



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

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

**TEMA DE TESIS**

Nueva síntesis de isoquinolinas 4-alquil sustituidas

TESIS  
PARA OPTAR POR EL GRADO DE

**MAESTRO EN CIENCIAS**

QFB Nora Ericka Rojas López

PRESENTA



TUTOR: M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

AÑO: 2008



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.

Jurado asignado:

Presidente	Dr. Eduardo Díaz Torres	Instituto de Química, UNAM
Vocal	Dra. Guadalupe Bárbara Gordillo Román	CINVESTAV, IPN
Secretario	Dr. Rafael Castillo Bocanegra	Instituto de Química, UNAM
Primer suplente	Dr. Rubén Trinidad Sánchez Obregón	Instituto de Química, UNAM
Segundo suplente	Dr. José Alfredo Vázquez Martínez	Facultad de Química, UNAM

Sitio donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 201 Edif. B, Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, UNAM.

---

M. en C. José Manuel Méndez Stivalet

---

QFB Nora Ericka Rojas López

El presente trabajo se realizó en el laboratorio 201 del departamento de Química Orgánica, edificio B de la Facultad de Química de la UNAM bajo la dirección del M. en C. José Manuel Méndez Stivalet.

# Índice General

## Abreviaturas

1.0. Introducción	1
2.0. Antecedentes	3
2.1. Isoquinolinas	3
2.2. Propiedades químicas de las isoquinolinas	5
2.3. Reactividad de las isoquinolinas	6
2.4. Síntesis de isoquinolinas	10
3.0. Objetivos	26
3.1. Objetivo general	26
3.2. Objetivos particulares	26
4.0. Estrategia sintética	27
5.0. Discusión y resultados	29
6.0. Desarrollo experimental	51
6.1. Equipo y Reactivos	51
6.2. Obtención de productos	53
6.2.1. 2-(2-cianofenil)-propanonitrilo	53
6.2.2. 2-(2-cianofenil)-butanonitrilo	54
6.2.3. 2-(2-cianofenil)-4-pentenitrilo	54
6.2.4. 2-(2-cianofenil)-3-fenil-propanonitrilo	55
6.2.5. 4-Metilisoquinolina	56
6.2.6. 4-Etilisoquinolina	57
6.2.7. 4-Alilisoquinolina	57
6.2.8. 4-Bencilisoquinolina	58
7.0. Conclusiones	59
8.0. Referencias	60

## Abreviaturas

<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>BuLi</b>	Butillitio
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>ccf</b>	Cromatografía en capa fina
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Cloroformo deuterado
<b>CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub></b>	Diclorometano
<b>CIPh</b>	Clorobenceno
<b>Cl<sub>2</sub>Ph</b>	<i>o</i> -diclorobenceno
<b>CH<sub>3</sub>CN</b>	Acetonitrilo
<b>ClSO<sub>3</sub>H</b>	Ácido clorosulfónico
<b>COCl<sub>2</sub></b>	Fosgeno
<b>CuI</b>	Yoduro cuproso
<b>DIBAL-H</b>	Hidruro de diisobutilaluminio
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>EM IE<sup>+</sup></b>	Espectrometría de masas por impacto electrónico
<b>eq</b>	Equivalentes
<b>EtOH</b>	Etanol
<b>g</b>	Gramos
<b>H<sub>3</sub>O<sup>+</sup></b>	Ion hidronio
<b>h</b>	Horas
<b>H<sub>2</sub></b>	Hidrógeno molecular
<b>HBr</b>	Ácido bromhídrico
<b>HCl</b>	Ácido clorhídrico
<b>HNO<sub>3</sub></b>	Ácido nítrico
<b>H<sub>2</sub>O</b>	Agua
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub></b>	Ácido sulfúrico
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>KCN</b>	Cianuro de potasio
<b>K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub></b>	Carbonato de potasio
<b>LDA</b>	Diisopropilamiduro de litio
<b>LiAlH<sub>4</sub></b>	Hidruro de aluminio y litio
<b>LTMP</b>	2,2,6,6-tetrametilpiperiduro de litio

<b>M</b>	Molar
<b>M<sup>+</sup></b>	Ion molecular
<b>MeLi</b>	Metilitio
<b>mg</b>	Miligramos
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>Me<sub>2</sub>S</b>	Sulfuro de dimetilo
<b>NaBH<sub>4</sub></b>	Borihidruro de sodio
<b>NaH</b>	Hidruro de sodio
<b>NaHCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonato de sodio
<b>NaOAc</b>	Acetato de sodio
<b>NaOEt</b>	Etóxido de sodio
<b>NaOH</b>	Hidróxido de sodio
<b>NH<sub>4</sub>OH</b>	Hidróxido de amonio
<b>NH<sub>4</sub>OAc</b>	Acetato de amonio
<b>O<sub>3</sub></b>	Ozono
<b>Ph<sub>2</sub>O</b>	Éter difenilico
<b>POCl<sub>3</sub></b>	Oxicloruro de fósforo
<b>P<sub>2</sub>O<sub>5</sub></b>	Pentóxido de fósforo
<b>PPh<sub>3</sub></b>	Trifenilfosfina
<b>ppm</b>	Partes por millón
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Carbono 13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Resonancia Magnética Nuclear de Protón
<b>T</b>	Temperatura
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>ZnCl<sub>2</sub></b>	Cloruro de zinc
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>Δ</b>	Calor

## 1.0. Introducción

Las civilizaciones antiguas siempre emplearon extractos de raíces, cortezas, hojas, flores, frutas o semillas como fármacos. 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 con dosis muy pequeñas. Un grupo de estos agentes activos son alcaloides heterocíclicos.<sup>1</sup> Por otro lado, un gran número de compuestos heterocíclicos se han logrado obtener por síntesis química y poseen valiosas propiedades como fármacos, colorantes, copolímeros, etc.

La isoquinolina es un compuesto heterocíclico importante que se presenta en una gran variedad de productos naturales como son los alcaloides. Estos compuestos y sus derivados son valiosos en química orgánica, principalmente porque un gran número de ellos poseen actividad biológica relevante.<sup>2</sup> Por ejemplo, la *Papaverina* (**1**, Figura 1) se emplea como agente antiespasmódico, la *narcotina* es un sedante utilizado para la tos, la (+)-*tubocurarina* (**2**) fue el primer bloqueador neuromuscular no despolarizante utilizado en terapéutica, la *berberina* (**3**) posee propiedades bacteriostáticas, y es un antidiarreico, la (-)-*β-hidrastina* (**4**) posee propiedades vasoconstrictoras y hemostáticas y la *emetina* (**5**) es expectorante y amebicida.<sup>3</sup>



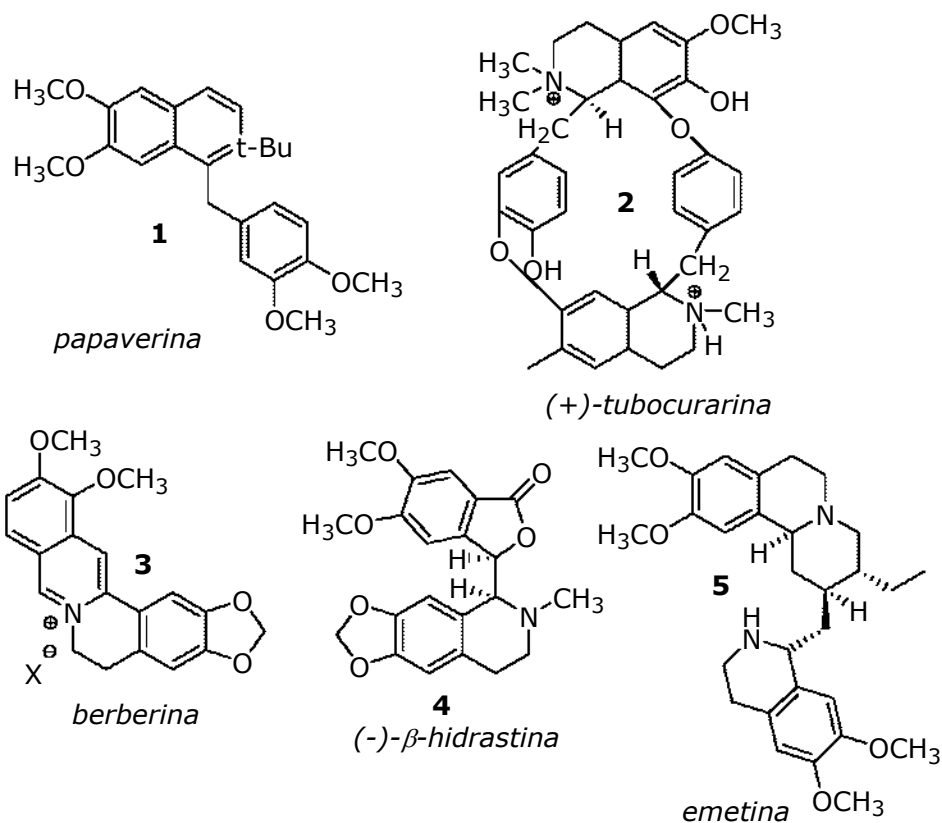


Figura 1

El núcleo del compuesto heterocíclico isoquinolina se encuentra formando parte de un gran número de estos alcaloides, por lo que se ha convertido, junto con otros compuestos estructuralmente relacionados, en objetivo de síntesis.

Este trabajo presenta una breve reseña acerca de las isoquinolinas, describe metodologías para la síntesis de éstas. Adicionalmente se propone una nueva síntesis de este tipo de compuestos. También, se presenta la discusión de los resultados obtenidos, a partir de la información espectroscópica proporcionada por las diferentes técnicas empleadas, por medio de la cual pudimos elucidar la estructura de los productos. Finalmente, se presentan también las conclusiones a las cuales se llegó en este trabajo.

## 2.0. Antecedentes

### 2.1. Isoquinolinas

La isoquinolina es una sustancia incolora con un olor agradable, tiene un punto de ebullición de 243 °C y un punto de fusión de 26 °C. Éste compuesto se aisló por primera vez del carbón de alquitrán y del aceite de hueso.<sup>4</sup>

Usualmente las posiciones de los anillos de la isoquinolina se enumeran como se indica en la Figura 2, y por eso también ha sido llamada como 3,4-benzopiridina, benzo[C]piridina o 2-aza-naftaleno.<sup>4</sup>

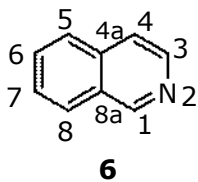
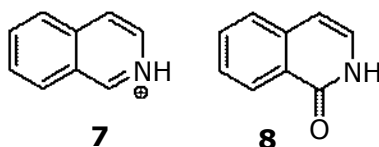


Figura 2

La isoquinolina se deriva del naftaleno por reemplazo del átomo de carbono  $\beta$  por un nitrógeno. El ion isoquinolinio (**7**) y la 1-isoquinolona (**8**) son derivados importantes de las isoquinolinas.



Ion isoquinolinio    1-isoquinolona

Figura 3

Los cálculos basados en orbitales moleculares<sup>6</sup> han permitido obtener la densidad  $\pi$  electrónica en el anillo a través de la carga en cada una de las posiciones de la isoquinolina, relativas al benceno y cuyos valores se muestran en la Tabla 1.

**CÁLCULOS DE DENSIDAD ELECTRÓNICA**

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

Tabla 1

De acuerdo a los cálculos arriba mostrados, se observa que la posición C-1 en la isoquinolina es la más deficiente en electrones.

Este heterocíclico es un sistema aromático de 10 electrones  $\pi$  deslocalizados y se relaciona al naftaleno. Este comportamiento ejerce influencia considerable, no sólo en las reacciones que sufre, sino también en la reactividad de los sustituyentes unidos a estas posiciones. Por analogía con la piridina, las posiciones 1 y 3 de la isoquinolina son susceptibles a ataques nucleofílicos, siendo la posición 1 más reactiva que la posición 3, lo cual se ha comprobado experimentalmente.<sup>7</sup>

La isoquinolina muestra los siguientes desplazamientos químicos ( $\delta$ ) en  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN

RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

Hidrógeno	1	3	4	5	6	7	8
$\delta$ (ppm)	9.15	8.45	7.50	7.71	7.57	7.50	7.87

RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ )

Carbono	1	3	4	4a	5	6	7	8	8a
$\delta$ (ppm)	152.5	143.1	120.4	135.7	126.5	130.6	127.2	127.5	128.8

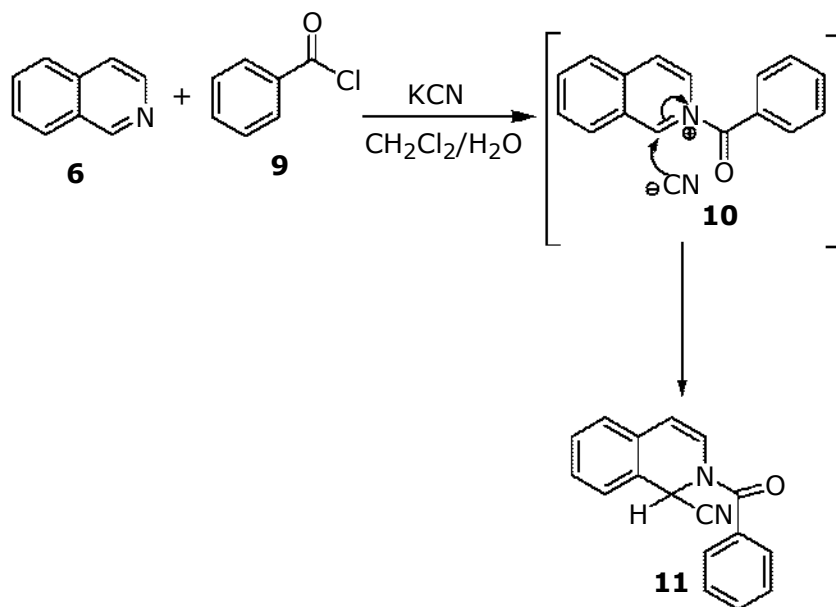
## 2.2. Propiedades químicas de las isoquinolinas

La isoquinolina (pK<sub>b</sub> 8.6) es una base más fuerte que la quinolina (pK<sub>b</sub> 9.2),<sup>8</sup> por ello, la protonación y las reacciones con otros electrófilos en el nitrógeno son muy comunes, conduciendo a la formación de sales de isoquinolinio cristalinas cuando reaccionan con una amplia variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos. Debido a que el par de electrones del nitrógeno se encuentra en posición ortogonal con respecto a la nube de electrones  $\pi$  de la isoquinolina, no es necesario para la estabilización aromática, por ello reacciona con reactivos electrofílicos. Como ejemplo se puede mencionar la reacción con peróxidos para formar los respectivos *N*-óxidos.<sup>4</sup>

Debido a que los átomos de nitrógeno son más electronegativos que los átomos de carbono, éstos activan selectivamente ciertas posiciones de los anillos heterocíclicos frente al ataque por nucleófilos. En la isoquinolina generalmente se observa ataque de los nucleófilos en C-1 y en C-3. El centro con menor densidad de carga es C-1, por tanto es el más reactivo en este tipo de reacciones. La isoquinolina puede ser atacada fácilmente por nucleófilos fuertes, sin embargo, aunque los nucleófilos débiles no pueden realizar sustituciones en la isoquinolina bajo las mismas condiciones, sí reaccionan con facilidad con las sales de isoquinolinio correspondientes o con sus respectivos *N*-óxidos.<sup>4</sup>

### 2.3. Reactividad de las isoquinolinas

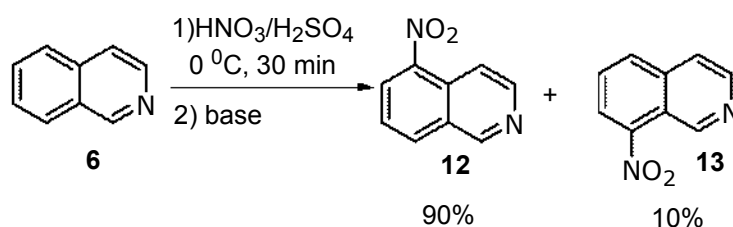
Las isoquinolinas pueden sufrir adiciones 1,2; un ejemplo de ello es la formación de los llamados compuestos de Reissert,<sup>6</sup> que se pueden obtener por medio de una reacción de isoquinolina con un halogenuro de acilo en presencia de cianuro de potasio en un medio bifásico diclorometano/agua,<sup>6</sup> como se muestra en la Esquema 1.



Esquema 1

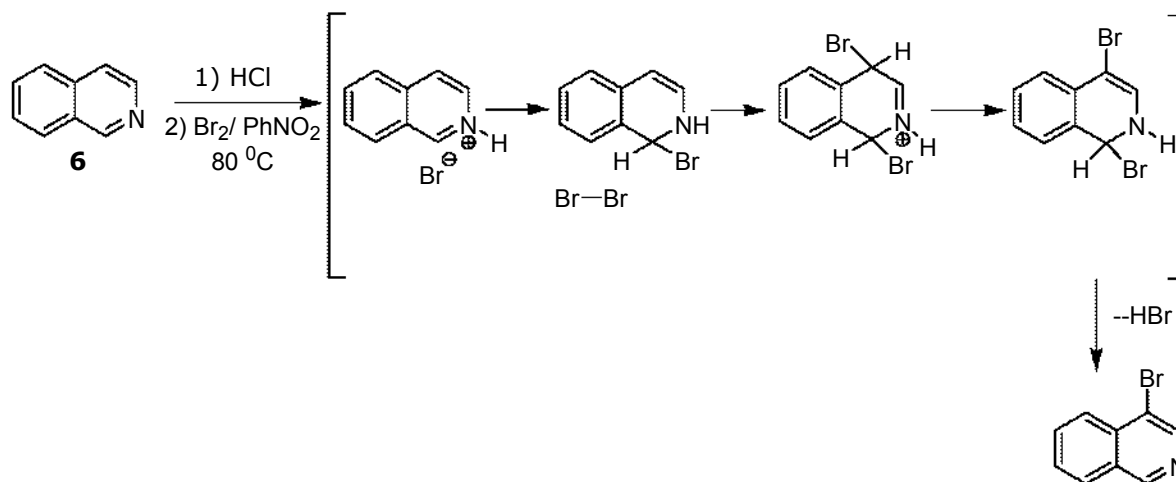
Como se obtienen aldehídos con altos rendimientos al someter los compuestos de Reissert a hidrólisis ácida, se ha estudiado mucho la preparación de estos compuestos,<sup>9</sup> los cuales comúnmente son sólidos aislables que sufren diversas transformaciones útiles, y que se han empleado en la síntesis de alcaloides que contienen isoquinolina en su estructura.<sup>10</sup>

La isoquinolina reacciona de forma similar con reactivos de Grignard y con compuestos organolitiados, produciendo 1,2-dihidroisoquinolinas 1-sustituidas, que se oxidan con facilidad a isoquinolinas.<sup>4</sup> La sustitución electrofílica de la isoquinolina en medio fuertemente ácido se lleva a cabo mediante los ácidos conjugados correspondientes y produce sustitución en las posiciones 5 y 8, como se observa en el Esquema 2, para la nitración.<sup>11</sup>



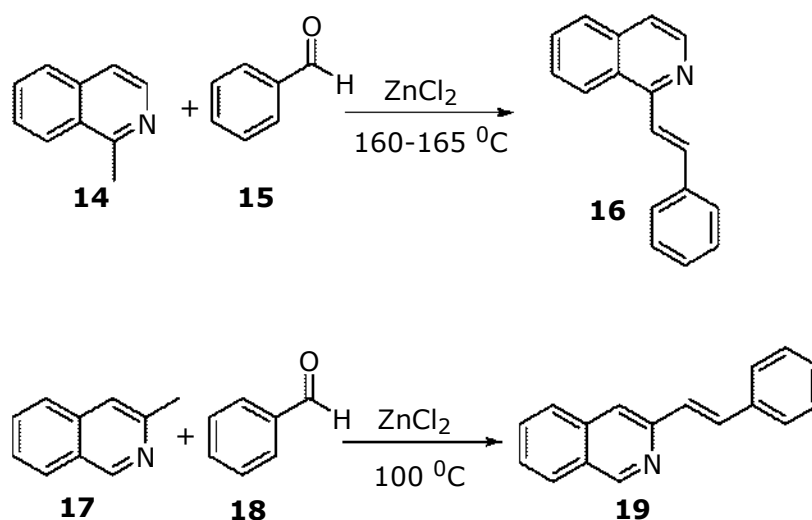
Esquema 2

La sulfonación y la bromación en ácido sulfúrico<sup>4</sup> proceden de forma similar; sin embargo, la bromación así como la mercuración, en condiciones menos ácidas se efectúa en la posición 4.<sup>4</sup> Esto se explica simplemente por las densidades electrónicas en el anillo, considerando que la molécula neutra produce un intermediario 1,2-dihidroderivado, que después se sustituye en la posición 4. (Ver Esquema 3)



Esquema 3

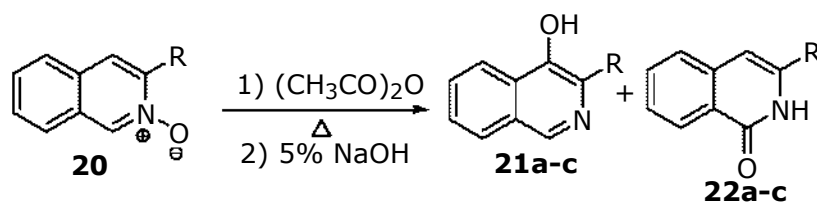
La reacción tipo aldólica, importante para la formación de enlace carbono-carbono, se puede llevar a cabo con las 1 y 3 metil isoquinolinas debido a que los hidrógenos de los grupos metilo tienen carácter ácido. Por otro lado, el sustituyente metilo en la posición 1 de la isoquinolina muestra mayor reactividad que el de la posición 3; por ejemplo, la 3-metilisoquinolina<sup>12</sup> (**17**) puede condensarse con benzaldehído en presencia de cloruro de zinc, pero la reacción entre el benzaldehído y la 1-metilisoquinolina<sup>13</sup> (**14**) requiere condiciones más vigorosas, como se muestra en Esquema 4.



Esquema 4

Naturalmente, la *N*-alquilación aumenta la facilidad de estas reacciones, no obstante, un grupo alquilo en la posición 3 de la isoquinolina tiene mayor reactividad que un grupo 2-alquilo en el naftaleno, de modo que la electronegatividad del heteroátomo afecta en cierto grado estas posiciones.

Las transposiciones moleculares más importantes, en las isoquinolinas ocurren con los *N*-óxidos, ya que éstos, al calentarse en anhídrido acético, pierden el átomo de oxígeno y el grupo hidroxilo se incorpora a la molécula<sup>14</sup> en las posiciones 1 y 4 como se muestra en el Esquema 5.



Rendimientos

<b>21a: 22a</b>	R=H	9%	60%
<b>21b: 22b</b>	R=CH <sub>3</sub>	9%	53%
<b>21c: 22c</b>	R=Cl	61%	1%

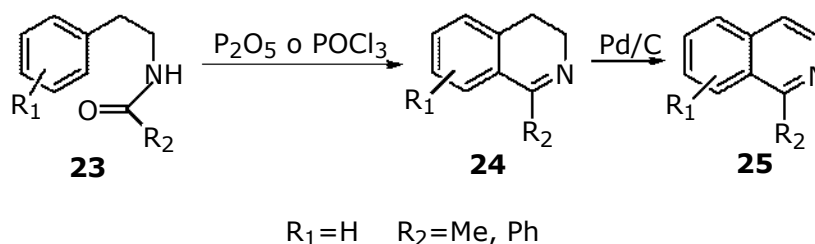
Esquema 5



## 2.4. Síntesis de Isoquinolinas

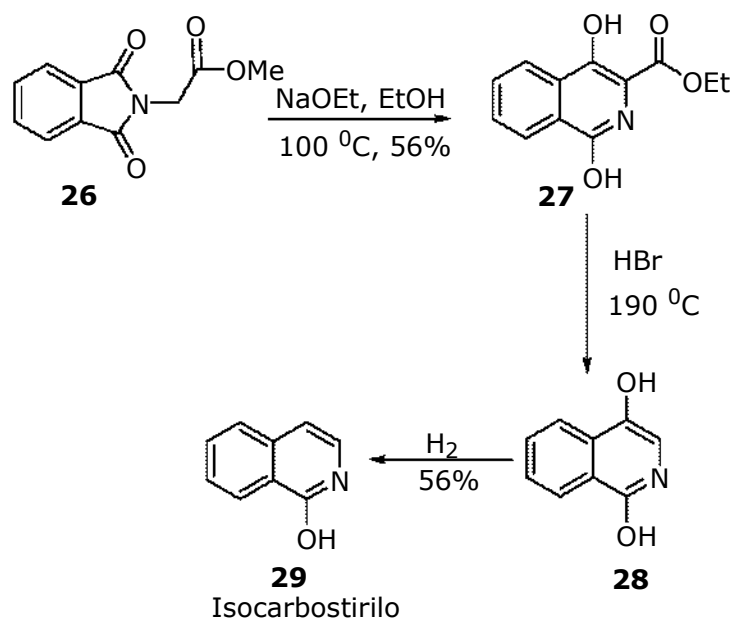
La síntesis de 3,4-dihidroisoquinolina vía reacciones intramoleculares de las fenetilamidas fue descrita primero por August Bischler y Bernard Napieralski en 1893.<sup>15</sup> Los autores describieron la conversión del *N*- acil fenetilamida (**23**, R<sub>2</sub>=Me) y del *N*-benzoil fenetilamida (**23**, R<sub>2</sub>=Ph) a 1-metil-3,4-dihidroisoquinolina (**24**, R<sub>2</sub>=Me) y a la 1-fenil-3,4-dihidroisoquinolina (**24**, R<sub>2</sub>=Ph) respectivamente (Esquema 6), en presencia de P<sub>2</sub>O<sub>5</sub>. Esta reacción ha demostrado ser uno de los métodos más generales desarrollados para la síntesis de la dihidroisoquinolina.<sup>15</sup>

La reacción de Bischler-Napieralski implica la ciclación de las fenetilamidas en presencia de reactivos deshidratantes, tales como P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> o POCl<sub>3</sub>, para producir la 3,4-dihidroisoquinolina,<sup>15</sup> seguido de oxidación a isoquinolina (**25**).



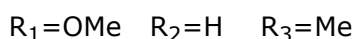
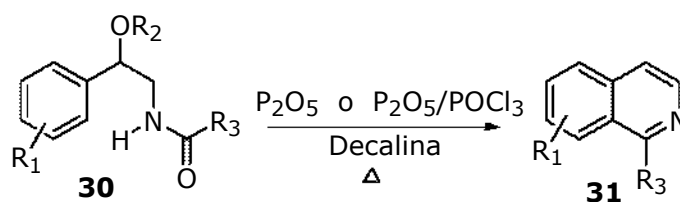
Esquema 6

La transposición de Gabriel-Colman<sup>15</sup> está dada por la reacción del enolato de un acetato de maleimidilo, para proporcionar la isoquinolina 1,4-diol (**28**) después de la descarboxietilación. En 1900, Gabriel y Colman informaron la preparación del acetato de ftalimidoilo (**26**), el cual pretendían saponificar al tratarlo con etóxido de sodio y encontraron, más bien, el producto de transposición (**27**). La identidad del producto fue confirmada al hidrolizar y descarboxilar, el éster formado (**27**), mediante reacciones que condujeron al compuesto **28**, el hidroxilo de la posición 4 se eliminó mediante hidrogenación catalítica, obteniendo así el compuesto conocido como isocarbostirilo (**29**).<sup>15</sup>



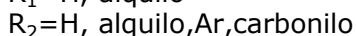
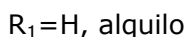
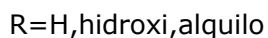
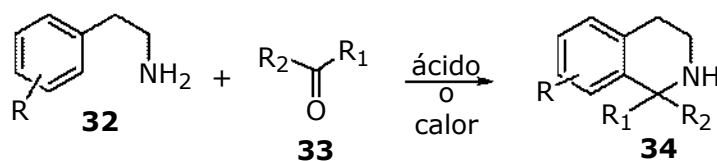
Esquema 7

En 1909 Pictet-Gams sintetizaron la isoquinolina a partir de derivados de  $\beta$ -hidroxifeniletilaminas (**30**). Su tratamiento con un agente deshidratante tal como pentóxido de fósforo, u oxiclorigo de fósforo, y calentamiento a reflujo en un disolvente inerte, tal como la decalina, conduce a la formación de la isoquinolina correspondiente (**31**).<sup>15</sup>



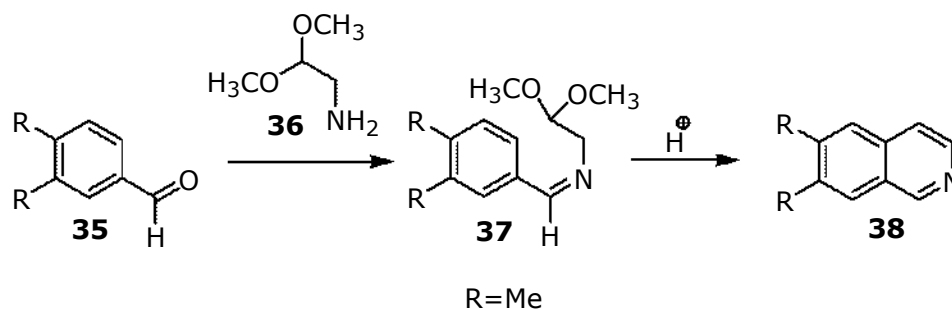
Esquema 8

En 1911, Pictet y Spengler informaron que la condensación de  $\beta$ -ariletilaminas con aldehídos, en presencia de un ácido producía la tetrahydroisoquinolina correspondiente. Así la reacción de Pictet-Spengler involucra la condensación de una  $\beta$ -ariletilamina (**32**) con un aldehído, cetona o un compuesto 1,2-dicarbonílico y produce la correspondiente tetrahydroisoquinolina (**34**, Esquema 9). Generalmente estas reacciones son catalizadas por ácidos de Lewis.



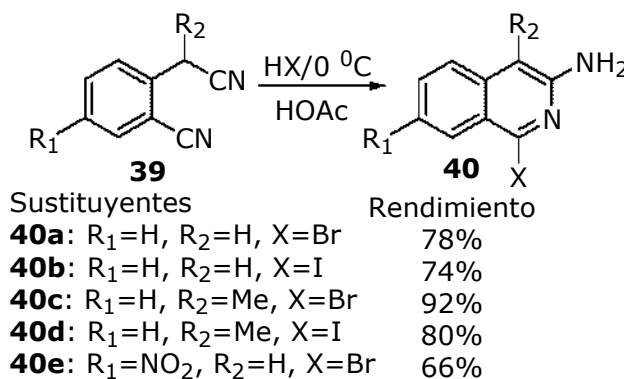
Esquema 9

Hacia el final del siglo XIX, Pomeranz y Fritsch<sup>15</sup> reportaron, independientemente, la preparación de isoquinolinas (**38**) al hacer reaccionar el dimetilacetal del aminoacetaldehído (**36**) con aldehídos aromáticos, seguido de la ciclación del producto **37** en medio ácido. Desafortunadamente, los rendimientos eran a menudo pobres y no siempre reproducibles. Los mejores rendimientos se obtuvieron cuando el benzaldehído contenía grupos electrodonadores en las posiciones 3 ó 3,4.



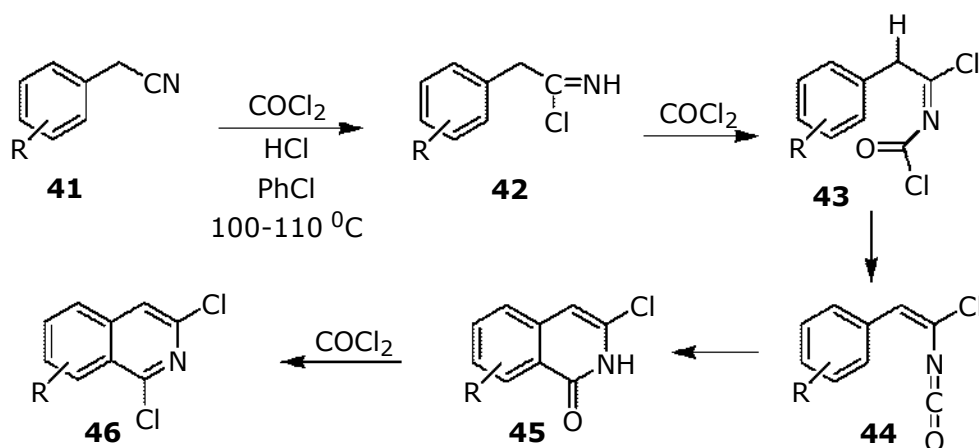
Esquema 10

En el año de 1962 Jonson y Nasutavicus<sup>16</sup> utilizaron dinitrilos como materias primas para síntesis de isoquinolinas (**40**). La serie de los cianuros precursores  $\alpha$ -metilsubstituidos fue obtenida al tratar el dinitrilo respectivo con una disolución de etóxido de sodio en etanol y la adición posterior de yoduro de metilo. La acción del bromuro, o yoduro, de hidrógeno sobre los dinitrilos (**39**), condujo a una reacción de ciclación y produjo, en cada caso, sólo una de las dos isoquinolinas posibles, en buenos rendimientos.



Esquema 11

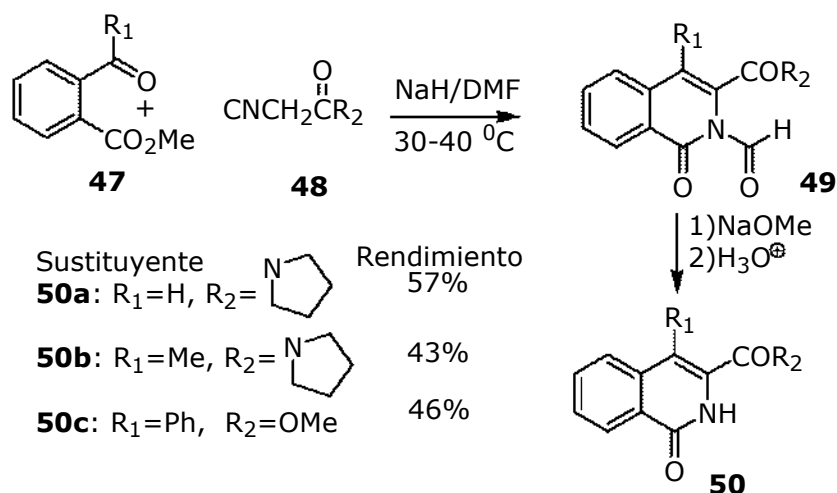
El tratamiento de arilacetónitrilo (**41**) o de  $\alpha$ -naftilacetónitrilo con fosgeno en presencia de ácido clorhídrico, condujo a la formación 1,3-dicloroisoquinolina sustituida, respectivamente (**46**) junto con trazas de cloro pirimidonas 2,5-disustituidas y dicloropirimidinas 2,5-disustituidas. Esta síntesis fue realizada en 1969 por Yanagida, Ohoka y Komori,<sup>17</sup> y es un método general y representó una nueva síntesis y fácil que en un sólo paso proporciona derivados de 1,3-dicloroisoquinolina.



Sustituyentes	Rendimiento
<b>46a:</b> R=H	54%
<b>46b:</b> R=7-Me	65%
<b>46c:</b> R=7-Cl	17%

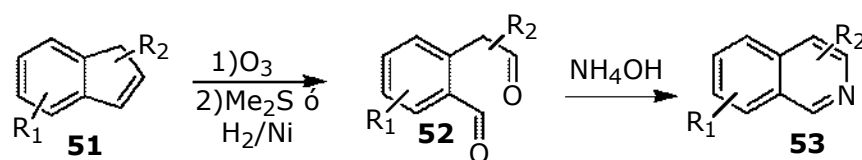
Esquema 12

En 1978 Nunami y Yoneda<sup>18</sup> informaron acerca de una síntesis, en una sola operación sintética, de los derivados del ácido 1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina-3-carboxílico por medio de la reacción de 2-acilbenzoatos de metilo (**47**) con el isocianoacetato de metilo o isocianoacetamida (**48**). La reacción del isocianoacetato de metilo con 2-formilbenzoato de metilo, en presencia del hidruro del sodio en DMF a 30-40 °C, dió como producto el 2-formilisocarbostirilo de metilo (**49**), seguido por una hidrólisis para dar el isocarbostirilo-3-carboxilato de metilo (**50**).



Esquema 13

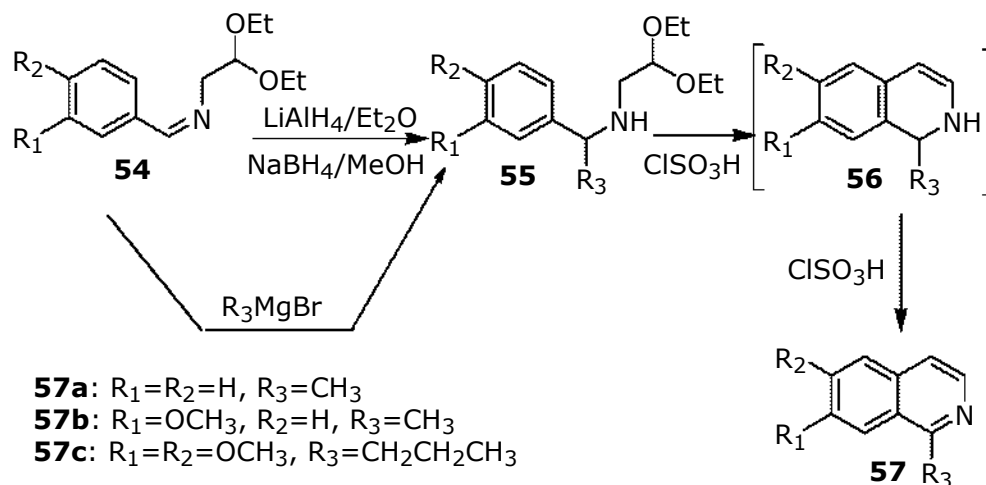
Un procedimiento general para la síntesis de la isoquinolina a partir de indenos sustituidos fue descrita por Miller en 1980.<sup>19</sup> La ozonólisis de estos productos seguida de un tratamiento reductor condujo a los dialdehidos intermedios (**52**) que al ser tratados con hidróxido de amonio llevaron a la formación de las isoquinolinas respectivas (**53**, Esquema 14). Este método corto, presenta una secuencia de reacción en tres pasos que fue aplicado a la formación regioespecífica de isoquinolinas monometil-sustituidas. El procedimiento es aplicable al sistema del indeno cuando se tiene sustituyentes electroattractores y/o electrodonadores.



Sustituyentes	Rendimiento
<b>53a</b> : $R_1=H, R_2=H$	79%
<b>53b</b> : $R_1=H, R_2=1-Me$	96%
<b>53c</b> : $R_1=H, R_2=3-Me$	70%
<b>53d</b> : $R_1=H, R_2=4-Me$	92%
<b>53e</b> : $R_1=6-I, R_2=H$	70%
<b>53f</b> : $R_1=6-NO_2, R_2=H$	67%

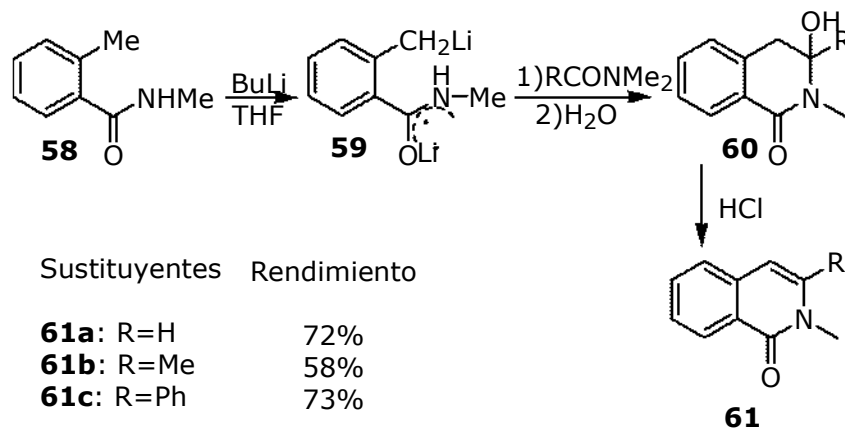
Esquema 14

Un método de obtención directa de las isoquinolinas fue descrito por Kido y Watanabe en 1980<sup>20</sup>. Los bencilaminoacetales (**55**) son ciclados primero a 1,2-dihidroisoquinolinas (**56**) que posteriormente son oxidadas a las isoquinolinas respectivas (**57**, esquema 15).



Esquema 15

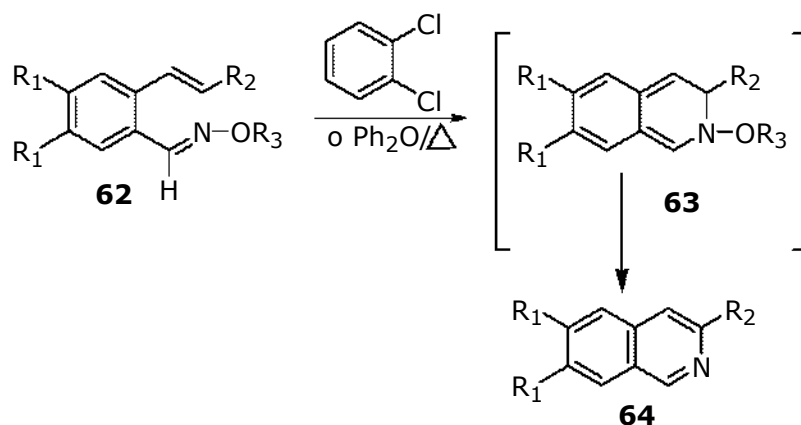
Mali, Kulkarni y Shankaran en 1982 publicaron otra síntesis de una sola operación sintética para generar la 3-metil-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolinas, (**61**) a partir de *N*,2-dimetilbenzamida vía litiación, donde los rendimientos fueron de 58-77%.<sup>21</sup> La reacción posterior del derivado del dilitio (**59**) con derivados de DMF produjo la 3-hidroxi-2,3-dimetil-1-oxo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (**60**). Este último compuesto fue deshidratado con HCl al compuesto **61**.



Esquema 16



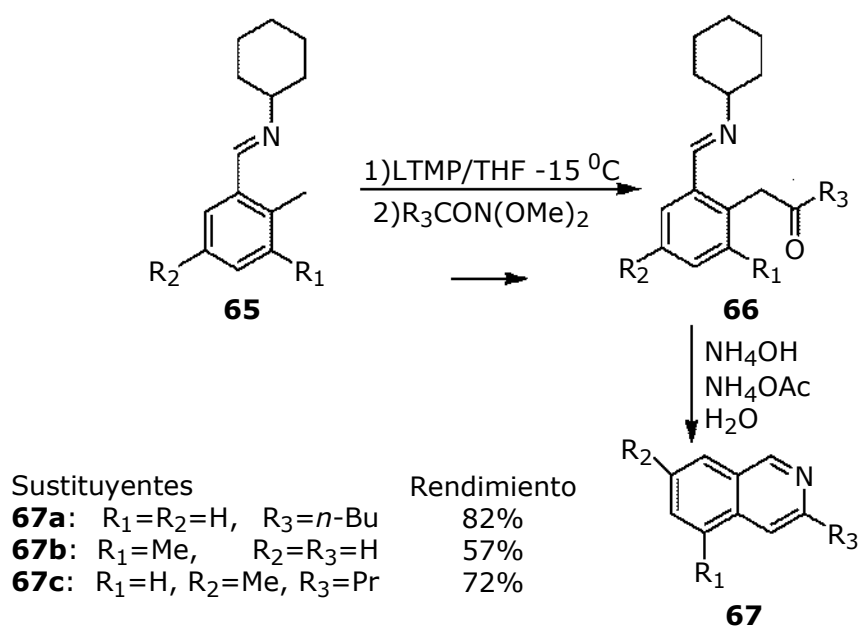
En 1989 Hibino, y colaboradores realizaron una síntesis alternativa para isoquinolinas, mediante una reacción electrocíclica en condiciones térmicas, a partir de 2-alquenilbenzaldoximas (**62**) en presencia de *o*-diclorobenceno o difenil éter y bajo condiciones de reflujo produce las isoquinolinas deseadas (**64**, Esquema 17) con rendimientos que van de moderados a buenos.<sup>22</sup>



Sustituyentes	Rendimiento
<b>64a</b> : R <sub>1</sub> =H, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =CH <sub>2</sub> Ph	39%
<b>64b</b> : R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =H, R <sub>3</sub> =H	88%
<b>64c</b> : R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =Me, R <sub>3</sub> =H	70%
<b>64d</b> : R <sub>1</sub> =OMe, R <sub>2</sub> =Me, R <sub>3</sub> =CH <sub>2</sub> Ph	66%

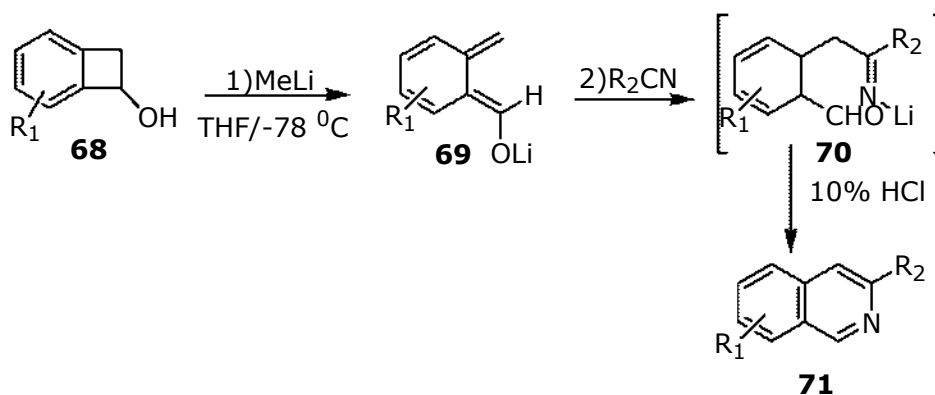
Esquema 17

En 1993 Flippin y Muchowski<sup>23</sup> demostraron que las iminas del *o*-tolualdehído y algunos de sus derivados (**65**) se metalan eficientemente sobre el grupo metilo al tratarlos con LTMP en una solución de THF. Los intermediarios 2-(litiometil) aldiminas intermedias reaccionan con derivados de ácido para proporcionar una ruta sencilla a varias cetonas (**66**, Esquema 18). El tratamiento de estos intermediarios crudos con NH<sub>4</sub>OH-NH<sub>4</sub>OAc acuoso producen isoquinolinas (**67**) con buenos rendimientos.



Esquema 18

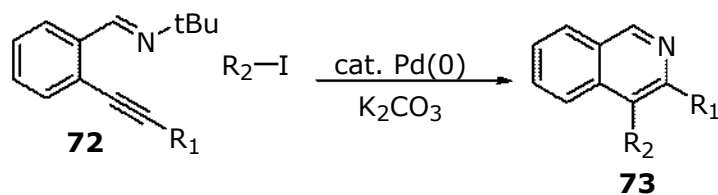
El tratamiento de benzociclobuten-2-ol (**68**) con MeLi produjo el anión químicamente equivalente del *o*-tolualdehído (**69**), que en presencia de nitrilos y tratamiento posterior con HCl condujo a las isoquinolinas 3-substituidas (**71**). En 1994 Olofson y Fitzgerald<sup>24</sup> informaron una ruta sintética de isoquinolinas, basada en esta estrategia en la cual el paso clave era la formación de **69** (Esquema 19). La adición del nitrilo, el tratamiento ácido de la mezcla y la liberación de la isoquinolina en medio básico, condujo a las isoquinolinas correspondientes (**71**).



Sustituyentes	Rendimiento
<b>71a</b> : $R_1 = \text{H}$ , $R_2 = \text{MeOCH}_2$	66%
<b>71b</b> : $R_1 = \text{H}$ , $R_2 = \text{Ph}$	47%
<b>71c</b> : $R_1 = 8\text{-OMe}$ , $R_2 = \text{ClCH}_2$	68%
<b>71d</b> : $R_1 = 5,8\text{-(OMe)}_2$ , $R_2 = i\text{-Pr}$	49%

Esquema 19

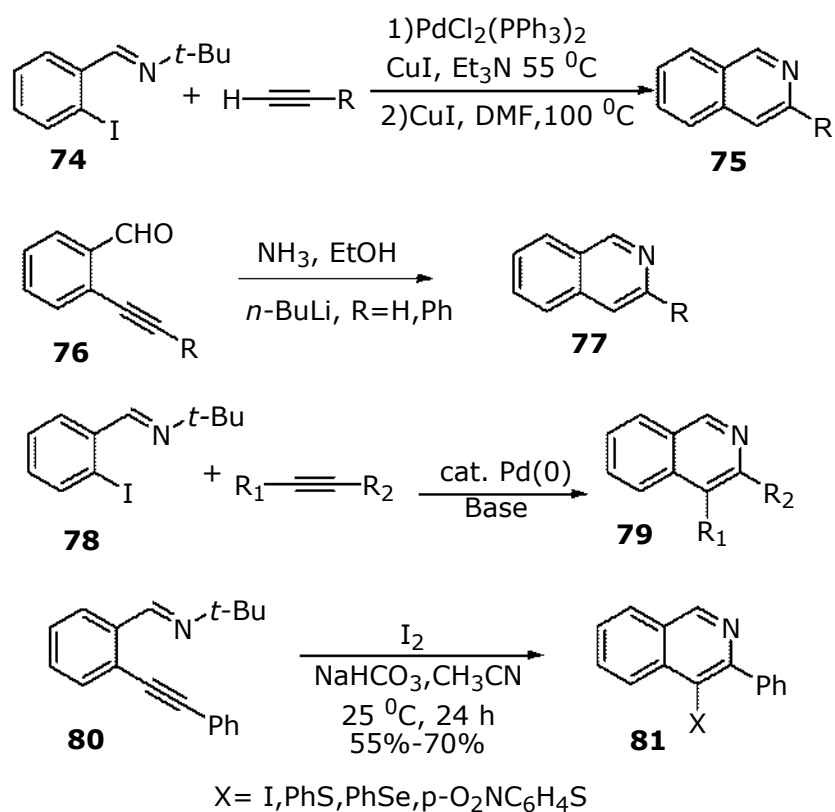
Las isoquinolinas sustituidas también han sido sintetizadas empleando la química de paladio (Reacción de Heck). En el 2001, Dai y Larock<sup>25</sup> describieron que las *N-tert*-butil-*o*-(1-alquínil)benzaldiminas (**72**) al ser tratadas con un catalizador de paladio, ofrecen una ruta eficiente y directa a isoquinolinas 3,4-disustituidas (**73**).



Sustituyentes	Rendimiento
<b>73a</b> : R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> =Ph	49%
<b>73b</b> : R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> = <i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	75%
<b>73c</b> : R <sub>1</sub> =Ph, R <sub>2</sub> = <i>p</i> -EtO <sub>2</sub> CC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	67%

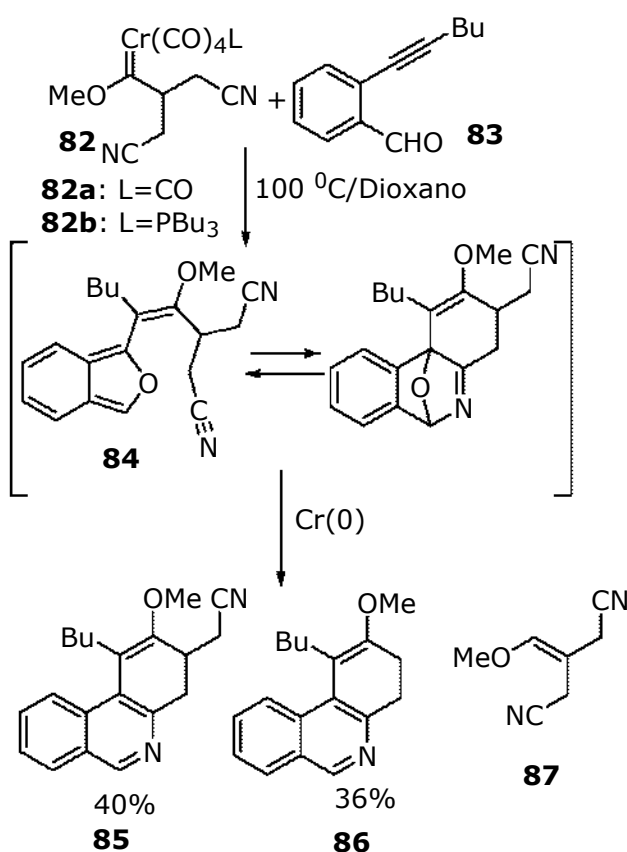
Esquema 20

En el año 2001 Huang y Larock<sup>26</sup> realizaron varios estudios sintéticos para obtener isoquinolinas 3,4-disustituidas, por ciclación de alquinos internos catalizada por paladio. Además de obtener derivados de isoquinolinas 3-sustituidas (**77**) preparadas con un catalizador, mezclando paladio y cobre acoplado el alquino terminal y un sucesivo cierre del anillo por CuI catalítico o por la reacción de *o*-(1-alquinil)benzaldehydos (**76**) con NH<sub>3</sub>. Finalmente descubrieron una reacción interesante, en la que usaron un electrófilo externo, I<sub>2</sub> (6eq) y una base (NaHCO<sub>3</sub> 3 Eq) para ciclar un iminoalquino a una isoquinolina 3,4-disustituidas (**81**) con rendimientos moderados.



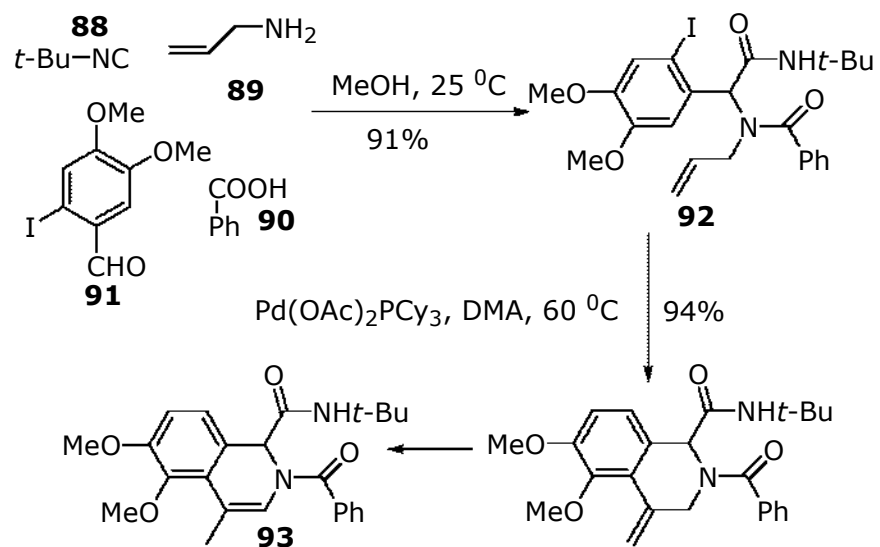
Esquema 21

En el año 2003 Ghorai y Herndon<sup>27</sup> reportaron una nueva síntesis de isoquinolinas a través del acoplamiento de los derivados de 2-alquinilbenzaldehido (**83**) con complejos de  $\beta$ -cianocarbeno (**82**) que en presencia de dioxano generaron un compuesto isobenzofurano (**84**) por una reacción intramolecular Diels-Alder, seguido de una oxidación obteniendo así las isoquinolinas respectivas (**85** y **86**).



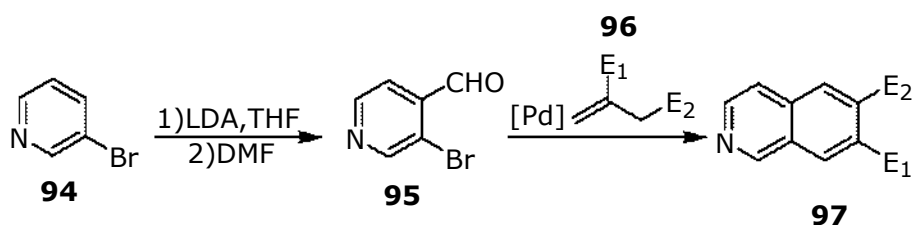
Esquema 22

En el año 2004 Xiang, Lou y Cui utilizaron una reacción tipo Ugi<sup>28</sup> de cuatro componentes donde una amina (**89**), el aldehído (**91**), un ácido carboxílico (**90**) y un isocianuro (**88**) reaccionan en un proceso sintético corto, para proporcionar las diversas  $\alpha$ -acilamino amidas (**92**) con buenos rendimientos. La reacción intramolecular de Heck catalizada por paladio y la isomerización del doble enlace genera las isoquinolinas (**93**).



Esquema 23

En el 2006 C. S. Cho y D. B. Patel<sup>29</sup> continuaron sus estudios dirigidos hacia las reacciones de ciclación catalizadas por paladio. Ellos publicaron que la 3-bromopiridina-4-carbaldehído (**95**) (Esquema 24) reacciona convenientemente con alquenos sustituidos con grupos electroattractores (**96**) vía una reacción tipo Heck, para producir las isoquinolinas correspondientes con buenos rendimientos.



Rendimiento

<b>96a</b>	E <sub>1</sub> = CO <sub>2</sub> Me E <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> Me	67%
<b>96b</b>	E <sub>1</sub> = CO <sub>2</sub> Et E <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> Et	78%
<b>96c</b>	E <sub>1</sub> = CO <sub>2</sub> Et E <sub>2</sub> = CO <sub>2</sub> Me	77%

Esquema 24



## 3.0. Objetivos

### 3.1. Objetivo General

- Obtener isoquinolinas 4-alquil sustituidas mediante un método sintético nuevo.

### 3.2. Objetivos Particulares

- Obtener isoquinolinas 4-alquil sustituidas a través de reducción de nitrilos con DIBAL-H y una fuente externa de nitrógeno.
- Obtener isoquinolinas 4-alquil sustituidas a través de reducción de nitrilos con DIBAL-H sin una fuente externa de nitrógeno.
- Caracterizar las isoquinolinas 4-alquil sustituidas sintetizadas mediante resonancia magnética nuclear de protón, carbono 13, espectrometría de masas e IR.



## 4.0. Estrategia Sintética

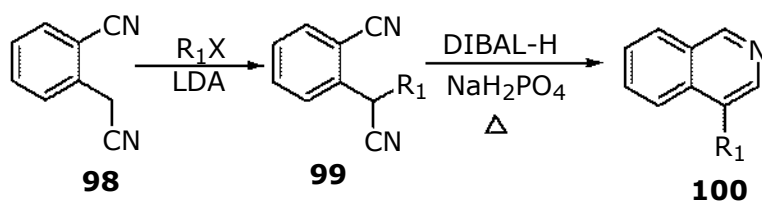
Desde hace varios años nuestro grupo de investigación ha tenido el interés por sintetizar compuestos orgánicos heterocíclicos y la filosofía de trabajo ha sido basada que el método tenga el menor número de pasos posibles, que se base en reacciones sencillas, que sea versátil y que se obtengan los productos con buenos rendimientos.

Es importante contar con métodos que permitan obtener isoquinolinas sustituidas con grupos funcionales específicos, por lo que nos dimos a la tarea de desarrollar una ruta sintética corta y eficiente que permitiera construir isoquinolinas 4-alquil sustituidas.

El tratamiento de nitrilos que contengan hidrógenos ácidos en la posición  $\alpha$  con una base como LDA genera los correspondientes carbaniones. Los cuales poseen gran estabilidad. Esta estabilidad es consecuencia de la electronegatividad del átomo de nitrógeno, que generan un apreciable efecto inductivo, juntamente con un efecto de resonancia, ambos en el sentido de atraer la carga negativa hacia el grupo nitrilo. Este carbanión que así se genera constituye un intermediario muy reactivo que potencialmente puede ser usado para hacerlo reaccionar con diferentes electrófilos, como los haluros de alquilo ( $R_1X$ ), para formar uniones carbono-carbono.

Una vez elaborados los compuestos de estructura general **99** se pensó en dos estrategias para transformarlos en las correspondientes isoquinolinas: la primera fue reducir los grupos ciano con hidruro de diisobutilaluminio (DIBAL-H), seguido de la ciclación de las diiminas formadas con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  bajo condiciones de calentamiento a reflujo, sin adición de una fuente externa de nitrógeno. (Ver Esquema 25)

## Estrategia 1

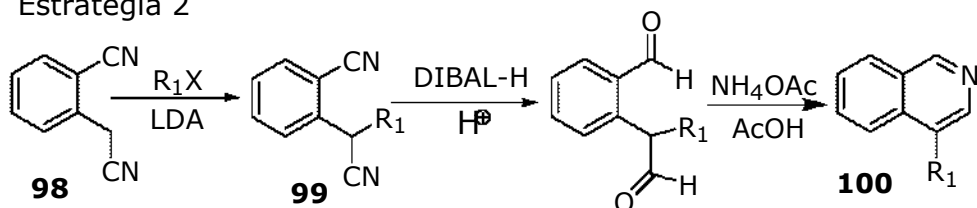


- 100a:**  $\text{R}_1 = \text{Me}$   
**100b:**  $\text{R}_1 = \text{Et}$   
**100c:**  $\text{R}_1 = \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$   
**100d:**  $\text{R}_1 = \text{PhCH}_2$

## Esquema 25

La segunda variante contempló en permitir la formación de los dialdehídos seguida de la ciclación con acetato de amonio como fuente de nitrógeno. El proceso de reducción involucra una adición nucleofílica del hidruro hacia el carbono del grupo ciano, formándose la imina correspondiente asociada al aluminio. Sin embargo, la baja estabilidad de estas iminas hace que se hidrolicen con facilidad hacia el aldehído correspondiente por tratamiento con ácido acuoso. Finalmente, los 1,5-dialdehídos al ser tratados con acetato de amonio en ácido acético generan las isoquinolinas correspondientes.

## Estrategia 2



- 100a:**  $\text{R}_1 = \text{Me}$   
**100b:**  $\text{R}_1 = \text{Et}$   
**100c:**  $\text{R}_1 = \text{CH}_2 = \text{CHCH}_2$   
**100d:**  $\text{R}_1 = \text{PhCH}_2$

## Esquema 26

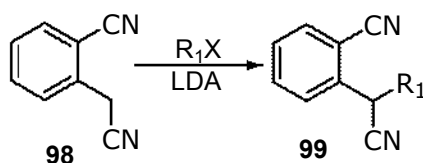
## 5.0. Discusión y resultados

Este trabajo consistió en la obtención de manera sencilla, con reacciones rápidas y materias primas asequibles, isoquinolinas 4-alkil substituidas.

### Alquilación

Los hidrógenos de los átomos de carbono vecinos a grupos atrectores de electrones, como el ciano, son ácidos y se pueden abstraer fácilmente utilizando una base adecuada. El carbanión que se genera es un intermediario muy reactivo que potencialmente puede ser usado para formar uniones carbono- carbono.

En el plan sintético propuesto era necesario encontrar un método eficiente para la obtención de los cianometilbenzonitrilos  $\alpha$ -sustituidos **99**, y conociendo la acidez de los protones de la posición  $\alpha$  al nitrilo ésta se alquiló con diferentes halogenuros ( $R_1X$ ), utilizando como base fuerte al diisopropilamiduero de litio (LDA) y como disolvente THF; obteniéndose buenos rendimientos de los dinitrilos correspondientes (**99**). Ver Tabla 2



**99a:**  $R_1 = \text{Me}$

**99b:**  $R_1 = \text{Et}$

**99c:**  $R_1 = \text{CH}_2=\text{CHCH}_2$

**99d:**  $R_1 = \text{PhCH}_2$

**Tabla 2 Resumen de los resultados obtenidos en la reacción de alquilación**

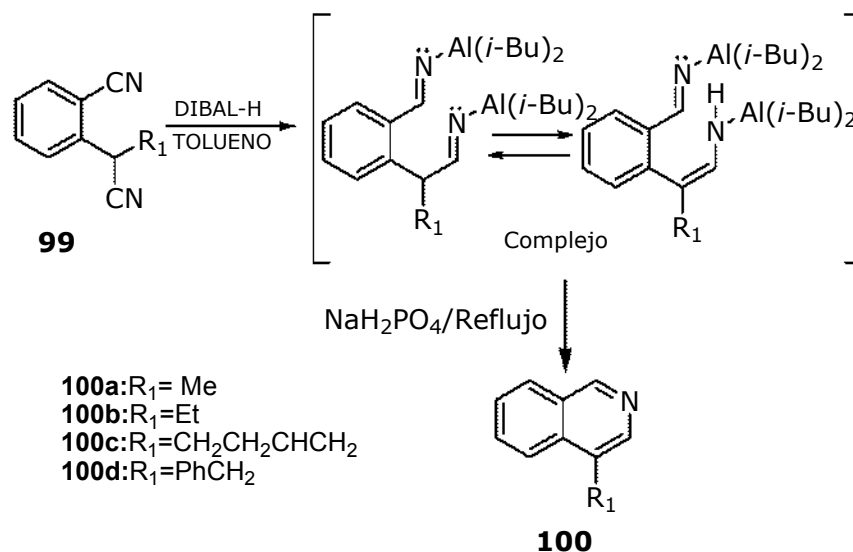
Compuesto	Rendimiento	Punto de fusión	Característica
<b>99a</b>	92%	_____	Líquido transparente
<b>99b</b>	90%	_____	Líquido transparente
<b>99c</b>	89%	_____	Líquido amarillo
<b>99d</b>	87%	99-101 <sup>0</sup> C	Sólido blanco

## Reducción y ciclización

### Primera estrategia

Los nitrilos contienen un enlace triple entre el carbono y nitrógeno, y en términos de reactividad, son susceptibles al ataque nucleofílico por consiguiente, la reducción de estos grupos se puede efectuar fácilmente por hidruros metálicos. Considerando que la reacción de los nitrilos con DIBAL-H constituye una manera eficaz para transformarlos a iminas, nuestra propuesta consistió en tratar este intermedio con  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 / \text{H}_2\text{O}$  bajo condiciones de calentamiento a reflujo, para obtener las isoquinolinas correspondientes, como se indica a continuación. (Esquema 28)

Cabe mencionar que la ciclación de la isoquinolina ocurre intramolecular ya que el anión formado imina nucleófilo donador y el carbono electrófilo aceptor están en la misma molécula.



Esquema 28

Tabla 3 Resumen de los resultados obtenidos de las isoquinolinas 4-alkil substituidas

Compuesto	Rendimiento	Punto de fusión	Característica
<b>100a</b>	55%	_____	Líquido transparente
<b>100b</b>	50%	_____	Líquido amarillo
<b>100c</b>	50%	_____	Líquido amarillo
<b>100d</b>	45%	101-103 °C	Sólido amarillo pálido

### **Segunda Estrategia**

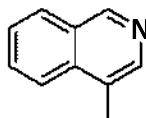
También se sabe que la imina formada puede transformarse al grupo aldehído por medio de una hidrólisis ácida. Por lo que consideramos esta posibilidad, con la finalidad de incrementar el rendimiento de la formación del heterociclo. Como fuente de amoníaco usamos tanto  $\text{NH}_4\text{OAc}$  como  $\text{NH}_4\text{OH}$ , pero en ambos casos los rendimientos para la obtención de las isoquinolinas no fueron más allá del 10%. (ver Esquema 26)

La ciclación de la isoquinolina se llevo a cabo intermolecular, esto ocurre entre dos moléculas diferentes donde una de las moléculas actúa como nucleófilo ( $\text{NH}_3$ ) y la otra como electrófilo, en este caso son los carbonilos de aldehído.



A partir de la información obtenida con las diferentes técnicas espectroscópicas fue confirmada la identidad de los compuestos.

#### 4-Metilisoquinolina (99a)



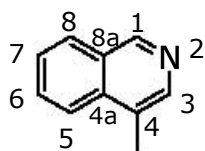
99a

En el espectro de infrarrojo se observó para el enlace C=C, una señal intensa alrededor de  $1623\text{ cm}^{-1}$ ; al anillo aromático se le asignaron las señales observadas alrededor de  $3055$ ,  $3019$ , y  $750\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a los enlaces C-H y a la *o*-disustitución carbocíclica; alrededor de  $2947$  y  $2856$ :  $1440$  y  $1388\text{ cm}^{-1}$  se encontró la señal para el metilo.

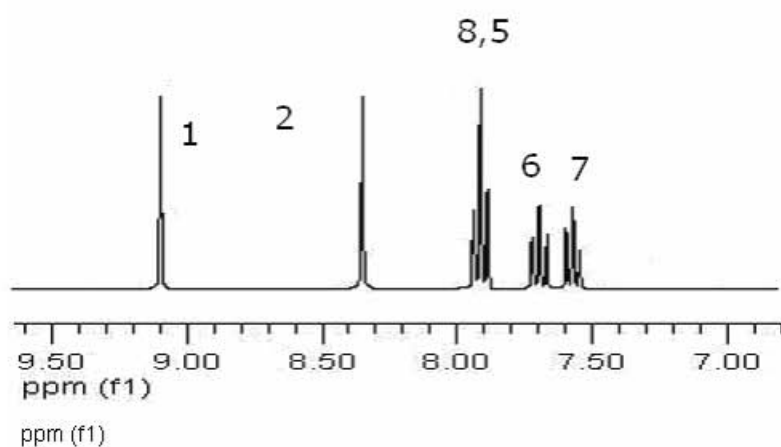
#### IR, Película

Frecuencias características de absorción infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) del compuesto 99a

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3055,3019
<b>C=C</b>	Heterociclo	1623
CH <sub>3</sub>	Metilo	2947, 2856, 1440,1388
<i>o</i> -disustitución	Aromático	750

**RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$  ppm)****99a**

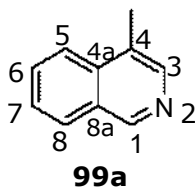
En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN  $^1\text{H}$ ) se observó una señal en forma de singulete alrededor de 9.09 ppm, asignado al hidrógeno **1**; otro singulete en 8.35 ppm, el cual corresponde al hidrógeno **3** y un último singulete en 2.58 ppm, correspondiente a los hidrógenos del metilo. También se observó un doble de dobles al alrededor de 7.92 y 7.90 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4 y 7.2 Hz, asignados a los hidrógenos **8** y **5** del carbociclo; la señal doble de doble de doble (ddd), correspondiente al protón **6** se encuentra en 7.69 ppm, con constantes de acoplamiento de 1.5, 6.9 y 8.4 Hz; la señal para el protón **7** se observó un ddd<sup>30</sup> alrededor de 7.57 ppm, con constantes de acoplamiento de 1.5, 7.2 y 9 Hz.



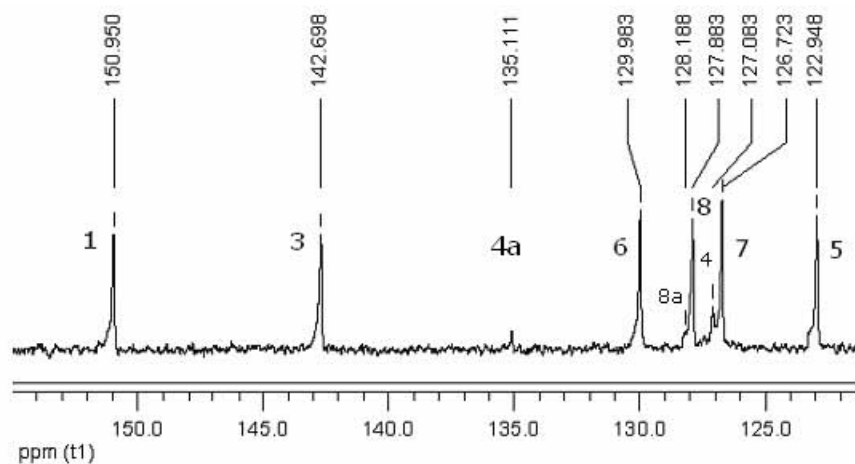
**RMN a  $^1\text{H}$  300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$  ppm)**

Desplazamientos químicos protónicos característicos de 99a

Asignación	Tipo de protón	Hidrógenos y Multiplicidad	$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)
<b>H-C1</b>	CH	s,1H	9.09	
<b>H-C3</b>	CH	s,1H	8.35	
<b>H-CH<sub>3</sub></b>	CH <sub>3</sub>	s,3H	2.58	
<b>H-C8 y H-C8</b>	CH	dd, 2H	7.92, 7.90	8.4, 7.2
<b>H-C6</b>	CH	ddd, 1H	7.69	1.5, 6.9, 8.4
<b>H-C7</b>	CH	ddd, 1H	7.57	1.5, 7.2, 8.1

**RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)**

En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se observó la señal asignada al metilo en 15.7 ppm aproximadamente; las señales correspondientes a los carbonos aromáticos, todas se presentaron arriba de 100 ppm. Para el carbono **1**, el cual está unido a nitrógeno, en 151.0 ppm; le sigue el carbono **3**, unido también al nitrógeno, en 142.7 ppm; para los carbonos cuaternarios **8a** y **4a**, en 135.1 y 128.2 ppm, respectivamente; los carbonos restantes presentaron señales en un intervalo de 130.0-123.0 ppm.<sup>31</sup>



**RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz, (  $\text{CDCl}_3$ , ppm)**

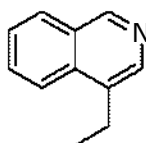
Desplazamiento de  $^{13}\text{C}$  característicos del compuesto 99a

Asignación	Tipo de carbono	$\delta$ (ppm)	Desplazamiento químico teórico $\delta$ (ppm) <sup>33</sup>
<b>C-1</b>	C(isoquinolina)	151.0	150.7
<b>C-3</b>	C(isoquinolina)	142.7	142.4
<b>C-4a</b>	C(isoquinolina)	135.1	134.7
<b>C-6</b>	C(isoquinolina)	130.0	129.8
<b>C-8a</b>	C(isoquinolina)	128.2	128.7
<b>C-8</b>	C(isoquinolina)	127.9	128.5
<b>C-4</b>	C(isoquinolina)	127.1	128.3
<b>C-7</b>	C(isoquinolina)	126.7	126.5
<b>C-5</b>	C(isoquinolina)	123.0	122.8
<b>C-CH<sub>3</sub></b>	CH <sub>3</sub>	15.7	22.6

### Datos característicos de la espectrometría de masas

En el espectro de masas se observó el ión molecular en 143  $m/z$ , que corresponde con el peso molecular del compuesto **99a**. EM ( $m/z$ , %): 143 ( $M^+$ , 100), 115(152), 89(9), 63(7), 57(6), 51(4).

### 4-Etilisoquinolina (**99b**)



**99b**

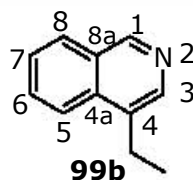
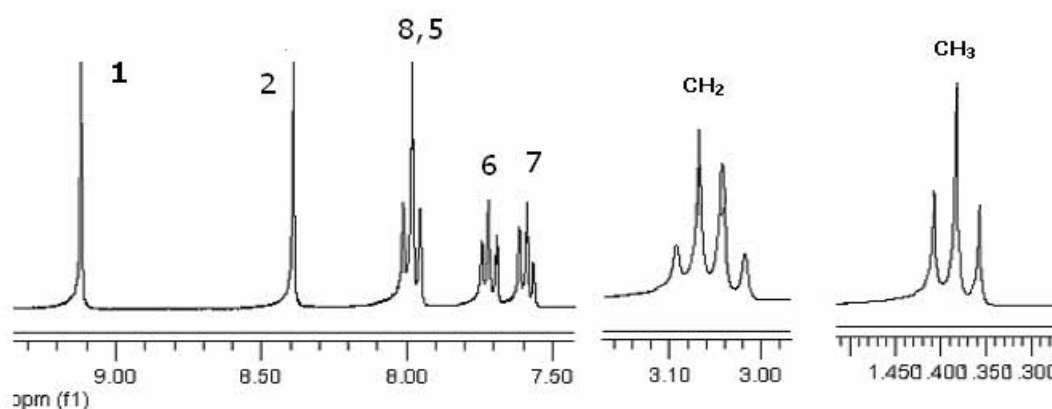
Para el compuesto **99b**, en el espectro de infrarrojo (IR) se observó para los enlaces C=C, una señal corta y otra intensa alrededor de 1621 y 1584  $cm^{-1}$ ; al anillo aromático se le asignaron las señales observadas alrededor de 3056, 3029 y 750  $cm^{-1}$ , correspondientes a los enlaces C-H y a la *o*-disustitución del carbociclo; alrededor de 2966 y 2933: 1455 y 1388  $cm^{-1}$  se encontró las señales para el metileno y metilo del sustituyente del anillo.

### IR, Película

Frecuencias características de absorción infrarrojo ( $cm^{-1}$ ) del compuesto **99b**

Enlace	Asignación	Intervalo
C-H	Aromático	3056, 3029
<b>C=C</b>	Heterociclo	1621, 1584
CH <sub>3</sub> , CH <sub>2</sub>	Metilo, metileno	2966, 2933, 1455, 1388
<i>o</i> -disustitución	Aromático	750

**RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$  ppm)**



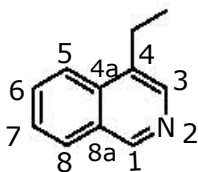
En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN  $^1\text{H}$ ) se observó una señal en forma de singulete alrededor de 9.11 ppm, asignado al hidrógeno **1**; otro singulete en 8.38 ppm, el cual corresponde al hidrógeno **3**. Los protones del metileno y del metilo se presentaron en forma de cuarteto y triplete, en 1.38 ppm para el protón **CH<sub>2</sub>** y en 3.05 ppm para el protón **CH<sub>3</sub>**, con constantes de acoplamiento de 7.5 Hz en ambos casos. También se observó un doble de dobles (dd) alrededor 7.99, 7.96 ppm, con constantes de acoplamiento de 8.4 y 0.6 Hz, asignados a los protones **8** y **5** del carbociclo; las señales ddd corresponden a los protones **6** y **7** en 7.71 y 7.58 ppm, en ambos casos con constantes de acoplamiento 8.4, 8.4, 1.5, Hz y 8.1, 8.1, 1.2 Hz, respectivamente.

**RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$  ppm)**

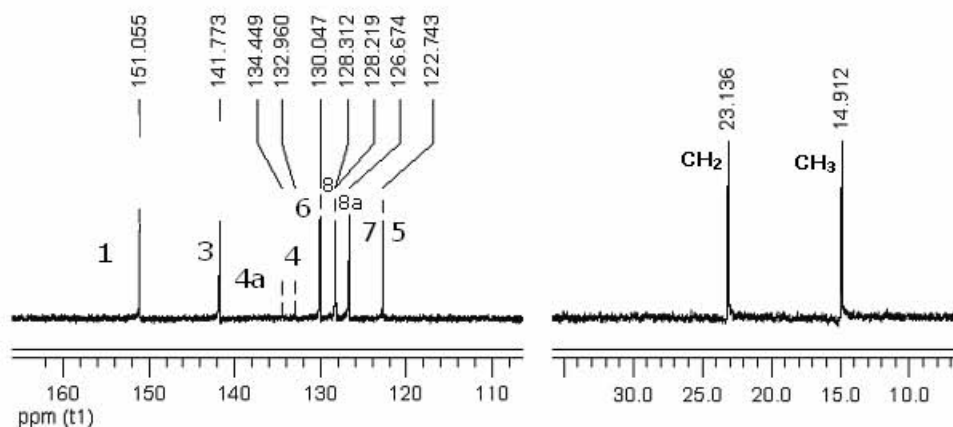
Desplazamientos químicos protónicos característicos de 99b

Asignación	Tipo de protón	Hidrógenos y Multiplicidad	$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)
<b>H-C1</b>	CH	s, 1H	9.11	
<b>H-C3</b>	CH	s, 1H	8.38	
<b>CH<sub>2</sub></b>	CH <sub>2</sub>	c, 2H	3..5	7.5
<b>CH<sub>3</sub></b>	CH <sub>3</sub>	t, 3H	1.38	7.5
<b>H-C8, H-C5</b>	CH	dd, 2H	7.99,7.96	0.6, 8.4
<b>H-C6</b>	CH	ddd, 1H	7.71	1.5,8.4,8.4
<b>H-C7</b>	CH	ddd, 1H	7.58	1.2,8.1,8.1

**RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)**



**99b**



En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se observó las señales asignadas al metileno y metilo en 23.1 y 14.9 ppm aproximadamente; las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se presentaron todas arriba de 100 ppm. Para los carbonos **1** y **3**, los cuales están unidos al nitrógeno, en 151.1 ppm y 141.8 ppm; le siguen los carbonos cuaternarios **4a** en 134.4 ppm; y el carbono **4** unido a una cadena alifática, en 133.0 ppm aproximadamente; para el carbono **8a** la señal se presentó en 128.2 ppm; los carbonos **7** y **5** presentaron señales en 126.7 y 122.7 ppm, respectivamente.<sup>31</sup>

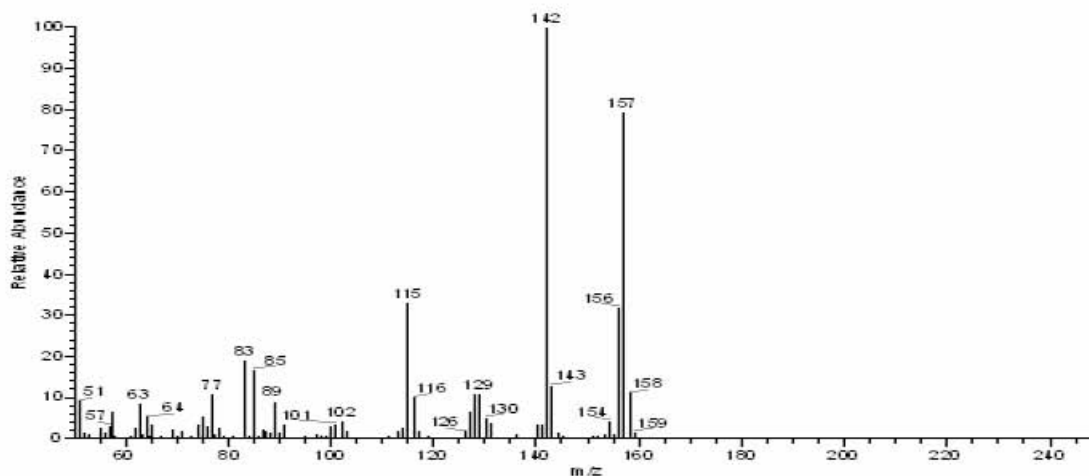
### RMN $^{13}\text{C}$ a 75 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)

Desplazamiento de  $^{13}\text{C}$  característicos del compuesto 99b

Asignación	Tipo de carbono	$\delta$ (ppm)	Desplazamiento químico teórico $\delta$ (ppm) <sup>33</sup>
<b>C-1</b>	C(isoquinolina)	151.1	150.7
<b>C-3</b>	C(isoquinolina)	141.8	142.4
<b>C-4a</b>	C(isoquinolina)	134.4	134.7
<b>C-4</b>	C(isoquinolina)	133.0	129.8
<b>C-6</b>	C(isoquinolina)	130.0	128.7
<b>C-8</b>	C(isoquinolina)	128.3	128.3
<b>C-8a</b>	C(isoquinolina)	128.2	126.5
<b>C-7</b>	C(isoquinolina)	126.7	126.2
<b>C-5</b>	C(isoquinolina)	122.7	122.8
<b>C-CH<sub>2</sub></b>	CH <sub>2</sub>	23.1	30.7
<b>C-CH<sub>3</sub></b>	CH <sub>3</sub>	14.9	14.9

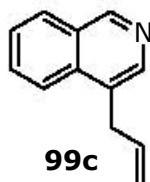


### Datos característicos de la espectrometría de masas



En el espectro de masas se observó el ión molecular en 157 m/z, correspondiente al peso molecular del compuesto **99b**. El pico base se encuentra en 142 m/z, el cual proviene de la pérdida del grupo metilo. EM (m/z,%): 157(M<sup>+</sup>, 78) 142(100), 115(32), 83(18), 77(10), 63(8).

### 4-Alilisoquinolina (99c)



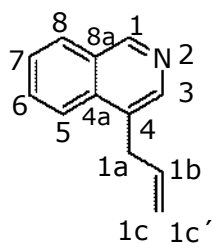
En el espectro de infrarrojo se observó alrededor de 3077, 3032, 1623, 787 y 751 cm<sup>-1</sup>, las señales correspondientes a los enlaces C-H, C=C y la *o*-disustitución del carbociclo; alrededor de 2978, 2914 y 1390 cm<sup>-1</sup> se encontraron las señales para el metileno del sustituyente aromático. La señal de la doble ligadura del grupo alilo se presentó en 1623 cm<sup>-1</sup> y en 994 y 916 cm<sup>-1</sup>.

## IR, Película

Frecuencias características de absorción infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) del compuesto **99c**

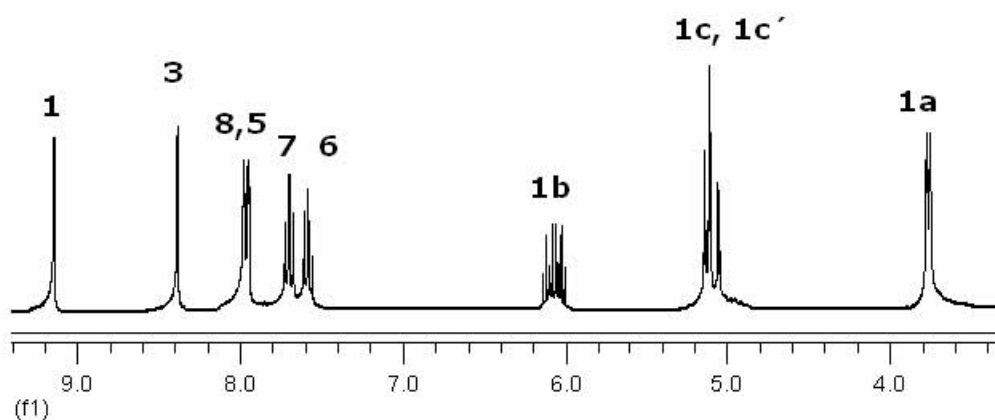
Enlace	Asignación	Intervalo
CH	Aromático	3077, 3032
<b>C=C</b>	Heterociclo	1623
CH <sub>2</sub>	Metileno	2978, 2914, 1390
<b>C=C</b>	Alilo	1638, 994, 916
<i>o</i> -disustitución	Aromático	787, 751

## RMN <sup>1</sup>H a 300 MHz, (CDCl<sub>3</sub> ppm)



**99c**

En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN <sup>1</sup>H) se observó una señal en forma de singulete alrededor de 9.16 ppm, asignado al hidrógeno **1**; otro singulete en 8.40 ppm, el cual correspondió al hidrógeno **3**. También se observó un multiplete en 7.98-7.94 ppm asignado a los hidrógenos **8** y **5** presentes en el anillo aromático; la señal ddd correspondiente al hidrógeno **7** en 7.70 ppm con constantes de acoplamiento 1.5, 7.8 y 7.8 Hz; para el protón **6** se observó un ddd en 7.58 ppm con constantes de acoplamiento 7.5, 7.5 y 1.2 Hz; un doblete correspondiente al protón del metileno en 3.76 ppm con una constante de acoplamiento de 6 Hz; para los protones **1b**, **1c**, y **1c'** se observaron multipletes<sup>30</sup> en 6.14-6.00 y 5.14-5.04 ppm, respectivamente.

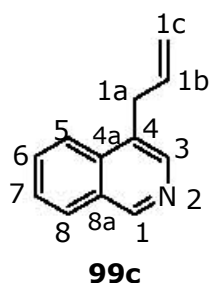


**RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$  ppm)**

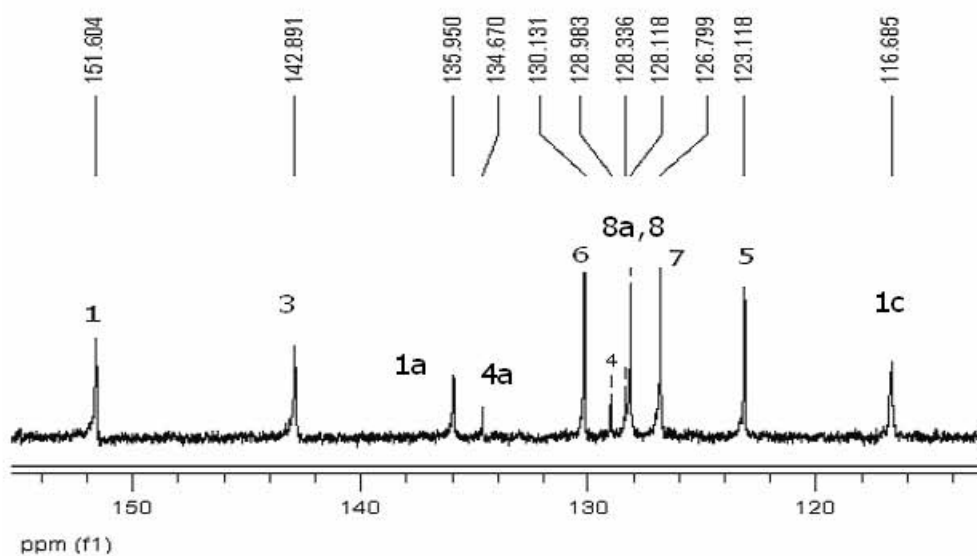
Desplazamientos químicos protónicos característicos de 99c

Asignación	Tipo de protón	Hidrógenos y Multiplicidad	$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)
<b>H-C1</b>	CH	s, 1H	9.16	
<b>H-C3</b>	CH	s, 1H	8.40	
<b>H-C1a</b>	$\text{CH}_2$	d, 2H	3.76	6
<b>H-C1b</b>	CH	m, 1H	6.14-6.00	
<b>H-C1c, H-C1c'</b>	$\text{CH}_2$	m, 2H	5.14-5.04	
<b>H-C8, H-C5</b>	CH	m, 2H	7.98-7.94	
<b>H-C6</b>	CH	ddd, 1H	7.58	1.2, 7.5, 7.5
<b>H-C7</b>	CH	ddd, 1H	7.70	1.5, 7.8, 7.8

RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, ppm)



En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se observó la señal asignada al metileno en 34.2 ppm, (**1a**); las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se presentaron todas arriba de 100 ppm (ver tabla). Para los carbonos del heterociclo (**1** y **3**) en 151.6 y 142.9 ppm, respectivamente; los restantes carbonos del grupo alilo presentaron señales en 136.0 y 116.7 ppm (**1b**, **1c**).<sup>31</sup>



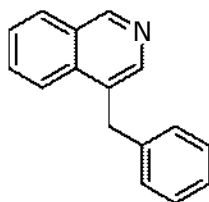
**RMN  $^{13}\text{C}$  75 MHz, (  $\text{CDCl}_3$ , ppm)**Desplazamiento de  $^{13}\text{C}$  característicos del compuesto **99c**

Asignación	Tipo de carbono	$\delta$ (ppm)	Desplazamiento químico teórico $\delta$ (ppm) <sup>33</sup>
<b>C-1</b>	C(isoquinolina)	151.6	150.7
<b>C-3</b>	C(isoquinolina)	142.9	142.4
<b>C-1b</b>	Alilo	136.0	136.5
<b>C-4a</b>	C(isoquinolina)	134.7	134.7
<b>C-6</b>	C(isoquinolina)	130.1	129.8
<b>C-4</b>	C(isoquinolina)	129.0	129.7
<b>C-8a</b>	C(isoquinolina)	128.1	128.3
<b>C-8</b>	C(isoquinolina)	128.3	126.5
<b>C-7</b>	C(isoquinolina)	126.8	126.2
<b>C-5</b>	C(isoquinolina)	123.1	122.8
<b>C-1c</b>	Alilo	116.7	117.2
<b>C-1a</b>	$\text{CH}_2$	34.2	46.4

**Datos característicos de la espectrometría de masas**

En el espectro de masas se observó el ión molecular en 169  $m/z$ , que corresponde al peso molecular de la molécula del compuesto **99c**. Mostró un pico base en 168  $m/z$ , el cual provino de la pérdida de un protón. EM ( $m/z$ , %): 169( $\text{M}^+$ ,61), 168(100), 154(19), 141(15), 115(23),89(6), 63(7).

#### 4-Bencilisoquinolina (99d)



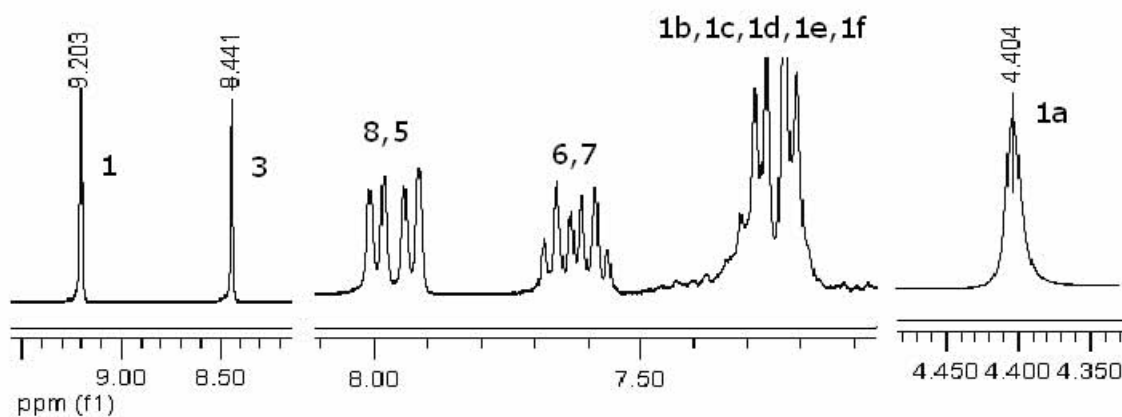
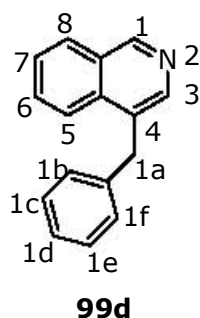
**99d**

Para el compuesto **99d**, en el espectro de infrarrojo(IR) se observó para el heterociclo las señales que aparecen alrededor de 3058, 3021, 1582, 756 y 744  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes a los enlaces C-H, C=C y a la *o*-disustitución del carbociclo; las señales 713 y 697  $\text{cm}^{-1}$  correspondieron a la monosustitución del grupo bencilo. Alrededor de 2921 y 2847: 1492 y 1439  $\text{cm}^{-1}$  se encontró la señal para el metileno.

#### IR, Película

Frecuencias características de absorción infrarrojo ( $\text{cm}^{-1}$ ) del compuesto **99d**

Enlace	Asignación	Intervalo
<b>C-H</b>	Aromático	3058, 3021
<b>C=C</b>	Heterociclo	1582
<b>CH<sub>2</sub></b>	Metileno	2921,2847,1492,1439
<b><i>o</i>-disustitución</b>	Aromático	756, 744
<b>monosustitución</b>	Aromático	713,697

RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$  ppm)

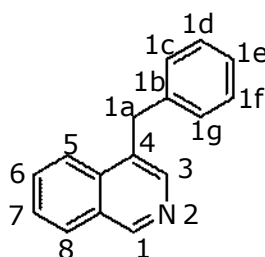
En el espectro de resonancia magnética nuclear de hidrógeno (RMN  $^1\text{H}$ ) se observó una señal en forma de singulete alrededor de 9.20 ppm, asignado al hidrógeno **1**; otro singulete en 8.44 ppm el cual correspondió al hidrógeno **2** y un último en 4.40 ppm. También se observó un doblete en 7.93 y 7.99 ppm con una constante de acoplamiento de 8.4 Hz, asignados a los protones **i** y **l** del carbociclo; las señales dd correspondientes a los protones **7** y **6** se ubicaron en 7.58 y 7.65 ppm, con constantes de acoplamiento de 7.5, 7.5 y 8.4, 8.4Hz; para los hidrógenos **1b**, **1c**, **1d**, **1e** y **1f** se observó un multiplete alrededor de 7.30-7.20 ppm.

**RMN  $^1\text{H}$  a 300 MHz, ( $\text{CDCl}_3$  ppm)**

Desplazamientos químicos protónicos característicos de 99d

Asignación	Tipo de protón	Hidrógenos y Multiplicidad	$\delta$ (ppm)	$J$ (Hz)
<b>H-C1</b>	CH	s, 1H	9.20	
<b>H-C3</b>	CH	s, 1H	8.44	
<b>H-C1a</b>	$\text{CH}_2$	s, 2H	4.40	
<b>H-C1b,c,d,e,f</b>	CH	m, 5H	7.30-7.20	
<b>H-C5</b>	CH	d, 1H	7.93	8.4
<b>H-C6</b>	CH	dd, 1H	7.65	8.4,8.4
<b>H-C7</b>	CH	dd, 1H	7.58	7.5,7.5
<b>H-C8</b>	CH	d, 1H	7.99	8.4

**RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz, ( $\text{CDCl}_3$ , ppm)**



**99d**

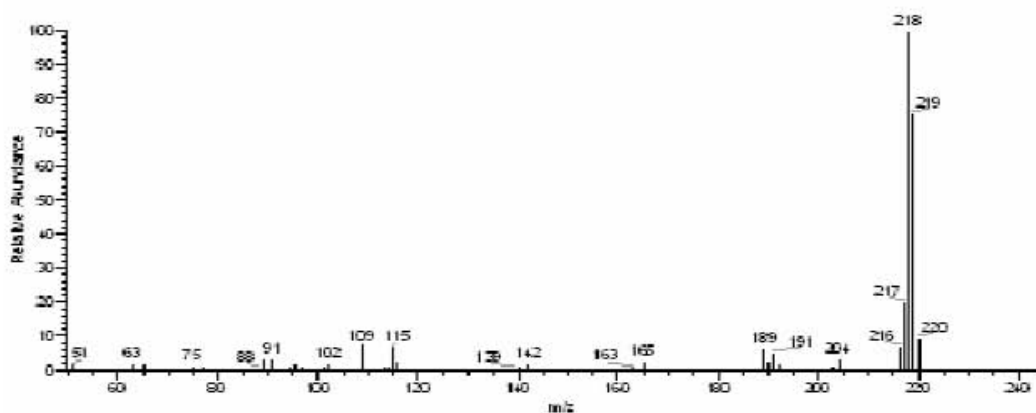
En el espectro de resonancia magnética nuclear de carbono 13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ) se observó la señal asignada al metileno bencílico en 36.2 ppm; las señales correspondientes a los carbonos aromáticos se presentaron todas arriba de 100 ppm (ver tabla ). Para los carbonos **1** y **3** aromáticos las señales se observaron en 151.9 y 143.7 ppm respectivamente.<sup>31</sup>



**RMN  $^{13}\text{C}$  a 75 MHz, (CDCl<sub>3</sub>, ppm)**Desplazamiento de  $^{13}\text{C}$  característicos del compuesto 99d

<b>Asignación</b>	<b>Tipo de carbono</b>	<b><math>\delta</math> (ppm)</b>	<b>Desplazamiento químico teórico <math>\delta</math> (ppm)<sup>33</sup></b>
<b>C-1</b>	C(isoquinolina)	151.9	150.7
<b>C-3</b>	C(isoquinolina)	143.7	142.4
<b>C-1b</b>	C(bencilo)	139.7	136.4
<b>C-4a</b>	C(isoquinolina)	134.8	134.7
<b>C-6</b>	C(isoquinolina)	130.3	129.8
<b>C-4</b>	C(isoquinolina)	129.6	128.7
<b>C-1c</b>	C(bencilo)	128.5	129.0
<b>C-1g</b>	C(bencilo)	128.5	129.0
<b>C-1d</b>	C(bencilo)	128.5	128.7
<b>C-1f</b>	C(bencilo)	128.5	128.7
<b>C-8</b>	C(isoquinolina)	128.1	128.3
<b>C-7</b>	C(isoquinolina)	126.9	126.5
<b>C-1e</b>	C(isoquinolina)	126.4	126.2
<b>C-8a</b>	C(isoquinolina)	126.3	125.8
<b>C-5</b>	C(isoquinolina)	123.3	122.8
<b>C-1a</b>	CH <sub>2</sub>	36.2	44.1

### Datos característicos de la espectrometría de masas



En el espectro de masas se observó el ión molecular en 219  $m/z$ , que corresponde con el peso molecular de la molécula del compuesto **99d**. Mostró un pico base en 218  $m/z$ , el cual provino de la pérdida de un protón. EM ( $m/z$ , %): 219( $M^+$ ,78), 218(100), 191(8), 130(10), 115(10), 91(24).

## 6.0. Desarrollo experimental

### 6.1. Equipo y Reactivos

Los espectros de infrarrojo (IR) se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer® (FTIR1605). Las determinaciones se hicieron en película o pastilla utilizando para este último KBr, las unidades se reportaron en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se registraron en un espectrofotómetro Varian® Unity Nova empleando una frecuencia de 300 MHz para los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y de 75 MHz para los de  $^{13}\text{C}$ , utilizando tetrametilsilano como referencia interna y  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) de las señales están dados en partes por millón (ppm) y las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz ( $\text{H}_z$ ).

Los espectros de masas de baja y de alta resolución se registraron en un espectrofotómetro JEOL(JMSSX 102A) doble sector de geometría inversa. La técnica utilizada fue Impacto Electrónico por detección de iones positivos ( $\text{EI}^+$ ); de esta técnica se da el valor de  $m/z$  del ión molecular ( $\text{M}^+$ ), el pico base (100%) y todo el espectro de fragmentación de la molécula. El programa de temperatura para la sonda de introducción directa fue de  $20\text{ }^\circ\text{C}$  hasta  $300\text{ }^\circ\text{C}$ , con una velocidad de calentamiento de  $16\text{ }^\circ\text{C}$  por minuto. La cámara de ionización se colocó a una temperatura de  $300\text{ }^\circ\text{C}$ . El intervalo de masa fue de 33 a 800 UMA y el estándar de calibración que se utilizó fue perfluoroqueroseno.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en capa fina de gel de sílice GF 254 tipo 60 de Merck® y cromatografía Flash utilizando gel de sílice de Merck® 60 (230-400 mesh). Las mezclas de disolventes utilizados se indican entre paréntesis, así como las proporciones que se utilizaron en cada caso.

El monitoreo de las reacciones se determinó cualitativamente por cromatografía en capa fina (ccf) utilizando placas de vidrio de 5.0 x 1.0 cm cubiertas con gel de sílice 60 GF-254 Merck® como adsorbente y como revelador vapores de yodo o lámpara de luz ultravioleta (UVSL-25).

El 2-cianometilbenzonitrilo, yodometilbenceno, yodometano, yodoetano 2-cloropiridina, bromoalilo, DIBAL-H 98%, metanol, acetato de amonio y ácido acético glacial fueron adquiridos de la compañía Sigma-Aldrich SA de CV y se usaron directamente. El *n*-BuLi fue titulado previo a su uso, utilizando ácido difenilacético como indicador.

Los disolventes utilizados se destilaron antes de usarse. Usando técnicas convencionales,<sup>32</sup> la diisopropilamina fue destilada sobre CaH<sub>2</sub>. Los disolventes anhídridos se destilaron bajo atmósfera de nitrógeno de la siguiente manera; THF y el tolueno sobre sodio metálico, usando como indicador benzofenona. La alquilación y reducción involucraron experimentos sensibles al aire y/o humedad, se llevaron a cabo en matraces redondos secados en una estufa, provistos de un septum de hule, a los cuales se introdujo una aguja adaptada a un globo lleno de nitrógeno. El baño para las reacciones a baja temperatura fue: CO<sub>2</sub>(s)/acetona (-78°C)

## 6.2. Obtención de productos y Datos de caracterización

### 6.2.1. 2-(2-cianofenil)-propanonitrilo (99a)

En un matraz redondo seco, provisto de agitador magnético y atmósfera de nitrógeno, se mezclaron 10 mL de THF seco y 1.6 mL de diisopropilamina (11 mmol). El sistema se enfrió a  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  usando un baño de hielo seco-acetona, enseguida se agregaron 3.6 mL de n-BuLi 2.5M (9.1 mmol) y la mezcla se dejó en agitación por 15 min. Después, se añadió el 2-cianometilbenzonitrilo 1 g (7 mmol) disuelto en 2 mL THF y se dejó en agitación por 30 min, y posteriormente se agregó yodometano 3.3 mL (35 mmol). La mezcla de reacción se llevó a temperatura ambiente y se mantuvo con agitación por 12 h. El curso de la reacción se siguió por cromatografía en capa fina usando como eluyente hexano-acetato de etilo (9:1). Entonces se adicionaron 10 mL de una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se procedió a realizar la extracción con acetato de etilo 5 veces (10 mL). La fase orgánica se secó con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtró, se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash ( $\text{SiO}_2$ ) utilizando una mezcla Hexano:AcOEt (9:1) como eluyente, obteniéndose un líquido transparente con un rendimiento del 92%.

Líquido transparente  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$ ; IR  $\nu$  (película) 3034, 3070 (C-H, aromático), 2226, 2245 (CN, nitrilos), 1599 (C=C, aromático), 2991, 2941, 1486, 1449 ( $\text{CH}_3$ , metilo),  $766\text{ cm}^{-1}$  (aromático *o*-disustitución); RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.72-7.70 (3H, m, H-C6a,5a,3a), 7.51-7.45 (1H, m, H-C4a), 4.33 (1H, c,  $J=7.2\text{ Hz}$ , H-C2), 1.71 (3H, d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , H-C3) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 140.6 (C-1a), 133.8 (C-5a), 133.3 (C-3a), 128.70 (C-6a), 127.6 (C-4a), 119.9 (C-1), 116.4 (C-2b), 111.1 (C-2a), 30.1 (C-2), 21.1 (C-3) ppm; EM ( $m/z$ , %): 156 ( $\text{M}^+$ , 49); 141 (100), 129 (22), 114 (46), 102 (12), 75 (19), 50 (7); EM alta resolución;  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$  calculado; 156.07, encontrado; 156.0672.

Los compuestos **99b**, **99c**, y **99d** se obtuvieron empleando la metodología descrita para el compuesto **99a**.

### 6.2.2. **2-(2-cianofenil)-butanonitrilo (99b)**

Se usaron 1.6 mL de diisopropilamina (11 mmol), 3.6 mL de n-BuLi 2.5M (9.1 mmol), 1 g de 2-cianometilbenzonitrilo (7 mmol) y 0.85 mL de yodoetano (10.5 mmol). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>) con una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente, obteniéndose un líquido transparente con un rendimiento del 90%.

Líquido amarillo C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>; IR  $\nu$ , (película) 3069, 3034 (aromático *o*-disustitución), 2226, 2243 (CN, nitrilos), 2973, 2937, 1480, 1460, 1449 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>, metilos, metilenos), 1599 (C=C, aromático), 765 cm<sup>-1</sup>(*o*-di, aromático); RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ (ppm): 7.72-7.68(3H,m, H-C6a,5a,3a), 7.50-7.45(1H,m, H-C4a), 4.19 (1H,dd,J=7.0,1.5Hz, H-C2), 2.02 (2H,qd,J=9.3,1.8 Hz, H-C3), 1.13 (3H,t,J=7.2 Hz, H-C4) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 139.3(C-2a), 133.5(C-5a), 133.22(C-3a), 128.6(C-6a), 128.16(C-4a), 119.1(C-1), 116.6(C-2b), 111.5(C-2a), 37.3(C-2), 28.8(C-3), 11.3(C-4) ppm; EM (*m/z*, %): 170(M<sup>+</sup>, 15), 142(100), 115((29), 83(19), 69(4). Análisis Elemental C<sub>11</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> calculado; C, 77.62; H, 5.92; N, 16.46 %; encontrado C 77.64, H 5.94, N 17.59 %.

### 6.2.3. **2-(2-cianofenil)-4-pentenitrilo(99c)**

Se emplearon 1.6 mL de diisopropilamina (11 mmol), 3.6 mL de n-BuLi 2.5M (9.1 mmol), 1 g de 2-cianometilbenzonitrilo (7 mmol) y 3 mL de 3-bromopropeno (35.1 mmol). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash (SiO<sub>2</sub>) con una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente, obteniéndose un líquido color amarillo con un rendimiento del 89%.

Líquido transparente  $C_{12}H_{10}N_2$ ; IR  $\nu$  (película) 3082 (C-H, aromático), 2244, 2226 (CN, nitrilos), 1599 (C=C, aromático), 1643, 994, 929 (C=C, alilo), 2984, 2924, 1486, 1448 (CH<sub>3</sub>, metilo), 765  $cm^{-1}$  (aromático *o*-disustitución); RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 7.72-7.68(3H,m, H-C6a,5a,3a), 7.51-7.45 (1H,m, H-C8a), 5.89-5.75(1H,m, H-C4), 5.23-5.19(2H,m, H-C5), 4.32 (1H,dd,J=7.0, 14.1Hz, H-C2), 2.69-2.67(2H,m, H-C3) ppm; RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :138.5(C-4), 133.5(C-5a), 133.2(C-3a), 131.2(C-1a), 128.7(C-6a), 128.3(C-4a), 120.3(C-1), 118.7(C-2b), 116.5(C-2a), 111.5 (C-5), 39.0(C-2), 35.9(C-3)ppm; EM ( $m/z$ , %): 182( $M^+$ ,100), 158(28), 142(56), 127(18), 114(58), 89(26), 77(36), 63(40), 52(30); EM alta resolución:  $C_{10}H_9N_2$  calculado:182.08; encontrado:182.0782

#### 6.2.4. 2-(2-cianofenil)-3-fenil-propanonitrilo (99d)

Se utilizaron 1.6 mL de diisopropilamina (11 mmol), 3.6 mL de n-BuLi 2.5M (9.1 mmol), 1 g 2-cianometilbenzonitrilo (7 mmol) y 1.25 mL de bromuro de bencilo (10.5 mmol). El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash ( $SiO_2$ ) con una mezcla Hexano:AcOEt (8:2) como eluyente, obteniendo un sólido blanco con un rendimiento del 87% y un p.f. 199-101<sup>0</sup>C.

Líquido transparente  $C_{16}H_{12}N_2$ ; IR  $\nu$  (película) 3066, 3026 (C-H, aromático), 2223, 2245 (CN, nitrilos), 1597 (C=C, aromático), 2933, 2863, 1484, 1447 (metileno), 769, 744  $cm^{-1}$  (aromático *o*-disustitución)701  $cm^{-1}$  (monosustitución aromático); RMN de  $^1H$  (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ (ppm): 7.72-7.70(3H,m, H-C6a,5a,3a),7.51-7.45 (1H,m, H-C6a), 4.33 (1H,c, J=7.2Hz, H-C2), 1.71 (3H,d,J=7.2Hz, H-C3) ppm; RMN de  $^{13}C$  (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ :138.7(C-1b), 135.1(C-1a), 133.5(C-5a), 133.23(C-2a) 129.2(C-6a), 128.9(C-4a), 128.8(C-5b), 128.8(C-3b), 128.5(C-2b'), 127.7(C-6b), 127.7(C-4b) 118.8(C-1), 116.6(C-2b), 111.6(C-2a), 38.6(C-3), 38.5(C-2)ppm; EM ( $m/z$ , %): 232( $M^+$ ,6), 91(100), 114(6), 65(15); Análisis Elemental  $C_{11}H_{10}N_2$  calculado: C, 82.73; H, 5.21; N, 12.06 %; encontrado: C, 85.70; H, 5.29; N, 12.18 %

#### 6.2.5. 4-Metilisoquinolina (**100a**)

En un matraz acondicionado con agitador magnético y bajo atmósfera de nitrógeno, se colocaron 0.5g del compuesto 90a en 5mL de tolueno seco, la mezcla se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$ , y enseguida se adicionó 1 mL de DIBAL-H 98%(5.9 mmol) al 98%. Después de 3 horas se agregó  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$  1.5M (15 mL) de, la mezcla se calentó a reflujo durante 30 min; pasado este tiempo la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente. Entonces se filtró a través de celita y se lavó el filtrado con AcOEt 5 veces (5mL), al filtrado se le realizaron varios lavados (2 veces 5mL) con una solución de NaCl saturada, se separaron las fases, la fase orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía flash( $\text{SiO}_2$ ), con una mezcla Hexano:AcOEt (9:1) como eluyente, obteniéndose un líquido transparente con un rendimiento del 55%.

Líquido amarillo ( $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{N}$ ); IR  $\nu$  (película) 3055, 3019 (C-H, aromático), 1623 (C=C, heterociclo), 2947, 2856, 1440, 1388 ( $\text{CH}_3$ , metilo),  $750\text{ cm}^{-1}$  (aromático *o*-disustitución);RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ (ppm): 9.09 (1H, s, H-C1), 8.35 (1H, s, H-C3), 7.92, 7.90 (2H,dd,  $J=8.4, 7.2$  Hz, H-C5, H-C8), 7.69 (1H, ddd,  $J=1.5, 6.9, 8.4$  Hz, H-C6), 7.57 (1H, ddd,  $J=1.5, 7.2, 8.1$  Hz, H-C7), 2.58 (3H, s, H- $\text{CH}_3$ ) ppm; RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ :151.0(C-1), 142.7(C-3), 135.1(C-4a), 130.0(C-6), 128.2(C-8a), 127.9(C-8), 127.1(C-4), 126.7(C-7), 123.0(C-5), 15.7(C- $\text{CH}_3$ ) ppm; EM ( $m/z$ , %): 143 ( $\text{M}^+$ , 100),115(152), 89(9), 63(7), 57(6), 51(4).

Los compuestos **100b**, **100c** y **100d** se obtuvieron empleando la metodología descrita para el compuesto **100a**.



#### 6.2.6. 4-Etilisoquinolina (100b)

Se usaron 1.6 mL de DIBAL-H (9.0 mmol) al 98% y 15 mL de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5M. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con una mezcla Hexano:AcOEt(8:2) como eluyente, obteniéndose un líquido color amarillo con un rendimiento del 50%.

Líquido amarillo C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N; IR  $\nu$  (película) 3056, 3029 (C-H, aromático), 1621, 1584 (C=C, heterociclo), 2966, 2933, 1445, 1388 (CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>), 750 cm<sup>-1</sup> (aromático *o*-disustitución); RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 9.11 (1H, s, H-C1), 8.38 (1H, s, H-C3), 7.99, 7.96 (2H, dd, J=0.6, 8.4, Hz, H-C5, H-C8), 7.71 (1H, ddd, J=1.5, 8.4, 8.4 Hz, H-C6), 7.58 (1H, ddd, J=1.5, 8.4, 8.1 Hz, H-C7), 3.05 (2H, c, J=7.5 Hz, H-CH<sub>2</sub>), 1.38 (3H, t, J=7.5 Hz, H-CH<sub>3</sub>) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 151.1(C-1), 141.8(C-3), 134.4(C-4a), 133.0(C-4), 130.0(C-6), 128.3(C-8), 128.2(C-8a), 126.7(C-7), 122.7(C-5), 23.1(C-CH<sub>2</sub>), 14.9(C-CH<sub>3</sub>) ppm; EM (*m/z*, %): 157(M<sup>+</sup>, 78) 142(100), 115(32), 83(18), 77(10), 63(8).

#### 6.2.7. 4-Alilisoquinolina (100c)

Se emplearon 1.5 mL de DIBAL-H (8.3 mmol) al 98% y 15 mL de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5M. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con una mezcla hexano:AcOEt (9:1) como eluyente, obteniendo un líquido color amarillo con un rendimiento del 50%.

Líquido amarillo (C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>N); IR  $\nu$  (película) 3077, 3032 (C-H, aromático), 1623 (C=C, heterociclo), 2978, 2914, 1390 (CH<sub>2</sub>), 1638, 994, 916 (C=C, alilo), 787. 751 cm<sup>-1</sup> (*o*-disustitución); RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm): 9.16 (1H, s, H-C1), 8.40 (1H, s, H-C3), 7.98-7.94 (2H, m, H-C8, H-C5), 7.70 (1H, ddd, J=1.5, 7.8, 7.8 Hz, H-C7), 7.58 (1H, ddd, J=1.2, 7.5, 7.5 Hz, H-C6), 6.14-6.00 (1H, m, H-C1b), 5.14-5.04 (2H, m, H-C1c, H-C1c'), 3.76 (2H, c, J=6 Hz, H-C1a) ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 151.1(C-1), 141.8(C-3), 136.0(C-1b), 134.7(C-4a), 130.1(C-6), 128.9(C-4), 128.3(C-8a), 128.1(C-8), 126.8(C-7), 123.1(C-5), 116.7(C-1c), 34.8(C-1a) ppm; EM (*m/z*, %): 169(M<sup>+</sup>, 61), 168(100), 154(19), 141(15), 115(23), 89(6), 63(7).

### 6.2.8. 4-Bencilisoquinolina (100d)

Se utilizaron 1.2 mL de DIBAL-H (6.6 mmol) al 98% y 15 mL de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.5M. El crudo de reacción fue purificado por cromatografía flash con una mezcla hexano:AcOEt (8:2) como eluyente, obteniendo un sólido amarillo pálido con un rendimiento del 45% y p.f. 101-103 °C.

Sólido blanco (C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N); IR  $\nu$  (película) 3058, 3021 (C-H, aromático), 1582 (C=C, heterociclo), 2921, 2847, 1492,1439 (CH<sub>3</sub>, metilo), 756, 744 cm<sup>-1</sup> (*o*-disustitución), 713, 697 (monosustitución);RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ (ppm): 9.20 (1H, s, H-C1), 8.44 (1H, s, H-C3), 7.93 (1H,d, J= 8.4, Hz, H-C5), 7.99 (1H, d, J=8.4, Hz, H-C8), 7.65 (1H, dd, J=8.4, 8.4 Hz, H-C6) 7.58 (1H, dd, J=7.5, 7.5 Hz, H-C7), 7.30-7.20 (5H, m, H-C1b,c,d,e,f) 4.40 (2H, s, H-C1a),ppm; RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ :151.9(C-1), 143.73(C-3), 139.7(C-1b), 134.8(C-4a), 130.3(C-6), 129.6(C-4), 128.5(C-1c), 128.5(C-1g), 128.5(C-1f), 128.2(C-8), 126.9(C-7), 126.3(C-8a,1e), 123.3(C-5), 36.2(C-1a), ppm; EM (*m/z*, %): 219(M<sup>+</sup>,78), 218(100), 191(8), 130(10), 115(10), 91(24).

## 7.0. Conclusiones

- Se logró la síntesis de cuatro isoquinolinas 4-alquil sustituidas, con diferentes sustituyentes, en dos etapas, a través de un procedimiento práctico que utiliza reacciones sencillas descritas previamente.
- Todas las reacciones de alquilación se obtuvieron con buenos rendimientos.
- La obtención de las isoquinolinas, vía reducción de los dinitrilos, seguido de la ciclización con una fuente de nitrógeno, se logró con bajos rendimientos.
- La obtención de las isoquinolinas, vía reducción de los dinitrilos seguido de la ciclación, se logró con rendimientos moderados.
- El procedimiento anterior constituye una nueva metodología que involucró una ruta original y diferente a las ya descritas para la síntesis, de isoquinolinas 4-alquil sustituidas.

## 8.0. Referencias

1. Evans, W. C. *Farmacognosía*; 13° Ed. McGraw-Hill; Toronto, **1998**, 590.
2. Velasco, M. *Farmacología Fundamental*; 16° Ed. McGraw-Hill; México, **2006**, 9,10.
3. Díaz, L. B. *Farmacognosia*; El Sevier; Madrid, España, **2005**, pp. 16,18,127,197,202 y 203.
4. Acheson, R. M. *Química Heterocíclica*; Ed. Publicaciones Cultural, S.A. México **1998**, pp. 339.
5. Shamma, M. *The Isoquinoline Chemistry and Pharmacology* Academia Press; New York **1972**, pp. 1.
6. Popp, F.D. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1968**, 9, 1.
7. Illuminati, G. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1964**, 3, 285.
8. Braude, E. A.; *Determination of Organic Structures by Physical Methods*; Academic Press; New York **1955**.
9. McEwen, W.E.; Cobb, R.L. *Chem. Rev.* **1955**, 55, 511.
10. Popp, F.D. *Heterocycles* **1973**,1,165.
11. Dewar, M. J. S.; Maitlis, P.M. *J. Chem. Soc.* **1957**, 2521.
12. Mills, W. H.; Smith, J.L. *J. Chem. Soc.* **1922**, 121, 2724.
13. Erlenmeyer, H.; Baumann, H.; Sorkin, E. *Helv. Chim. Acta.* **1948**, 31, 1778. b) Robison, M.M.; Robison, B. L. *J. Org. Chem.* **1956**, 21, 1337
14. Robison, M.M.; Robison, B. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 3443.
15. Li J.J. *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry* Wiley-Interscience, New Jersey, **2005**, pp. 376.
16. Johnson, F.; Nasutavicus, W.A. *J. Org.Chem.* **1962**, 27, 3953.
17. Yanagida, S.; Ohoka, M.; Komori, S. *J. Org.Chem.* **1969**, 34, 4127.
18. Nunami, K.; Suzuki, M.; Moneda N. *J. Org.Chem.* **1979**, 44, 1979.
19. Miller, R. B.; Frincke, J. M. *J. Org.Chem.* **1980**, 45, 5312.
20. Kido, K.; Watanabe, Y. *Heterocycles* **1980**, 14, 1151.

- 
21. Mali, R.S.; Kulkarni, B.k.; Shankaran, K. *Synthesis* **1982**, 329.
  22. Hibino, S.; Sugino, E.; Nomi, K. *Heterocycles* **1989**, 28, 275.
  23. Flippin, L. A.; Muchowski J. M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2631.
  24. Olofson, R.A.; Fitzgerald, J. J.; Forrest E. M. *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 9191.
  25. Dai, G.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 4035.
  26. Huang, Q.; Hunter, J. a.; Larock R. C. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2973.
  27. Ghorai, B. K.; Jiang, D.; Herndon, J. W. *Org. Lett.* **2003**, 5 4261.
  28. Xiang, Z.; Luo, T.; Cui, J.; Shi, X. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3155.
  29. Cho, C. S.; Patel, D. B. *J. Mol. Catal.* **2006**, 260, 105.
  30. Mister, D. E.; Re, M. A. *J. Org. Chem.* **1988**, 2655.
  31. Giam, C. S.; Goodwin, T. E. *J. Org. Chem.* **1978**, 3781.
  32. Leonard, J.; Procter G. *Advanced Practical Organic Chemistry*; Blackie Academic & Professional; Second edition, Gran Bretaña **1995**, pp. 204.
  33. *ChemDraw Ultra*, Version 9.0 [CD-ROM]; CambridgeSoft Corporation: **2001**