 55–79.
7. Natural Products: Phytochemistry, Botany and Metabolism of Alkaloids, Phenolics and Terpenes, eds. K. G. Ramawat and J.-M. Mérillon, **2013**. Publisher: Springer.
- a) Dregelid, E.; Heldal, K.; Resch, F.; Stangelan, L.; Breivik, K.; Svendsen, E. *J Thorac Cardiovasc Surg*. **1995**, 110, 697-703. b) Martin, M.L.; Diaz, M.T., Montero, M.J; Prieto, P; Roman, L.S. and Cortes, D. *PlantaMed*. **1993**, 59, 63-67.
8. Yin, J.; Xing, H.; Ye, J. *Metabolism*. **2008**, 57(5), 712-717.

9. Tandon, V.; Urvashi.; Yadav, P.; Sur, S.; Abbat, S.; Tiwari, V.; Hwer, R.; Papathanasopoulos. M.; A.; Raja, R.; Banerjea. A, C.; Verma, A, K.; Kukreti, S.; Bharatam. P, V. *Medicinal Chemistry Letters* **2015**, 6(10), 1065-1070.
10. Chang, K.C.; Yun-Choi, H.S.; Lim, J.K.; Park, C.W. *Arch. Pharm. Res.* **1984**, 7,
11. Lou, H.; Ye, S.; Zhang, J.; Wu, Jie. *Tetrahedron* (**2011**), 67, 2060-2065.
12. Palatini, P., Racioppa, A.; Raule, G.; Zaninotto, M.; Penzo, M.; and Pessina, A. C. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, (**1992**), 52, 378–383.
13. Ingrassia, L.; Lefranc, F.; Dewelle, J.; Pottier, L.; Mathieu, V.; Spiegl-Kreinecker, S.; Sauvage, S.; Dehoux, M.; Berger, W.; Quaquebeke, E. Van.; Kiss, J. *Med. Chem.* **2009**, 52(4), 1100-1114.
14. a) Migliarese. J.F.; De Salva. J.S.; **1965**. US Patent 3172805–19650309. b) Gilles Waksman, Robert Oswald, Jean-Pierre Changeux, Bernard P. Roques.; *FEBS Letters*, **1980**, 111(1), 23-28.
15. (a) Manske, R. H. *Chem. Rev.*, **1942**, 30, 145-158. (b) Chrzanowska, M.; Rozwadowska, M. D. *Chem. Rev.* **2004**, 104, 3341-3370 (c) Pedrosa, R.; Andrés C.; Iglesias J. M.; Obeso, M. A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 4005-4014.
16. Pictec, A.; Spengler T. *Chem. Ber.* **1911**, 44, 2030.
17. Bischler, A.; Napieralsky, B. *Chem. Ber.* **1893**, 26, 1903
18. Bobbitt, J.M.; Bourque, A J. *Heterocycles.* **1987**, 25, 601.
19. Chinnagolla, R. K.; Pimparkar, S.; Jeganmohan, M. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 3032-3035.
20. Shi, Z.; Koester, D.C.; Boultadakis-Arapinis, M.; Glorius, F.; *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 12204-12205.
21. Zhu, Z.; Tang, X.; Li, X.; Wu, W.; Deng, G.; Jiang, H. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 1401-1409.
22. Jiang, H.; J, H.; Yang, X.; Tang, W.; *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 2053-2061.
23. Zheng, D.; Li, S.; Wu, J. *Org. Lett.*, **2012**, 14, 2655-2657.
24. Ishibashi, H.; Kato, I.; Takeda, Y.; Kogure, M.; Tamura, O. *Chem. Commun.* **2000**, 1527.

25. (a) Ishibashi, H.; Ohata, K.; Niihara, M.; Sato, T.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **2000**, 547. (b) Taniguchi, T.; Yonei, D.; Sasaki, M.; Ishibashi, H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2634-2641.
26. a) Ikeda, M.; Hamada, M.; Yamashita, T.; Ikegami, F.; Sato, T.; Ishibashi, H. *Synlett* **1998**, 1246-1248. (b) Ikeda, M.; Hamada, M.; Yamashita, T.; Matsui, K.; Sato, T.; Ishibashi, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.* **1999**, 1949.
27. Bur, S.K., Padwa, A. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2401-2432.
28. Pummerer, R. *Ber.* **1909**, *42*, 2282.
29. a) Tamura, Y.; Uenishi, J. I.; Maeda, H.; Choi, H.D.; Ishibashi, H. *Synthesis* **1981**, 534. (b) Craig, D.; Daniels, K.; MacKenzie, A.R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7803. (c) Shinohara, T.; Toda, J.; Sano, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 813. (d) Shinohara, T.; Takeda, A.; Toda, J.; Kohno, M.; Sano, T. *Heterocycles* **1999**, *51*, 119. (e) Toda, J.; Niimura, Y.; Takeda, K.; Sano, T.; Tsuda, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 906.
30. Wen, L.R.; Dou, Q.; Wang, Y.C.; Zhang, J.W.; Guo, W. Si.; Li, M. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82* (3), pp 1428-1436.
31. (a) Ishibashi, H.; Ohata, K.; Niihara, M.; Sato, T.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1.* **2000**, 547. (b) Taniguchi, T.; Yonei, D.; Sasaki, M.; Ishibashi, H. *Tetrahedron.* **2008**, *64*, 2634-2641.
32. Ishibashi, H.; Uegaki, M.; Sakai, M.; Takeda, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2115.