



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

Trabajo de Tesis Doctoral

**SÍNTESIS DE COMPUESTOS
HETEROCÍCLICOS DERIVADOS DE
ISOQUINOLINAS CON POTENCIAL
ACTIVIDAD BIOLÓGICA EMPLEANDO
CATALIZADORES HETEROGÉNEOS**

Méndez, Leticia Jésica

Director: Bravo, Rodolfo Daniel
Co-Director: Cánepa, Alicia Susana

Año 2014

***A Mami que la Amo y a mi Hermano que en algún lado
está y siempre se las arregla para estar conmigo...***

Durante estos años de trabajo de Tesis tuve la suerte además de crecer en lo profesional crecer en lo personal, por ello no puedo dejar de agradecerles a todos ustedes que me han acompañado en este camino.

En primer lugar a mis Directores de Tesis: gracias Ali, amiga, por confiar en mí, incentivar y apoyarme en esta etapa. Gracias Rodolfo por los consejos y por tratar de inculcarme la racionalidad.

A mis amigos Gus, Leo, Romi y Mary por remarla juntos desde el día uno.

A mis amigas, Elina, Gisela y Andrea por estar siempre conmigo.

A mi ex compañero y amigo del Laboratorio, Carlix, por esas charlas y consejos de las tardes que extraño.

A Gabriel, Ruben, Emanuel, Laureano, Nicolás y Helbert, por las charlas de toda índole.

A Pedro que siempre nos reímos de las conversaciones en los almuerzos.

A Omar y Marian por los momentos vividos en la Cátedra.

A María Gloria Gonzáles por su apoyo profesional desinteresado en mi trabajo.

A los Dres. Pizzio Luis y Blanco Mirta por el apoyo en mis primeros trabajos de investigación en el CINDECA.

A los Jurados de esta Tesis, que supieron entender y valorar mi trabajo.

A los chicos del Taller de vitrosplastía, plomería y electricidad, que siempre están para los desarreglos del Laboratorio que puedo ocasionar.

A la Facultad de Ciencias Exactas (UNLP) y al LADECOR por brindarme el lugar de trabajo.

A Sun, Inty y Manu que me brindaron y me brindan amor, juegos y enojos.

Esta Tesis Doctoral fue realizada en el Laboratorio de Estudio de Compuestos Orgánicos de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata, bajo la dirección del Dr. Rodolfo Bravo y la co-dirección de la Dra. Alicia Cánepa, por intermedio de becas de postgrado otorgadas por la C.I.C. durante los 2 primeros años y el CONICET en los 2 años siguientes.

Objetivos.....	10
Objetivos particulares.....	10

1. Capítulo 1: Introducción

1.1. Metodologías no contaminantes.....	13
1.1.1 Catalizadores ácidos heterogéneos.....	13
1.1.1.1. Sólidos.....	13
1.1.1.2. Líquidos.....	18
1.1.2. Antecedentes del empleo de catalizadores heterogéneos en el LADECOR.....	21
1.1.3. Uso de Irradiación de Microondas (MO) en síntesis de compuestos orgánicos.....	22
1.2. 2 <i>H</i> -isoquinolin-3-onas.....	26
1.2.1. Antecedentes.....	26
1.2.2. Síntesis previas.....	30
1.3. 3-Aminoisoquinolinas-1-sustituidas.....	35
1.3.1. Antecedentes.....	35
1.3.2. Síntesis previas.....	38
1.3.3. Reactividad del <i>N</i> -exocíclico frente a reactivos acilantes y alquilantes.....	43
1.3.3.1. Pirroloisoquinolinas.....	43
1.3.3.2. Síntesis previas.....	44
1.4. Acilfenilacetoneitrilos.....	47

2. Capítulo 2: Parte Experimental

2.1. Preparación de los catalizadores ácidos sólidos.....	54
2.2. Preparación de los catalizadores ácidos líquidos: Líquidos Iónicos.....	55
2.3. Síntesis de 2 <i>H</i> -isoquinolin-3-onas.....	58
2.3.1. Preparación de acilfenilacetoneitrilos (7), precursores de isoquinolonas.....	58
2.3.2. Empleo del ácido 2-metilbenzoico (1) o 2-metilbenzoato de etilo (2) como agentes acilantes para la obtención de 2-metilbenzofenona.....	58
2.3.3. Empleo del ácido 2-cianometilbenzoico (5) como agente acilante para la obtención de 2-benzoilfenilacetoneitrilo (7a).....	61
2.3.4. Síntesis one-pot de 2 <i>H</i> -isoquinolin-3-onas.....	67
2.3.5. Caracterización de los productos sintetizados.....	69
2.4. Síntesis de 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas.....	72
2.4.1. Síntesis de 3-aminoisoquinolinas empleando P ₂ O ₅ /SiO ₂	74

2.4.2. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetoni-trilos con aminas primarias empleando catalizadores ácidos líquidos.....	76
2.4.2.1. Síntesis de 3-aminoisoquinolinas empleando [TEBSA][HSO ₄].....	76
2.4.3. Reacción de ciclocondensación de acilfenilacetoni-trilos con aminas primarias empleando irradiación de microondas.....	77
2.4.3.1. Optimización de las condiciones de reacción usando un horno de microondas doméstico.....	77
2.4.3.2. Optimización de las condiciones de reacción usando un horno de microondas para síntesis.....	80
2.5. Caracterización de los productos sintetizados.....	83
2.6. Reactividad del <i>N</i> -exocíclico frente a reactivos acilantes alquilantes.....	91
2.6.1. Reacciones con cloruro de cloroacetilo.....	91
2.6.2. Reacciones con 1,2-dibromoetano.....	92
2.7. Caracterización de los productos sintetizados.....	94

3. Capítulo 3: Discusión de resultados

3.1. 2-Acilfenilacetoni-trilos (7).....	97
3.1.1. Reacciones de acilación de Friedel-Crafts con ácidos benzoicos y sus derivados usando catalizadores heterogéneos.....	99
3.1.1.1. Empleo del ácido 2-metilbenzoico (1) en la acilación de benceno.....	99
3.1.1.2. Uso de 2-metilbenzoato de etilo en la acilación de Friedel Crafts.....	101
3.1.1.3. Empleo del ácido 2-cianometilbenzoico (5) como agente acilante para la obtención de 2-benzoilfenilacetoni-trilos (7a).....	100
3.2. 2 <i>H</i> -isoquinolin-3-ona.....	102
3.3. 3-Aminoisoquinolinas.....	106
3.3.1. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetoni-trilos con aminas primarias empleando catalizadores ácidos sólidos.....	106
3.3.2. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetoni-trilos con aminas primarias empleando catalizadores ácidos líquidos.....	111
3.3.3. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetoni-trilos con aminas primarias empleando irradiación de microondas.....	113
3.3.3.1 Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de las mismas empleando un horno microondas doméstico.....	113
3.3.3.2 Optimización de las condiciones de reaccion y evaluación de las mismas usando un horno microondas para síntesis.....	115

3.3.4. Análisis de 3-aminoisoquinolinas empleando resonancia magnetica nuclear.....	120
3.3.5. Reactividad del <i>N</i> -exocíclico frente a reactivos acilantes y alquilantes.....	132
3.3.5.1 Reacciones con cloruro de cloroacetilo.....	132
3.3.5.2. Reacciones empleando 1,2-dibromoetano.....	133
3.3.6. Análisis de derivados de 3-aminoisoquinolinas empleando RMN.....	135
<u>4.Capítulo 4: Resumen y conclusiones</u>	155

Abreviaturas

A-15: Amberlyst 15

Anal.Calcd.: análisis calculado

AS: alúmina sulfúrica

ATFA: ácido trifluoroacético

BMImBF₄: tetrafluoroborato de 1-butil-3-metilimidazonio

BMImPF₆: hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazonio

Cat. : catalizador

Cbz: carboxibencilo

°C: grado centígrados

CCD: cromatografía en capa delgada

d: doblete

[Etpy]⁺ [CF₃COO]⁻: Trifluoroacetato de 1-etilpiridinio

g: gramos

h: horas

IR: irradiación microondas

LI's: líquidos iónicos

MHz: megahertz

MT: megatoneladas

MO: microondas

mbar: milibares

mmol: milimol

m: multiplete

NBS: N-bromosuccinimida

nM: nanomolar

OMS: organización mundial de la salud

Pf.: Punto de fusión

% p/p: porcentaje peso en peso

PPA: ácido polifosfórico

ppm: parte por millón

RMN: Resonancia magnetica nuclear

Rto.: rendimiento

s: singulete

SEA: sustitución electrofilica aromática

Sust. : sustrato

T. amb.: temperatura ambiente

THF: tetrahidrofurano

[TEBSA][HSO₄]: Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio

[TMBSA]: Sulfato ácido de N-(4-sulfobutil)-trietilamonio

t: triplete

UV: ultravioleta

XRD: difracción de rayos X

ZS: zirconia sulfatada

Objetivo General

Sintetizar compuestos heterocíclicos derivados de isoquinolinas, empleando catalizadores heterogéneos y otras metodologías que minimicen la contaminación y el consumo energético. Estos compuestos presentan interés por poseer, en general, propiedades farmacológicas así como importancia desde el punto de vista estructural como intermediarios sintéticos, por ejemplo en la obtención de alcaloides.

Objetivos particulares

- Optimización de la síntesis de acilfenilacetnitrilos como sustrato de reacciones de ciclización, empleando catalizadores heterogéneos.
- Obtención de diferentes familias de compuestos heterocíclicos nitrogenados derivados de isoquinolinas entre los que se encuentran *2H*-isoquinolin-3-onas, 3-aminoisoquinolinas, *1*, *N*-disustituidas y *1H*-pirrolo[2,3-*c*] isoquinolinas sustituidas usando de catalizadores heterogéneos.
- Diseño de nuevas estrategias sintéticas, o modificación de las ya existentes, con objeto de desarrollar procesos que minimicen la producción de desechos nocivos para el medio ambiente.
- Análisis estructural de los compuestos nuevos obtenidos mediante ^1H RMN y ^{13}C RMN, y análisis elemental.

1. Introducción

Dados los objetivos planteados para este trabajo, esta introducción se dividirá en varios aspectos.

En el primero se describirán algunas metodologías tendientes a minimizar la producción de residuos que afecten al medio ambiente, aumentar la eficacia energética así como disminuir los tiempos de reacción y minimizar la formación de productos secundarios. Han sido seleccionadas aquellas metodologías que serán empleadas en el trabajo experimental.

El segundo aspecto abarca los antecedentes de literatura relacionados a la síntesis de *2H*-isoquinolin-3-onas.

El tercero esta referido a la síntesis de 3-aminoisoquinolin-1-sustituidas y la reactividad de los mismos frente a algunos sustratos.

Y finalmente en la última parte de esta introducción se describen los antecedentes acerca de 2-acilfenilacetoneitrilos a ser utilizados como sustratos en las reacciones de ciclización intramolecular para la síntesis de los compuestos antes considerados.

1.1. Metodologías no contaminantes

Hace algunos años se consideraba que el desarrollo tecnológico tenía como consecuencia en muchos casos un costo ambiental. Además, se tenía poca conciencia acerca del agotamiento de los recursos naturales empleados como materias primas de los procesos de producción.

En las últimas décadas aumentó el consenso en el sentido de la importancia de no generar desechos o tratar de minimizarlos al máximo sin que esto perjudique el desarrollo industrial. Tomando en cuenta las diferentes estrategias que se habían planteado hasta ese momento, en lo que hace la industria química, se desarrolló el concepto de Química Verde o Química Sustentable definida como una química respetuosa del medio ambiente.¹

La Química Verde o Química Sustentable se enfoca hacia el diseño de productos y procesos químicos que reducen o eliminan el uso y producción de sustancias químicas.¹ Desde su primera mención en 1991, ha crecido fortaleciéndose a nivel mundial, dando lugar a la creación de diferentes organismos, redes, instituciones, revistas, boletines y programas educativos.

La catálisis heterógena y el uso de microondas que serán tratados en este capítulo se encuadran dentro de la Química Verde.

1.1.1. Catalizadores ácidos heterogéneos

1.1.1.1. Sólidos

Los catalizadores ácidos son ampliamente utilizados en la industria relacionada con la Química Fina así como en la industria petroquímica. Los más usados fueron el HF, H₂SO₄, HClO₄ y el H₃PO₄, todos en forma líquida.² Desde 1940³, la tendencia ha sido el reemplazo de estos por sólidos ácidos, los cuales presentan múltiples ventajas con respecto a los primeros. Estas ventajas, incluyen simplicidad y versatilidad en los procesos de síntesis, requerimientos de operación, regeneración de catalizadores y disminución de los problemas de

² Campomanes Rodríguez, J.; Trabajo final “Preparación de óxidos mixtos MO_x-SiO₂ mesoestructurados y su modificación química para la potenciación de acidez” (2009).

³ Reddy, B. M; Patil, M. K.; *Curr. Org. Chem.*, **12**, (2008), p. 118.

corrosión en reactores. Poseen una gran variedad de sitios ácidos además de gran porosidad y elevada superficie específica que facilita el proceso de catálisis.⁴

Existen óxidos metálicos que son utilizados como catalizadores sólidos en reacciones químicas. Son comercialmente accesibles o pueden ser preparados de manera sencilla. Además, son estables frente a la humedad ambiental y sus propiedades pueden ser modificadas convenientemente por envenenamiento con iones metálicos.⁵

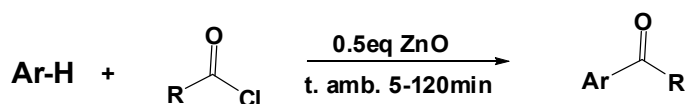
Óxido de Zinc (ZnO) y óxido de Zirconio (ZrO₂)

El óxido de Zinc y el óxido de zirconio son típicos materiales mesoporosos entre los cuales se incluyen algunos tipos de sílice y alúmina que tienen mesoporos de tamaño similar. También han sido reportados como óxidos mesoporosos de niobio, tantalio, titanio, cerio y estaño. Los materiales porosos se clasifican en varias clases por su tamaño.

Acorde con la notación de la IUPAC, los materiales microporosos tienen diámetros de poro menores a 2 nm y los materiales macroporosos tienen diámetros de poro mayor a 50 nm, la categoría mesoporoso se encuentra entre estos valores. Un material mesoporoso contiene entonces poros con diámetros entre 2 y 50 nm.

Estos poros son ordenados, monodispersos y con un área específica de hasta 1000 m²/g. El gran atractivo que presentan estos materiales es la posibilidad de combinarse entre ellos formando óxidos mixtos y también con funciones orgánicas.

Trabajos de acilación de compuestos aromáticos, muestran al ZnO como un catalizador económico, reutilizable y selectivo cuando se emplean cloruros de ácido al efecto.⁶



⁴ Chai, F.; Cao, F.; Zhai, F.; Wang, X. y Su, Z.; *Synth. Catal.*, **349**, (2007), p.1057.

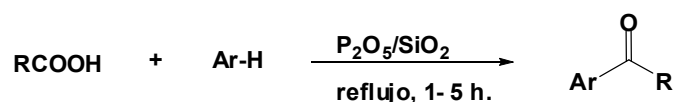
⁵ Tauster, S.; *J. Acc. Chem. Res.*, **20**, (1987), p. 389.

⁶ Sarvari, M. H.; Sharghi, H.; *J. Org. Chem.*, **69**, (2004), p. 6953.

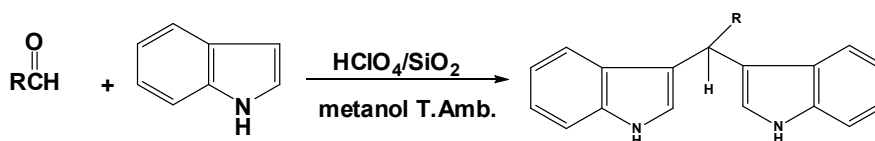
Pentóxido de fósforo soportado sobre sílica gel (SiO₂/P₂O₅)

El sistema catalítico SiO₂/P₂O₅ fue empleado con éxito en muchas reacciones, entre ellas la acilación de sustratos aromáticos con derivados de ácidos carboxílicos para la obtención de las correspondientes aril cetonas.⁷

Las reacciones son, en general, regioselectivas orientado a la posición *para* pero en el caso que la misma se encuentre bloqueada, el sustrato se acila en la posición *orto*. Estas reacciones son rápidas, incluso con anillos desactivados frente la SEA, como por ejemplo clorobenceno o nitrobenzeno. Empleando P₂O₅ no soportado los rendimientos son, en la mayoría de los casos inferiores. Además, la sílica produce un efecto de protección que evita posibles reacciones indeseables entre el producto formado y el ácido fosfórico resultante de la descomposición del pentóxido de fósforo en el transcurso de la reacción.⁷

Ácido Perclórico soportado sobre sílica gel (HClO₄/SiO₂)

Recientemente, este catalizador surgió como un importante catalizador en diversas transformaciones orgánicas, incluyendo acilación de alcoholes^{8a}, la acilación de aldehídos^{8b}, y la condensación de Hantzsch.^{8c} Se esquematiza su uso como catalizador en una sustitución electrofílica de indoles con cetonas o aldehídos.^{8d}



En este trabajo se concluye además, que el HClO₄/SiO₂ posee propiedades inherentes a la compatibilidad ambiental, además da lugar a una mayor selectividad, presenta simplicidad operativa, bajo costo y facilidad en su aislamiento.⁸

⁷ Zarei, A; Hajipour, A. R; Khazdooz, L.; *Tetrahedron Lett.*, **49**, (2008), p. 6715.

⁸ a) Chakraborti, A.K.; Gulhane, R.; *Chem. Commun.*, (2003), p. 1896. b) Kamble, V.T.; Jamode, V.S.; Joshi, N.S.; Biradar, A.V.; Desh-mukh, R.Y.; *Tetrahedron Lett.*, **47**, (2006), p. 5573. c) Maheswara, M.; Siddaiah, V.; Damu, G.L.V.; Rao, C.V.; *Arkivoc*, (2006), p. 201. d) Kamble, V.T.; Kadam, K.R.; Joshi, N.S.; Muley, D.B.; *Catal. Commun.*, **8**, (2007), p. 498.

Zirconia Sulfatada (ZS)

El uso de catalizadores del tipo óxido metálico sulfatado fue motivo de estudio de Arata y colaboradores.^{9,10} La zirconia sulfatada (ZS) cataliza eficientemente reacciones de acilación incluso sobre sustratos ligeramente desactivados.¹¹ Esto se debe a su carácter de “superácido” (la ZS es 10⁴ veces más ácida que el ácido sulfúrico 100%, lo cual la hace más eficiente comparado con cualquier clase de zeolita).^{12,13}

Un estudio comparativo entre ZS y Alúmina tratada con ácido sulfúrico (AS) indicó que la efectividad y selectividad de ZS es ligeramente mayor para la acilación de arenos con cloruro de benzoilo. Esto se debe al mayor grado de sitios ácidos de tipo Brønsted necesarios para la formación del intermediario teniendo en cuenta que, si bien la acilación de Friedel-Crafts con derivados de ácido es mayormente conocida por ser catalizada por ácidos de Lewis, también fue estudiada catalizada por ácidos de Brønsted.¹⁴

Si bien la ZS posee amplias ventajas, también posee desventajas; entre las cuales se pueden mencionar la rápida desactivación a elevadas temperaturas (mayores a 800 °C) así como en presencia de atmósfera reductora por formación de H₂S y SO_x; por otra parte puede mencionarse la generación de ácido sulfúrico para aquellas reacciones con formación de agua en el medio de reacción, el que a altas temperaturas, da lugar a la formación de agentes contaminantes. Sin embargo, estos problemas son limitados debido a que la mayoría de las reacciones en síntesis orgánica en fase líquida, son llevadas a cabo a temperaturas moderadas bajo atmósfera inerte (N₂ o Ar) donde la posibilidad de pérdida de compuestos azufrados o la transformación de fase de la zirconia y el proceso de sinterización son muy bajas.¹⁵

Mediante el uso de espectroscopias de infrarrojo (IR) y técnicas espectroscópicas de rayos X (XRD), Ward y Ko¹⁶ propusieron un modelo de estructura del catalizador ZS indicando la presencia de centros ácidos tipo Brønsted y Lewis, donde un grupo oxidrilo está unido a un átomo de Zr adyacente

⁹ Hino, M.; Kobayashi, S.; Arata, K.; *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, (1979), p. 6439.

¹⁰ Hino, M.; Arata, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1980), p. 851.

¹¹ Hino, M.; Arata, K.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, (1985), p. 112.

¹² Arata, K.; *Adv. Catal.*, **37**, (1990), p. 165.

¹³ Arata, K.; Hino, M.; *Mater. Chem. Phys.* **26**, (1990), p. 213.

¹⁴ Yadav, G. D.; Pujari, A.; *A. Green Chem.*, **1**, (1999), p. 69.

¹⁵ Yadav, G. D.; Nair, J. J.; *Microporous Mesoporous Mater.*, **33**, (1999), p. 1.

¹⁶ Ward, D. A.; Ko, E. I.; *J. Catal.*, **150**, (1994), p. 18.

a otro Zr complejado con especies sulfato. Así, el protón tiene una mayor fuerza por el efecto inductivo de dos uniones S=O en el grupo sulfato. **Fig. 1.1**

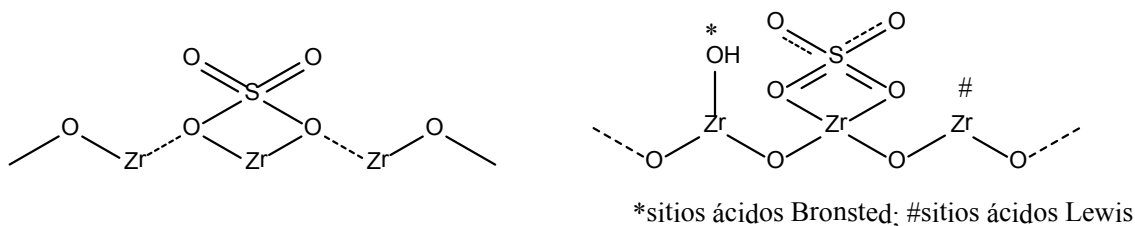


Fig. 1.1. Estructura probable del catalizador SZ

Resina Amberlyst 15 (A-15)

La resina Amberlyst 15 es una resina macroporosa de intercambio catiónico ácida. La misma se forma a través de grupos sulfónicos insertados en una matriz de estireno-divinilbenceno.¹⁷

Este polímero está entrecruzado con grupos aniónicos, que son los responsables de generar una carga negativa excedente. Esta es balanceada con contraiones que son libres de moverse en la superficie y pueden ser reemplazados por otros iones. En la mayoría de las aplicaciones, donde se utilizan resinas de intercambio iónico como catalizadores, son los iones $(-\text{SO}_3)^-$ los que aportan la carga negativa y los protones, los responsables de la actividad catalítica.¹⁸

La resina Amberlyst-15 presenta varias ventajas entre las que se citan, mínima toxicidad, su posibilidad de reutilización y estabilidad química y física resultando, en consecuencia, compatibles para el medioambiente.

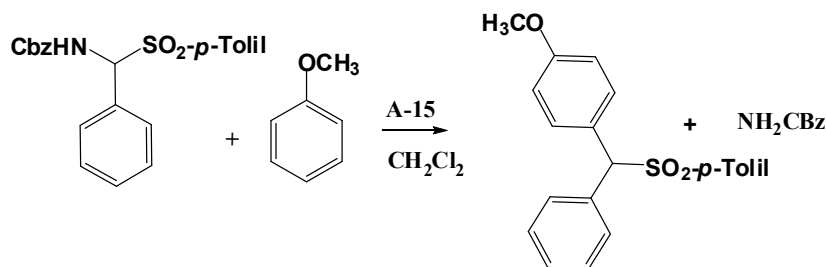
A pesar de esto presenta una desventaja, ya que dicha matriz polimérica basada en copolímeros de estireno y divinil-benceno, es relativamente termolábil, no siendo conveniente su utilización a temperaturas por encima de 120 °C.

Las Amberlyst-15 han sido usadas en la síntesis de sulfonas a través de la reacción de Friedel-Crafts con arenos activados.¹⁹

¹⁷ Pitochelli, A.R.; "Ion-exchange catalysis and matrix effects", Philadelphia: Rohm and Haas Company, (1980).

¹⁸ Chakrabarti, A.; Sharma, M. M.; *React. Polym.*, **20**, (1993), p. 1.

¹⁹ Santosh, T.; Kadam, P. T.; Sung, S. K.; *Tetrahedron*, **65**, (2009), p. 10383.



1.1.1.2. Líquidos

En la industria química los procesos más utilizados en la transformación de materias primas en productos de mayor valor agregado se basan en reacciones orgánicas, procesos catalíticos y tecnologías de separación, los cuales deben ser modificados o reemplazados con el fin de generar procesos ambientalmente más amigables. Los solventes en la mayoría de los casos son las bases sobre las cuales giran este tipo de procesos. Es así como la industria se ha enfocado en el diseño, desarrollo y aplicación de nuevos solventes. Actualmente, la investigación se ha dirigido a la aplicación de fluidos supercríticos, compuestos fluorados y líquidos iónicos (LI's), los cuales podrían poseer el potencial de realizar mejoras en diversos procesos de síntesis orgánica, catálisis, separación, etc.

Líquidos iónicos (LI's)

En los últimos años, los líquidos iónicos han despertado gran interés y son en la actualidad una alternativa a aplicar, tanto a nivel científico como industrial. Sus curiosas propiedades los hacen aptos para muchos procesos, pues poseen presiones de vapor muy bajas que hacen de ellos un muy buen medio para síntesis orgánicas verdes. Además el hecho de que estén constituidos por aniones y cationes permite diseñar el líquido iónico apropiado para las necesidades de cada reacción por intercambio de los mismos.²⁰

Los LI's pueden ser vistos como redes tridimensionales de cationes y aniones enlazados por medio de interacciones tales como: enlaces de hidrógeno, fuerzas dispersivas y/o electroestáticas.²⁰ Los cationes son generalmente orgánicos, voluminosos, asimétricos, poseen débiles interacciones intermoleculares y bajas densidades de carga. Además, pueden ser acoplados a

²⁰ Young, G. B.; Lancaster, N. L.; Salter, P. A.; Welton T.; *J. Org. Chem.*, **67**, (2002), p. 8855.

un amplio rango de aniones para proveer solventes o catalizadores con propiedades físicas y químicas específicas.²¹

Los LI's han sido definidos por diversos autores como: sales iónicas, cuyo punto de fusión es menor de 100°C, los que no deben ser confundidos con las sales fundidas de altos puntos de fusión (NaCl, KCl, LiCl, LiF, NaBr etc). Estas últimas son altamente viscosas y corrosivas a las temperaturas a las cuales se encuentran en fase líquida.²² Por otro lado, estos fluidos han sido considerados como "solventes verdes" debido a que poseen algunas propiedades que han sido definidas como las propiedades ideales de un solvente, tales como: baja volatilidad, alta estabilidad física y química, reutilizabilidad y eventualmente facilidad en su manipulación.²³ Es así como su empleo como medio de reacción podría ofrecer una solución a los problemas relacionados al uso de disolventes y de generación de residuos.

Adicionalmente, existe un gran interés hacia el uso de estas sustancias iónicas como solventes para un amplio rango de aplicaciones, incluyendo catálisis, debido a las siguientes propiedades²¹:

- Generalmente son líquidos incoloros con viscosidades relativamente bajas.
- Exhiben una presión de vapor despreciable en condiciones de ambiente.
- Son buenos solventes para un amplio rango de compuestos orgánicos, inorgánicos y complejos organometálicos.
- Son inmiscibles con un gran número de solventes orgánicos, y proveen una alternativa polar y no-acuosa para sistemas de dos fases (reacciones bifásicas).
- Pueden ser reutilizables.

Por otra parte, algunos estudios han demostrado que los líquidos iónicos tienen la capacidad de comportarse como catalizadores, co-catalizadores y fuente de ligando en los compuestos organometálicos.²¹ No obstante, el desempeño que presentan estas sustancias deja todavía dudas en ya que no se ha logrado entender como las mismas promueven mejoras en las reacciones catalíticas, y que

²¹ Welton, T.; *Coord. Chem. Rev.*; **248**, (2004), p. 2459.

²² Welton, T.; *Chem. Rev.*, **99**, (1999), p. 2071.

²³ Olivier-Bourbigou, H.; Magna, L.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*; **182**, (2002), p.419.

posibles rutas mecanísticas siguen en un proceso determinado cuando son empleados como catalizador.²⁴

Obtención de los LI's

Los primeros LI's basados en nitratos de alquilamonio ²⁵ se prepararon mediante la adición de ácido nítrico a alquilaminas. Así, un método simple para la obtención de líquidos iónicos es la protonación de determinados compuestos tales como aminas y fosfinas. Sin embargo, este método solo puede ser utilizado para un pequeño número de sales, ya que muchas se descomponen mediante protonación.

En general la síntesis de LI's, comprende dos etapas bien diferenciadas: la formación del catión que constituirá el líquido iónico (reacciones de cuaternización), y la reacción de intercambio iónico que generará el producto deseado. **Fig 1.2**

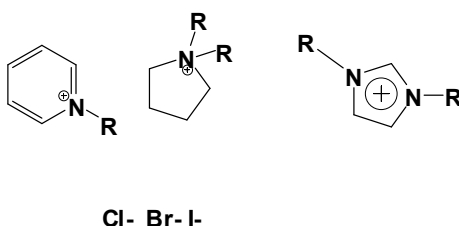


Fig 1.2. Ejemplos de cationes y aniones usados para la síntesis de LI.

El número de LI's ha crecido exponencialmente en los últimos años, debido a la diversidad de cationes y aniones que pueden usarse para su síntesis. Los LI's próticos (Brønsted y/o Lewis) en muchos casos llamados multifuncionales son los que presentan mayor interés, porque juegan un doble papel de catalizador y solvente como por ejemplo en la acetilación de celulosa.²⁶

²⁴ Dongbin, Z.; Min, W.; Yuan, K.; Enze, M.; *Catal. Today*; **74**, (2002), p. 157.

²⁵ a) Walden, P.; *Bull. Acad. Imper. Sci.*, (1914), p. 1800. b) Sugden, S.; Wilkins, H.J.; *Chem. Soc.*, (1929), p.1291.

²⁶ Mac Farlane, D.R.; Pringle, J.M.; Johansson, K.M. ; Forsyth, S.A. ; Forsyth, M.; *Chem. Commun.*, (2006), p. 1905.

1.1.2. Antecedentes del empleo de catalizadores heterogéneos en el LADECOR.

En nuestro grupo de trabajo se han estudiado en los últimos años diferentes vías sintéticas para la obtención de varias familias de compuestos heterocíclicos con S y/o N en el anillo entre las que pueden mencionarse 1*H*-3,4-dihidro-2,3-benzotiazinas 2,2-dióxido^{27,28}, 1,2,4,5-tetrahidro-3,2-benzotiazepinas 3,3-dióxido²⁹, 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas³⁰ y 2*H*-isoquinolin-3-onas 1-sustituidas^{31,32}, 2,4-dihidro-1*H*-nafto[1,2-*d*]3,2-tiazinas 3,3-dióxido y 1,2,4,5-tetrahidronafto[1,2-*d*]3,2-tiazepinas 3,3-dióxido.^{33,34}

Estos compuestos fueron obtenidos a partir de diferentes sustratos mediante ciclización en medio ácido fuerte para lo cual se han empleado catalizadores ácidos heterogéneos, entre ellos, resinas de intercambio iónico macrorreticulares Amberlyst 15 y Amberlyst XN 1010 y heteropoliácidos de wolframio y molibdeno soportados sobre SiO₂ y ZrO₂.

Por otro lado, las resinas Amberlyst 15 también fueron usadas en nuestro Laboratorio como catalizadores en reacciones de adición de alquil y arilsulfonamidas a glicales peracetilados.³⁵ El ácido HClO₄ soportado sobre sílica gel fue usado en la sulfonamidoglicosilación de metilribofuranósidos.^{36a} El HBF₄ soportado sobre silicagel se empleó en reacciones de reordenamiento de Ferrier de D-Glicales.^{36b}

También fueron empleados en el Laboratorio óxidos metálicos. Nanopartículas de CuFe₂O₄ se usaron en reacciones de deacetilación de endoglicales, O-glicósidos 2,3-insaturados y O-glicopiranosídeos.³⁷

²⁷Cánepa, A. S.; "Empleo de resinas Amberlyst en la síntesis de 1*H*-3,4-dihidro-2,3- benzotiazinas 2,2 dióxido y 3(2*H*)- Isoquinolonas", Tesis doctoral, Facultad de Ciencias Exactas-UNLP, (2000).

^{28a)} Cánepa, A.; Bravo, R.; *Synthetic Communications*, **32**, (2002), p. 3675. b) Sasiambarrena, L.; Méndez, L.; Ocsachoque, M.; Cánepa A.; Bravo, R.; González, M. *Catal. Lett.*, **188**, (2010), p.180. c) Cánepa A.; Sasiambarrena, L.; Bravo, R., *Synth.Comm.* **38**, (2008), p. 2655.

²⁹ Sasiambarrena, L.; Cánepa A.; Bravo, R.; *Synth.Comm.* **41**, (2011), p. 200.

³⁰ Cánepa, A.; Bravo, R.; *J. Heterocyclic Chem.*, **43**, (2006), p. 235.

³¹ Cánepa, A.; Bravo, R.; *J. Heterocyclic Chem.*, **41**, (2004), p. 979.

³² Méndez, L. J.; Cánepa, A. S.; González, M. G.; Bravo, R. D.; *Tetrahedron Lett.*, **53**, (8), (2012), p. 688.

³³ Sasiambarrena, L.; Cánepa, A.; Bravo, R., XVII Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Mendoza, noviembre de 2009.

³⁴ Sasiambarrena, L.; Cánepa, A.; Bravo, R., XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica (SINAQO), Villa Carlos Paz, Córdoba, noviembre de 2011.

³⁵ Témpera, C. A.; Colinas, P.A.; Bravo, R. D.; *Tetrahedron Letters*, **51**,(2010), p. 5372.

³⁶ a) Colinas, P. A.; Nuñez, N.A.; Bravo, R. D.; *J. Carbohidr. Chem.*, **27**,(2008), p. 141. b) Rodríguez, O. M.; Colinas, P. A.; Bravo, R. D.; *Synlett.*, (2009), p. 1154.

³⁷ Tasca, J. E.; Ponzinibbio, A.; Diaz, G.; Bravo, R. D.; Lavat, A.; González, M. G.; *Topics in Catalysis*, **53**, (2010), p.1087.

Respecto al uso de líquidos iónicos, los mismos fueron sintetizados en nuestro Laboratorio y evaluados en reacciones de adición de alcoholes a endoglicales para obtener una serie de 2-deoxiazúcares y productos del reordenamiento de Ferrier. Fueron empleados LI's como catalizadores y solventes en la preparación de trans- 2-haloglicósidos partiendo de glicales y alcoholes.³⁸

1.1.3. Uso de Irradiación de Microondas (MO) en síntesis de compuestos orgánicos.

Entre los doce principios que constituyen la Química Verde, el incremento de la eficiencia energética mediante el empleo de técnicas renovables y ecológicas es el que presenta un mayor interés dentro de la comunidad científica y la sociedad. Por esta razón, en los últimos años diversas técnicas energéticas que proveen ahorro energético más ecológicas que las convencionales han sido desarrolladas de forma exitosa, concretamente, la electroquímicas, las fotoquímicas, las sonoquímicas y por la radiación de microondas.³⁹

Fundamento

La radiación por microondas es una forma de energía electromagnética situada en el rango de frecuencias entre 300 y 300.000 MHz, correspondiente a una longitud de onda de entre 1 m a 1 mm.

Al incidir la radiación de tipo microondas sobre un cuerpo, se ve afectada la rotación de las moléculas de la sustancia que lo forma, mientras que su estructura molecular se mantiene inalterable.

La energía microondas consiste en un campo eléctrico y un campo magnético (**Fig. 1.3**), aunque solamente el campo eléctrico transfiere energía en forma de calor a la sustancia con el que dicha radiación entra en contacto.⁴⁰

³⁸ Díaz, G.; Ponzinibbio, A. y Bravo, R. D.; *Topics in Catalysis*, **55**, (2012), p. 644.

³⁹ Sinnwell, S.; Ritter, H.; *Austr. J. Chemistry*, **60**, (2007), p. 729.

⁴⁰ Lidström, P. Tierney, J.P.; *Microwave-Assisted Organic Synthesis*, Blackwell Scientific (2005).

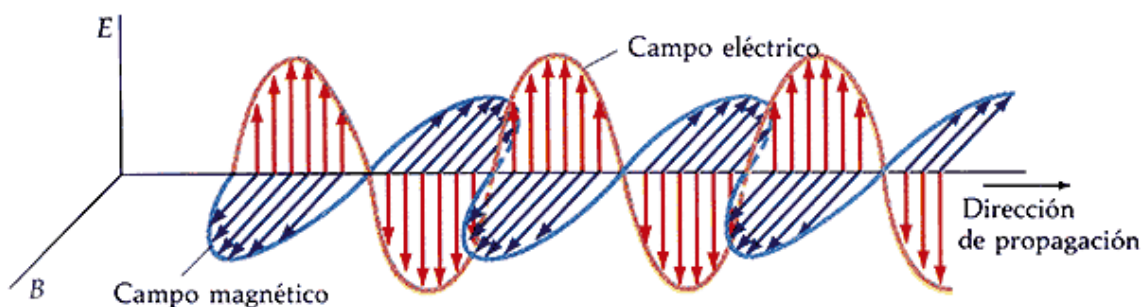


Fig. 1.3. Onda electromagnética.

Mecanismo de calentamiento

Mientras que en un proceso convencional, por ejemplo empleando un baño de aceite de siliconas, el calentamiento ocurre a través de las paredes del recipiente para finalmente llegar al disolvente y los reactivos, en el caso de la radiación microondas el acoplamiento con las moléculas se lleva a cabo directamente en el seno de la materia, que puede ser un alimento, una disolución acuosa, o por extensión un determinado medio de reacción.

La **Fig. 1.4.** ilustra esquemáticamente este mecanismo.

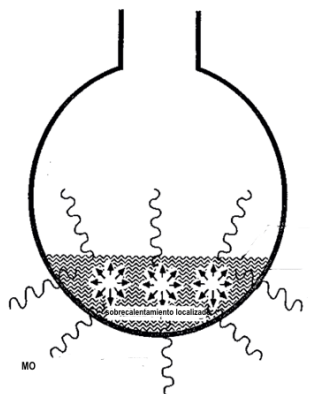


Fig.1.4. Sobrecalentamiento localizado generado por la Irradiación de MO.

Dado que el proceso no es dependiente de la conductividad térmica del recipiente del material, el resultado es un supercalentamiento localizado en forma instantánea. Los dos mecanismos de transferencia de energía de la radiación de microondas para conseguir el calentamiento de la muestra son la rotación dipolar y la conducción iónica.

Rotación dipolar

La rotación dipolar es una interacción en la cual las moléculas polares intentan alinearse sobre sí mismas a medida que el campo eléctrico de la radiación microondas cambia. El movimiento rotacional de la molécula intenta orientarse en la dirección del campo, consiguiendo de esta forma una transferencia de energía.

Conducción iónica

La conducción iónica se da cuando hay especies iónicas libres o iones libres presentes en la disolución.

El campo eléctrico genera un movimiento iónico mediante el cual las especies intentan orientarse de acuerdo al cambio del campo eléctrico de la radiación microondas y de forma análoga a la rotación dipolar se produce un supercalentamiento. La naturaleza de la sustancia también afecta a la conductividad iónica.

La radiación microondas no afecta a la energía de activación, pero proporciona suficiente energía (casi en forma instantánea) para superar esta barrera y completar la reacción más rápidamente y con un mayor rendimiento respecto a los métodos de calentamiento convencionales. No influye en la orientación de las colisiones, ni en la energía de activación. Sin embargo, afecta a los parámetros de temperatura descritos en la ecuación de Arrhenius.

Un incremento de la temperatura (debido al alto calentamiento instantáneo de las sustancias) causa un aumento en la energía cinética, lo que repercute en un mayor número de colisiones.⁴¹

La irradiación de microondas en síntesis orgánica

Desde los primeros trabajos de aplicación de microondas a la síntesis orgánica en 1986, el uso de la radiación microondas se ha extendido enormemente y son muchas las reacciones que se pueden llevar a cabo empleando esta técnica.⁴²

En un principio, la falta de equipos adecuados y el hecho de que las reacciones se realizaran en disolución hacían que estas fueran poco seguras ya

⁴¹ Clark, J.; Macquarrie, D.; *“Handbook of Green Chemistry & Technology”*, Blackwell Science Ltd. (2002).

⁴² Giguere, R.J.; Bray, T.L.; Duncam, S.M.; Majetich, G.; *Tetrahedron Lett.*, **27**, (1986), p. 4945.

que había peligro de explosiones. Además, la masa de reacción no podía sobrepasar un 10% del volumen del recipiente.⁴³

Posteriormente la posibilidad de realizar reacciones sin solvente y el desarrollo de nuevos equipos diseñados especialmente para la síntesis química, han hecho que esta técnica tenga un gran desarrollo en los últimos años ya que su utilización tiene grandes ventajas ⁴⁴:

- ✓ Importante reducción del tiempo de reacción.
- ✓ Minimización de las reacciones secundarias, debido al corto tiempo de interacción, lo que implica un procedimiento de purificación más sencillo.
- ✓ Posibilidad de usar soportes sólidos. Muchos óxidos minerales son pobres conductores del calor por lo que su calentamiento, en condiciones de calefacción clásica, lleva a una distribución no homogénea de la temperatura. Sin embargo, bajo irradiación microondas se produce un calentamiento homogéneo y rápido de la reacción.

Por lo expuesto, el empleo de MO en ausencia de solvente es particularmente interesante ya que permite diseñar métodos de síntesis con bajo costo ecológico y varias ventajas⁴⁵:

- ✓ Sin solvente la energía se absorbe directamente por los reactivos y no por el solvente, de manera que se hacen más evidentes los efectos de la radiación sobre la reactividad y la selectividad.
- ✓ Evita el uso de grandes volúmenes de solvente, reduciendo así la necesidad de una eliminación posterior.
- ✓ Los pasos de aislamiento se simplifican por que, en muchos casos, el producto puro se puede aislar directamente del crudo de reacción por simple extracción.
- ✓ Se pueden usar catalizadores sólidos reutilizables en lugar de ácidos minerales y oxidantes altamente contaminantes.

⁴³ Tierne, J. P.; Lindström, P.; "Microwave Assisted Organic Synthesis" Ed. Blackwell Publishing L. td., (2005).

⁴⁴ Van der Eycken, E.; Kappe, C.O.; "Microwave-assisted Synthesis of Heterocycles " (Topics in Heterocyclic Chemistry), Hardcover, (2006).

⁴⁵ Loupy, A.; "Microwaves in Organic Synthesis", Hardcover, (1-2), (2006).

1.2. 2*H*-isoquinolin-3-onas

1.2.1. Antecedentes

Las 2*H*-isoquinolin-3-onas, son compuestos heterocíclicos derivados de isoquinolina. Estructuralmente un comportamiento interesante: pueden existir en dos formas tautoméricas con estabilidad comparable de acuerdo al medio en que se encuentren. La forma lactima (3-isoquinolinol) es dominante en solución de éter seco, mientras que la forma lactama (2*H*-isoquinolin-3-ona) es dominante en solución acuosa. Una solución de 3-isoquinolinol en éter es incolora y cambia a una solución de coloración amarilla tras la adición de pequeñas cantidades de metanol, debido a la conversión en el tautómero lactama.

Las estabilidades similares de ambos tautómeros es consecuencia de la ponderación de dos tendencias opuestas: la presencia de una unidad amido en 3-isoquinolinona obliga al anillo de benceno a adquirir una estructura quinoide, menos favorecida; a la inversa, el anillo de benceno en 3-isoquinolinol implica necesariamente la pérdida de la unidad amida y su contribución a la estabilidad.¹

Fig.1.5

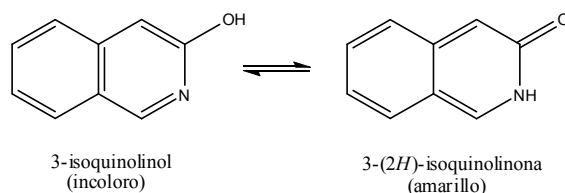


Fig.1.5 Equilibrio Tautomérico de 3-isoquinolinol

⁴⁶ Hazai, L.; Adv. Heterocycl. Chem., 52, (1991), p.155.

Los datos espectrales apoyan la existencia, en la mayoría de las condiciones, de la 2*H*-isoquinolin-3-ona como la forma más estabilizada.⁴⁷ Otros autores⁴⁸, han demostrado un equilibrio entre 2*H*-isoquinolin-3-onas y 3-isoquinolinoles, a favor de la forma lactama en disolventes polares (agua, etanol) y hacia la forma lactima en disolventes no polares (dietiléter, dioxano). El efecto de los sustituyentes también ha sido estudiado como un causante del desplazamiento de este equilibrio.⁴⁹

Actividad Biológica

Se ha encontrado para las isoquinolonas propiedades farmacológicas de diversa índole, entre las que pueden citarse su comportamiento como bacteriostáticos⁵⁰, analgésicos y antiinflamatorios⁵¹, cardiotónicos^{52,53,54}, vasodilatadores renales^{55,56} y citotóxicos.^{57,58}

Dentro de estas, su mayor estudio en los últimos años se ha enfocado hacia las actividades como cardiotónicas, vasodilatadoras renales y citotóxicos. Kanojia, Press y col.⁵⁶ sintetizaron un amplio número de 2*H*-isoquinolin-3-onas, basándose en la similitud que las mismas presentaban respecto a la bemarkinona (**Fig.1.6**), un potente cardiotónico. Los ejemplos obtenidos usando diversos sustituyentes, sobre todo en el carbono 4, presentaron la actividad esperada como cardiotónicos.

⁴⁷ Elliott, I. W.; *23rd Southeast Reg. Meeting of the Am. Chem. Soc.*, **5**, (1971), Abstract 0-11.

⁴⁸ a) Evans, D. A.; Smith, G. F. y Wahid, M. A.; *J. Chem. Soc. E*, (1967), p. 590. b) Jones, D. W.; *J. Chem. Soc. C*, (1969), p. 1729.

⁴⁹ Allegretti, P.E.; Cánepa, A.S.; Bravo, R.D.; Castro, E.A.; Furlong, J.P.; *Asian J. Spectroscopy*, **4**, (2000), p. 133.

⁵⁰ Nowicki, R.; Fabrycy, A; *Khim. Geterotsikl Soedim*, **8**, (1976), p. 1103.

⁵¹ Muro, T.; Nakao, T.; *Yoshitomi Pharm. Ind. Ltd. Jpn. Kokai*, 77/165, (1978), 877, CA 88:152448.

⁵² Kanojia, R. M.; Press, J.B.; Lever, Jr., O.W.; Williams, L.; Mc Nally, J.J.; Tobia, A.J.; Falotico, R.; Moore, Jr., J.B.; *J. Med. Chem.*, **31**, (1988), p. 1363.

⁵³ Banduco, B.T.; Schwender, C.F.; Bell, S.C. Combs, D.W.; Kanojia, R.M.; Levine, S.D.; Mulvey, D.M.; Appollina, M.A.; Reed, M.S.; Malloy, E.A.; Falotico, R.; Moore, J.B.; Tobia, A.J.; *J. Med. Chem.*, **30**, (1987), p. 1421.

⁵⁴ Kanojia, R.M.; Press, J.B.; Lever, Jr. O. W.; Williams, L.; Werblood, H.M.; Tobia, A.J.; Falotico, R.; Moore Jr., J.B.; *Eur. J. Med. Chem.*, **26**, (1991), p. 137.

⁵⁵ Kanojia, R.M.; Press, J.B.; Lever, Jr. O. W.; Williams, L.; Werblood, H.M.; Giardino, E. C.; Tobia, A. J.; Falotico, J.; *J. Med. Chem.*, **33**, (1989), p. 990.

⁵⁶ Kreighbaum, W.E.; Kavanaugh, W.F.; Comer, W.T.; *J. Med. Chem.*, **15**, (11), (1972), p. 1131.

⁵⁷ Kundu, N.G.; Wright, J.A.; Perlman, K.L.; Hallet, W.; Heidelberger, C.; *J. Med. Chem.*, **18**, (1975), p. 395.

⁵⁸ Kundu, N.G.; Hallet, W.; Heidelberger, C.; *J. Med. Chem.*, **18**, (1975), p. 399.

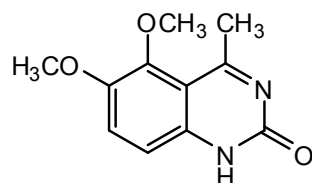


Fig. 1.6. Bemerinona

También se han estudiado en estos últimos años derivados de isoquinolonas por su actividad como antimaláricos.⁵⁹ La malaria sigue siendo una de las enfermedades parasitarias más peligrosas que afecta a unos 250 millones de personas en todo el mundo y genera más de 1 millón de muertes al año.⁶⁰

La difusión de las cepas resistentes *Plasmodium falciparum*, combinado con la falta de vacunas eficaces representa una seria preocupación para la población en las regiones endémicas de la malaria. Ello ha dado lugar a un gran impulso al desarrollo de agentes nuevos y eficaces contra la malaria.⁶¹

Actualmente, la OMS, recomienda estrictamente el uso de la artemisina como terapia alternativa para la malaria en general. Siendo esta la solución más segura y eficaz.⁶²

Las especies vegetales son recursos todavía importantes para el descubrimiento de nuevas drogas y se emplean en la actualidad en la medicina popular en las regiones asoladas por la pobreza de África, Asia y América del Sur frente a las infecciones parasitarias.⁶³

⁵⁹ Plettenburg, O.; Lorenz, K.; Loehn, M.; Duclos, O. Biscarrat, S. "Bi- and polycyclic substituted isoquinoline and isoquinolinone derivatives" (2013) US8524737.

⁶⁰ World Malaria Report 2008 <http://malaria.who.int/wmr2008/>.

⁶¹ a) Mital, A.; *Curr. Med. Chem.*, **14**, (2007) p.759; b) Jana, S.; Paliwal, J.; *Int. J. Antimicrob. Agents*, **4**, (2007), p. 30.

⁶² Unicef; *Assessment of the safety of artemisinin compounds in pregnancy.*, (2006), Geneva. ISBN 9789241596114

⁶³ Ettari, R.; Bova, F.; Zappalà, M.; Grasso, S.; Micale, N.; *Med. Res. Rev.*, **30**, (1), (2009), p.137.

Varias plantas, utilizadas tradicionalmente contra la malaria, contienen alcaloides de isoquinolina con un núcleo que tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro y muchos otros efectos farmacológicos.⁶⁴

Varios de estos alcaloides de isoquinolina con notable actividad antimalárica ya han sido identificados y descritos en literatura, incluyendo nitidina, duguevallina, la berberina y otros derivados de protoberberinas como palmatina y Jatrorricina.⁶⁵

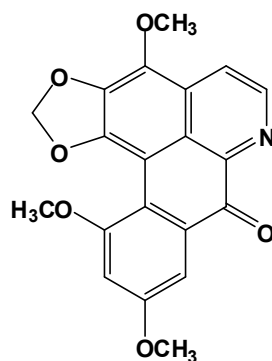


Fig.1.7. Duguevallina

Por otra parte, se ha encontrado que los derivados sintéticos que contienen el núcleo isoquinolina, por ejemplo, 1-aryl-isoquinolinas-6,7-disustituidas se ha diseñado sobre la base de los estudios de modelado de homología⁶⁶ exhiben una actividad inhibitoria prometedora contra FP-2 a nivel micro molar.⁶⁷

⁶⁴ a) Fischer, D. C. H.; de Amorim Gualda, N. C.; Bachiega, D.; Carvalho, C. S.; Lupo, F. N.; Bonotto, S. V.; de Oliveira Alves, M.; Yogi, A.; Di Santi, S. M.; Avila, P. E.; Kirchgatter, K.; Moreno, P. R. H.; *Acta Trop.*, **92**, (2004), p. 261; b) Tempone, A.; *Phytomedicine*, **12**, (2005), p. 382; c) Pérez, D. G.; Sáez, J.; Cassels, B. K. *J. Chil. Chem. Soc.*, **50**, (2005), p. 553; d) Ma, Z. Z.; Xu, W.; Jensen, N. H.; Roth, B. L.; Liu-Che, L.-Y.; Lee, D. Y. W.; *Molecules*, **13**, (2008), p. 2303.

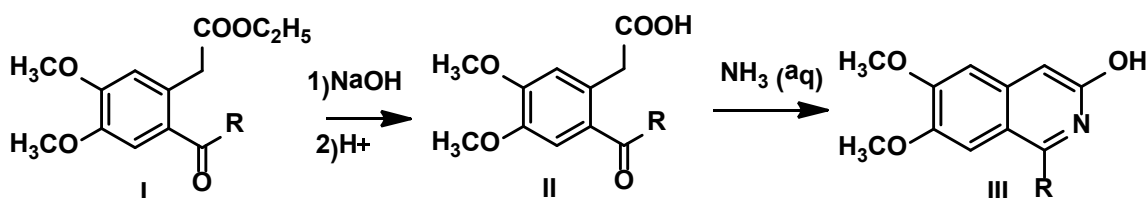
⁶⁵a) Vennerstrom, J. L.; Klayman, D. L.; *J. Med. Chem.*, **31**, (1988), p. 1084; b) Gakunju, D. M. N.; Mberu, E. K. S.; Dossaji, F.; Gray, A. I.; Waigh, R. D.; Waterman, P. G.; Watkins, W. M.; *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, (1995), p. 2606; c) Iwasa, K.; Kim, H.-S.; Wataya, Y.; Lee, D.; *J. Med. Chem.*, **33**, (1998), p. 65 d) Iwasa, K.; Nishiyama, Y.; Ichimaru, M.; Moriyasu, M.; Kim, H.S.; Wataya, Y.; Yamori, T.; Takashi, T.; Lee, D.; *J. Med. Chem.*, **34**, (1999), p. 1077; e) Perez, E.; Saez, J.; Blair, S.; Franck, X.; Figadere, B.; *Lett. Org. Chem.*, **1**, (2004), p. 102.

⁶⁶ Sabnis, Y. A.; Rosenthal, P. J.; Desai, P.; Avery, M. A.; *J. Biomol. Str. Dyn.*, **19**, (2002), p. 765.

⁶⁷ Batra, S.; Sabnis, Y.A.; Rosenthal, P. J.; Avery, M. A.; *Bioorg. Med. Chem.*, **11**, (2003), p. 2293.

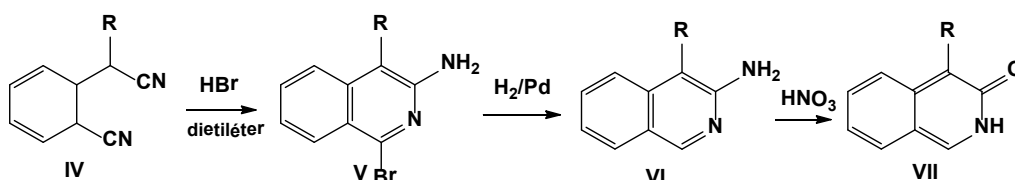
1.2.2. Síntesis previas

Estos compuestos han sido obtenidos por diversos métodos. Si bien existe un antecedente correspondiente a S. Gabriel ⁶⁸, quien reportó la 1-cloro-3-hidroxiisoquinolina hacia el año 1886, el comienzo del estudio sintético tuvo lugar en 1952 por H.R. Bentley y colaboradores, quienes obtuvieron 6,7-dimetoxi-2*H*-isoquinolin-3-onas sustituidas en el carbono 1 (R=CH₃ y C₆H₅). A partir de ácidos 2-acil-4,5-dimetoxifenilacéticos por reacción con amoníaco acuoso se obtienen las amidas que por deshidratación dan los productos finales con rendimientos del 60% y 65% respectivamente.⁶⁹



Posteriormente J.H. Boyer y L.T. Wolford en 1956 obtuvieron la 2*H*-isoquinolin-3-ona, a partir de la 3-cloroisoquinolina, por transformación de esta en 3-aminoisoquinolina. La diazotación y posterior hidrólisis da por resultado el producto final con un rendimiento del 18%.⁷⁰

Dado el bajo rendimiento de esta reacción, Baumgarten y col. usaron la síntesis ya descrita por Johnson y Nasatuvicus para la síntesis de aminoisoquinolinas para obtener las 2*H*-isoquinolin-3-onas con un rendimiento final del 37%.⁷¹



⁶⁸ a) Gabriel, S.; *Chem. Ber.*, **19**, (1886), p. 2354. b) Gabriel, S.; *Chem. Ber.*, **20**, (1887), p. 2499.

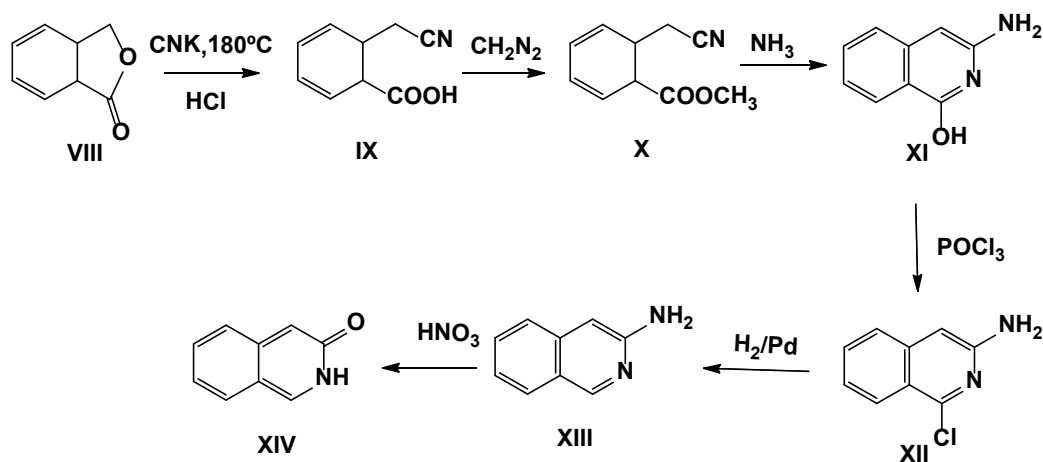
⁶⁹ Bentley, H. R.; Dawson, W; Spring, F.S., *J. Chem. Soc.*, (1952), p.1763.

⁷⁰ Boyer, H. J.; Wolford, L. T.; *J. Org. Chem.*, **21**, (1956), p.1297.

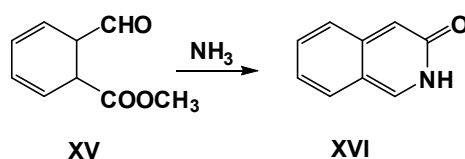
⁷¹ Baumgarten, H.E.; Murdock, W.F. y Dirks, J.E.; *J. Org. Chem.*, **26**, (1961), p. 803.

Sin embargo, el homoftalonitrilo utilizado como material de partida es un material costoso, que se prepara a partir de *o*-toluidina, sometida a una cianuración por diazotación y reacción con CuCN, seguida de bromación/cianuración del metilo, con 35% de rendimiento. Por esta razón, el rendimiento de final de isoquinolonas a partir de toluidina fue muy bajo, entre 10 y 13%.

T. Okano, S. Goya y J. Tsuda ⁷² observaron que la obtención de las isoquinolonas a partir de ftalida, también era un método costoso con muy bajo rendimiento (12%).



En 1969 D. W. Jones obtuvo la 3-2*H*-isoquinolona por reacción entre el 2-formilfenil acetato de etilo (XV) y amoníaco, luego de 48 h, con un rendimiento final del 70%.⁷³



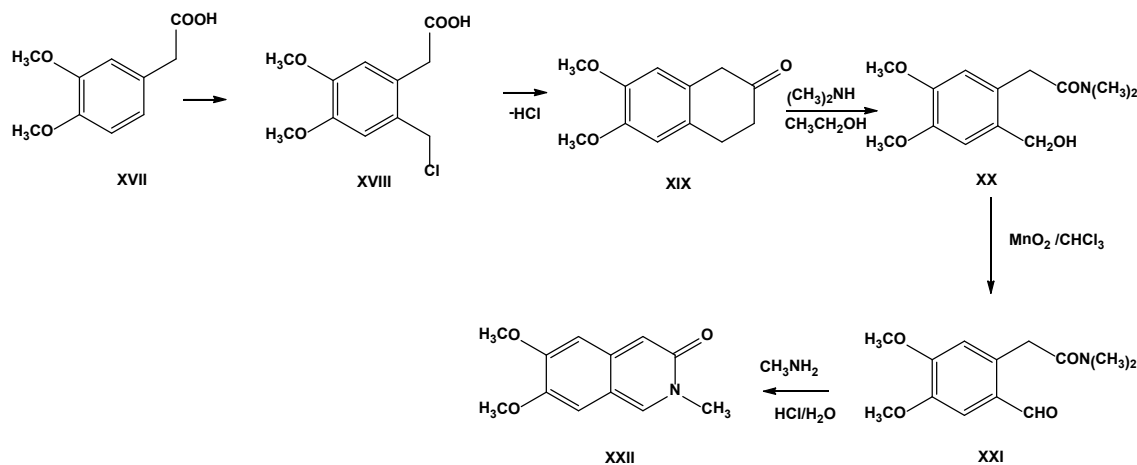
Pero este reactivo (XV) era muy difícil de obtener, ya que involucraba seis pasos sintéticos a partir del bencil-bis-1,2-diacetato de etilo con un rendimiento de 14,5 %.

Corkindale y Culloch en 1971 consiguieron llevar a cabo la síntesis de 6,7-dimetoxi-2*H*-isoquinolin-3-ona. en cuatro etapas pero con un 13,3 % de

⁷² Okano, T.; Goya, S.; Tsuda, Y.; *Yakuqaku Zasshi*, **86**, (1966), p. 544.

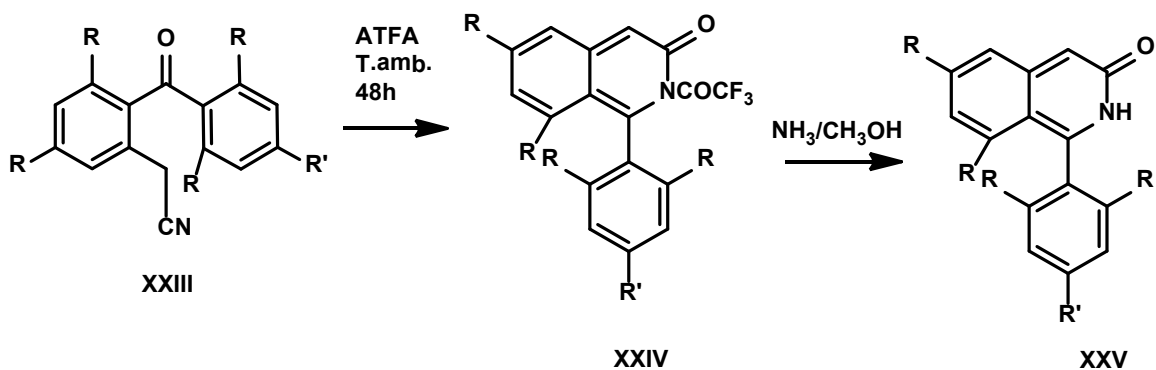
⁷³ Jones, D.W.; *J. Chem. Soc. C.*, (1969), p. 1729.

rendimiento. Esto implicaba una clorometilación del ácido 2-(3,4-dimetoxifenil)acético y finalmente una ciclización en medio ácido fuerte.⁷⁴



Otro método que puede mencionarse es la reacción de cloruros de fenacetilo con tiocianato de metilo, en presencia de catalizadores ácidos de Lewis. Éste fue estudiada por M. Ainscough y A. Temple⁷⁵ en 1976, obteniéndose, 1-alquiltioisoquinolonas. Los rendimientos variaron entre 10 y 65%. El catalizador preferido para llevar a cabo estas reacciones fue SnCl₄.

También fueron obtenidas 3-2*H*-isoquinolonas sustituidas por ciclización intramolecular de *o*-cianometilbenzofenonas en presencia de anhídrido trifluoroacético por M.J. Broadhurst, C.H. Hassal y G.J. Thomas.⁷⁶ En realidad esta síntesis fue orientada a la obtención de antraquinonas por ciclización de benzofenonas sustituidas encontrándose que en ciertas condiciones, se obtenían isoquinolonas como productos secundarios.



⁷⁴ Mc Corkindale, N.J. y Mc Culloch, A.W.; *Tetrahedron*, **27**, (1971), p. 4653.

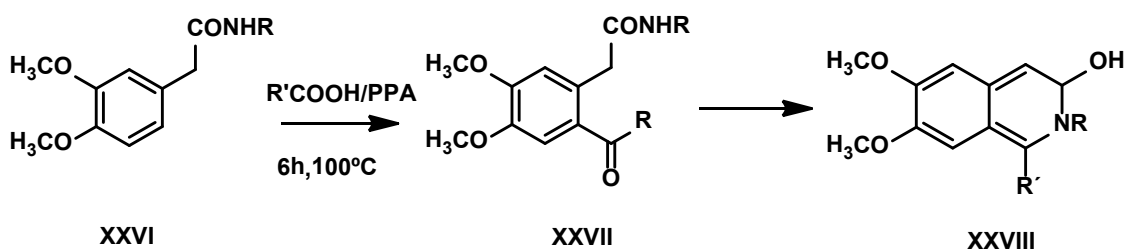
⁷⁵ Ainscough, M.A.; Temple, A.F.; *Chem. Commun.*, (1976), p. 695.

⁷⁶ Broadhurst, M; Hassall, C; Thomas, G. J.; *Chem. Soc. Perkin 1*, (1977), p. 2502.

Los rendimientos fueron en general bajos, variando entre 10 y 50 % para las 2-trifluoroacetil-2*H*-isoquinolin-3-onas. Las mismas, por posterior reacción con amoníaco acuoso en metanol, generan las isoquinolonas con conversiones del 61%.

Otro método a considerar tiene como reactivos de partida a ésteres etílicos de ácidos 2-acil-4,5-dimetoxibenzoicos⁷⁷ Esta síntesis puede ser considerada como adaptación del método de Plieninger ⁷⁸, donde se reemplazan las aminas por formamidas para dar las 2*H*-isoquinolin-3-onas *N*-sustituidas con rendimientos variables (50-90%).

Los mismos autores, en 1996, desarrollaron otra vía de obtención de las isoquinolonas, mediante acilación de 4,5-dimetoxifenilacetamidas (XXVI) con ácidos carboxílicos y posterior ciclización intramolecular en el medio de reacción.⁷⁹ Las reacciones se efectuaron empleando ácido polifosfórico (PPA) a temperaturas moderadas (100 °C) con rendimientos que variaron entre 45 y 90%.



Algunos autores trabajaron sobre 2*H*-isoquinolin-3-onas ya obtenidas anteriormente, realizando sobre las mismas reacciones de bromación y nitración.^{80,81,82}

En nuestro Laboratorio se desarrolló un método eficaz y eficiente para la preparación de estos compuestos basado en la reacción de Ritter.⁸³ En este caso, se sintetizaron 2*H*-isoquinolin-3-onas 1-sustituidos a través de ciclización intramolecular de 2-acilfenilacetanitrilos empleando como catalizadores H₂SO₄, ácido metansulfónico y resinas Amberlyst.³⁰

⁷⁷ Venkov, A.P.; Ivanov, I. I., *Synthetic Comm*, **24**, (8), (1994), p. 1145.

⁷⁸ Plieninger, H.;Muller, W.;Weinerth, K.,*Chem. Ber.*, (1964), p. 667.

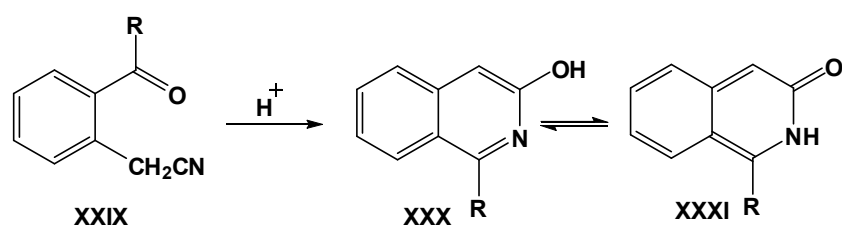
⁷⁹ Venkov, A.P.; Ivanov, I. I.; *Tetrahedron*, **52**, (37), (1996), p. 12299.

⁸⁰ Barton,D.L.; Fabian, A.C.; Lam, M.M.; Sterbenz, J.T.; *J. Heterocycl. Chem.*, **32**, (1995), p. 1397.

⁸¹ Estevez, J. C.; Villaverde, M.C.; Estevez, R.J.; Castedo, L.; *Tetrahedron*, **50**, (1994), p. 2107.

⁸² Estevez, J.C.; Villaverde, M.C.; Estevez, R.J.; Castedo, L.; *Heterocycles*, **38**, (1994), p. 1.

⁸³ Ritter, J. J.;Minieri, P.P.;*J. Am. Chem. Soc.*, **70**, (1948), p. 4045.



R= etil, *isopropil*, bencil, fenil, *p*-clorofenil y *p*-metilfenil

1.3. 3-Aminoisoquinolinas-1-sustituidas

1.3.1. Antecedentes

Las aminoisoquinolinas son compuestos presentes en numerosos productos naturales. Poseen una amplia variedad de aplicaciones en cuanto a actividad biológica. Además, el grupo funcional amino puede ser interconvertido en otros grupos funcionales de interés en la síntesis orgánica.

Propiedades

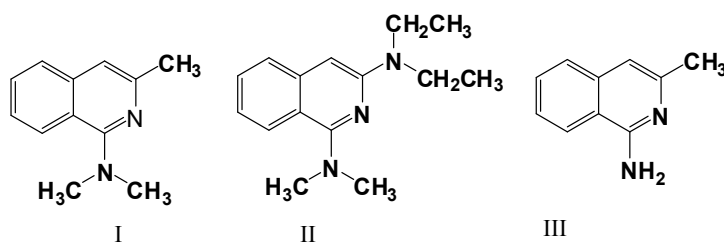
La basicidad de las aminoisoquinolinas tiene varias implicancias, no solo en la reactividad sino también en la actividad biológica de estos compuestos, que depende en gran medida en su capacidad de interacción ácido-base.

Generalmente 1-(*N*, *N*-dimetilamino)isoquinolinas son bases más débiles que las 1-aminoisoquinolinas correspondientes.⁸⁴ En este sentido, la interpretación de los fenómenos derivados de poseer sustituyentes en posición *orto* no ha sido un tema de fácil explicación, ya que el equilibrio depende del campo de inducción, de la resonancia y de efectos estéricos.⁸⁵ Los derivados con sustituyentes dimetilamino tienen generalmente una inesperada acidez debido a un fuerte efecto estérico entre los sustituyentes voluminosos en posición 1 de la isoquinolina y el hidrógeno en la posición 8. Esta interacción conduce a un giro espacial del grupo dimetilamino en la posición 1 desde el plano del anillo, y en consecuencia, a una limitación en el acoplamiento de electrones.

Como resultado, la 3-metil-1-(*N*, *N*-dimetilamino)isoquinolina (I) y la 3-(*N*, *N*-dietilamino)-1-(*N*, *N*-dimetilamino)isoquinolina (II) son bases más débiles que la 1-amino-3-metil-isoquinolina (III) a pesar del hecho de que el grupo -N (CH₃)₂ es un mejor donador de electrones que el grupo -NH₂.

⁸⁴ Zielinski, W.; Kudelko, A.; Mazik, M.; *Pol. J. Appl. Chem.*, **39**, (1995), p. 33.

⁸⁵ Shorter, J.; *Correlation Analysis in Organic Chemistry: An Introduction to Linear Free-Energy Relationships*, Clarendon Press, Oxford, (1973) chapter 3.



La determinación de las constantes de disociación pKa de 3-aminoisoquinolinas se realizó de acuerdo con el método espectrofotométrico de Albert and Serjeant en solución de metanol acuoso al 50%.⁸⁶ Se sabe que los *orto* isómeros de aminoisoquinolina se comportan de manera muy diferente: 3-aminoisoquinolina es una base considerablemente más débil que 1-aminoisoquinolina (**Tabla 1.1**).⁸⁷ Esta disminución en la fuerza de la base se ha atribuido a la menor contribución de estructuras en el híbrido de resonancia.

Tabla 1.1. Constantes de disociación ácida (pKa) de isoquinolinas

Isoquinolina	pKa
Isoquinolina	5.42
1-aminoisoquinolina	7.60
3-aminoisoquinolina	5.23
3-metilisoquinolina	5.64
3-amino-1-(<i>N,N</i> -dimetilamino)isoquinolina	5.88

Actividad Biológica

Las aminoquinolinas son consideradas potentes fármacos antimaláricos. Las 4-aminoquinolinas han sido estudiadas como esquizonticidas hemáticos actuando en las etapas eritrocíticas asexuadas de los parásitos del paludismo para interrumpir la esquizogonia eritrocítica y así terminar los ataques clínicos.⁸⁸

Los fármacos de esta clase también producen cura supresiva denotada por la eliminación completa de parásitos del cuerpo por medio de terapia

⁸⁶ Albert, A.; Serjeant, E.P.; *Ionization Constants of Acids and Bases*, Methuen & Co Ltd, New York, (1962), p. 69.

⁸⁷ Perrin, D. D.; *Dissociation Constants of Bases in Aqueous Solutions*, Butterworths, London, (1965), p. 240.

⁸⁸ Neumeyer, J. L. ; Weinhardt, K. K.; *J. Med. Chem.*, **13**, (1970), p. 613.

ininterrumpida con acción gametocitocida. Esta última actúa en este caso contra las formas eritrocíticas sexuales de los plasmodios, evitando la transmisión del paludismo a los mosquitos. Cabe destacar que estos compuestos poseen actividad contra los *Plasmodium vivax*, *ovale* y *malariae*, pero no así contra el *plasmodium falciparum*. Las 3-amino, 5-amino y las 8-aminoquinolinas presentan la misma acción biológica, aunque poseen acción lenta, pero son muy activos contra las formas exoeritrocíticas primarias de *P. vivax* y *P. falciparum* y formas exoeritrocíticas secundarias de *P. vivax*.⁸⁹

Por otro lado, 3-amino-4-arilisoquinolinas, 3-amino-4-(*p*-aminofenil)isoquinolina y 3-amino-4-(*p*-acetamidofenilo)isoquinolina son bien conocidas por su actividad como anticonvulsivantes por ser depresores del sistema nervioso central.¹⁰⁷ Más recientemente, 1-aminoisoquinolinas 5-sustituidas y 1-aminoisoquinolinas 6-sustituidas han sido investigadas como inhibidores del crecimiento tumoral.⁹⁰ Su comportamiento se puede explicar en base a que las mismas pueden ser inhibidoras de enzimas implicadas en una serie de funciones fisiológicas importantes, incluyendo la regulación de la contracción del músculo liso, citoesqueleto, reordenación, migración y sobre todo en la proliferación celular y las respuestas inflamatorias.⁹¹

Por otra parte las aminoisoquinolinas son moléculas viables para producir un pequeño sensor de mercurio por unión al mismo mediante de protonación. Esto resulta de utilidad debido a la alta toxicidad que este elemento posee, con daño a los riñones y sistemas digestivos y neurológicos.

⁸⁹ *Chemotherapy of Malaria*, World Health Organ. Tech. Rep. Ser., (1967), p. 376.

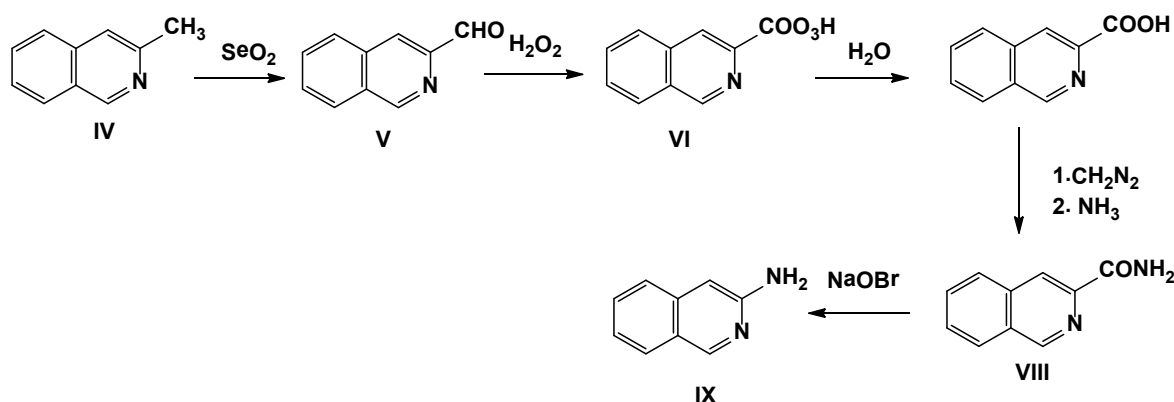
⁹⁰ Yapi, A. D.; Mustofa, M.; Valentin, A.; Chavignon, O.; Telaude, J. C.; Mallie, M.; Chapat, J.P.; Blache, Y.; *Chem. Pharm. Bull.*, **48**, (2000), p. 1886.

⁹¹ Rewinkel, J. B. M.; Van Galen P. J. ; Noach, A. B.; Van Dinther, T. G. ; Rood, A. M.; Jenneboer A. J.; Van Boeckel, C. A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**, (1999), p. 685.

1.3.2. Síntesis previas

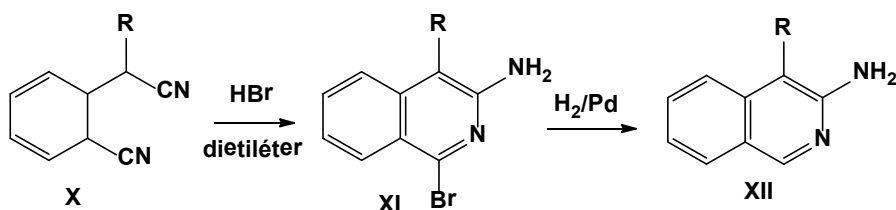
Varias rutas sintéticas se han descrito en la literatura para obtener estos compuestos.^{92,93}

La primer síntesis de 3-aminoisoquinolina fue desarrollada por E. Baumgarten y J. E. Dirks⁹⁴, los que a partir de 3-metilisoquinolina sintetizaron este compuesto en 5 etapas con un magro rendimiento (28%).



Sin embargo, la mayoría de estos procedimientos de varios pasos tienen inconvenientes significativos, tales como severas condiciones de reacción, difícil aislamiento, y el uso de reactivos costosos y tóxicos.

La síntesis de 1-halo-3-aminoisoquinolinas y sus derivados 4-alkilados se informó en los últimos años a través de los métodos descritos por Johnson y Nasutavicus a partir de α -ciano-*o*-toluonitrilo, el que puede dar lugar a ciclización con HBr o HI en éter para dar las correspondientes 1-bromo o 1-yodo-3-aminoisoquinolinas.⁹⁵



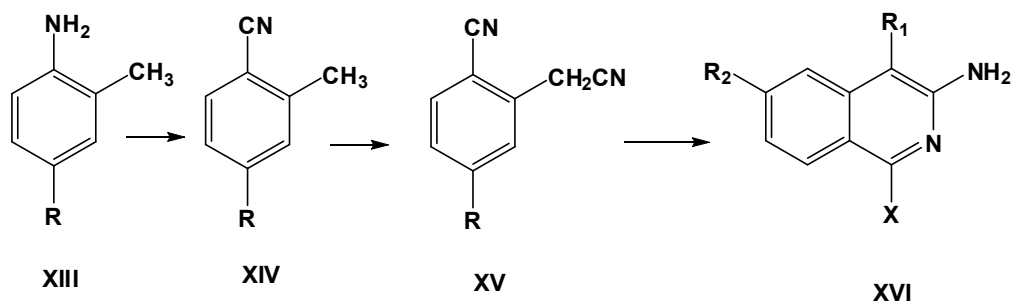
⁹² Kametani, T.; *Yakugaku Azzhi*, **71**, (1951), p. 329.

⁹³ Teague, C. E.; Roe, A.; *J. Am. Chem. Soc.*, **73**, (1951), p. 688.

⁹⁴ Baumgarten, E.; Dirks, J. E.; *J. Org. Chem.*, **23**, (1958), p. 900.

⁹⁵ Johnson, F.; Nasutavicus, W. A.; *J. Org. Chem.*, **27**, (1962), p. 3953.

La síntesis de los dinitrilos (XV) empleados como sustratos, fue realizada a partir de 4-metoxi-2-metilanilina (XIII) o de 2-metilbenzonitrilos 4-sustituídos (XIV) a través de los bromuros de bencilo.



Adicionalmente, los derivados de isoquinolina 4-sustituídos fueron preparados a través de los dinitrilos (XV) en un método que involucra la alquilación con un haluro de alquilo y KOEt en EtOH empleando métodos previamente descriptos.⁹⁶ La ciclación de (XV) con HBr o con HI produjo 1-Bromo y 1-Iodo-3-aminoisoquinolinas 4-sustituídas (XVI) en excelentes rendimientos. Cabe señalar que este procedimiento no se ha podido emplear para la preparación de la 1-cloro-3-aminoisoquinolina sustituida mediante tratamiento con HCl anhidro en variadas condiciones de reacción. Este último producto puede ser obtenido, por una vía alternativa a partir del 1-bromoderivado, con protección inicial del grupo amino mediante acetilación y posterior intercambio del Br por CuCl en Acetilpicolina con desprotección de la amina final para dar el producto deseado.⁹⁷

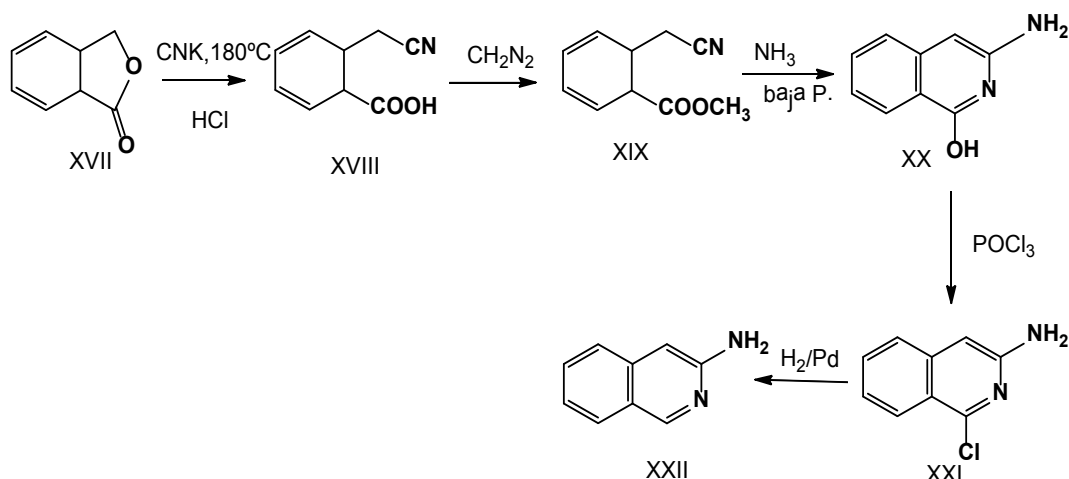
Las 1-bromo-3-fluoroisoquinolinas se prepararon por una modificación de la reacción de Schiemann⁹⁸ a partir de la aminoisoquinolina. Los fluoroboratos, productos intermedios en la reacción Schiemann, se preparan a partir de las aminas, las que luego son tratadas con NaNO_2 para dar los derivados fluorados correspondientes.

⁹⁶ a) Gabriel, S.; *Ber.*, **20**, (1887) p. 2499 b) Gabriel, S.; Posner, T. *ibid.*, **27**, (1894), p. 2492 c) Eichelbaum, G.; *ibid.*, **21**, (1888) p. 2679.

⁹⁷ Hardy, W. B.; Fortenbaugh, R. B.; *J. Amer. Chem. Soc.*, **80**, (1958), p. 2726.

⁹⁸ Roe, A.; *Org. React.*, **6**, (1949), p. 193.

Yakugaku Zasshi describió otra vía de obtención de 3-aminoisoquinolina a partir de Ftalida en un método que involucra 5 pasos sintéticos que transforman la misma en ácido 2-cianometilbenzoico, con protección del ácido y reacción con amoníaco a baja temperatura para dar la 1-hidroxi-3-aminoisoquinolina, la que se transforma en 1-cloroisoquinolina con POCl_3 . Este producto es finalmente reducido para dar el producto deseado.⁹⁹

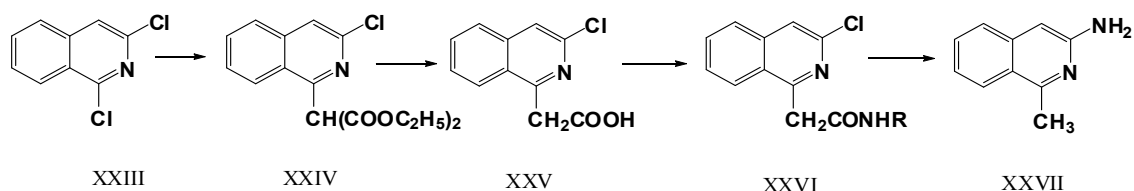


También se estudió su obtención a partir de 1,3-hidroxyisoquinolina la que se transforma en el compuesto 1,3-diclorado (XXIII) con posterior condensación con malonato de dietilo en presencia de hidruro de sodio para dar el malonato de 1-(3-cloroisoquinolilo) (XXIV).¹⁰⁰ Este, luego de hidrólisis y posterior acidificación permite obtener el ácido 2-(3-cloroisoquinolilo) acético (XXV). La sal potásica de este último tratado con sulfato de dimetilo conduce al acetato de 2-(3-cloroisoquinolilo), el que se transforma en la N-metil-2-(3-cloroisoquinolilo) acetamida (XXVI) por calentamiento con metil amina. La aminación de este con hidróxido de amonio en presencia de un catalizador de cobre conduce el producto final (XXVII).¹⁰¹

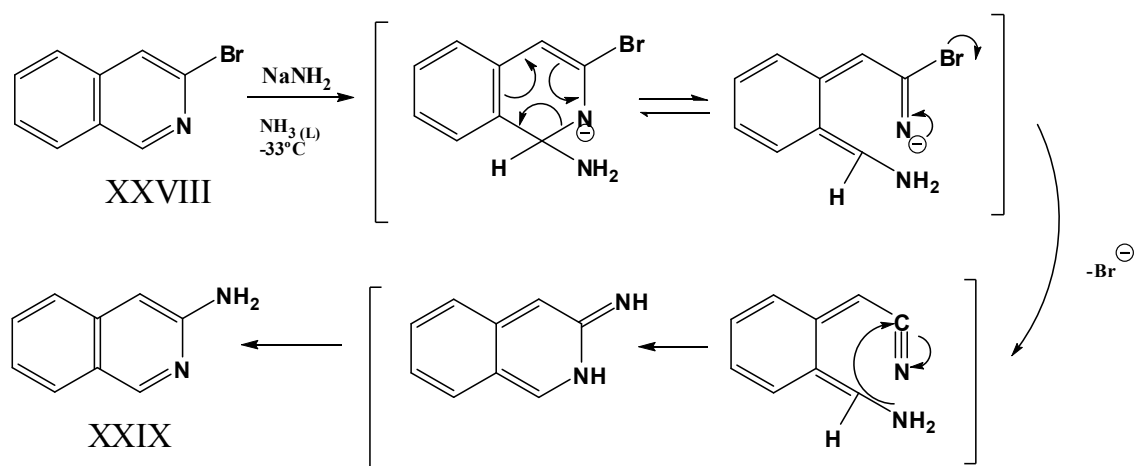
⁹⁹ Okano, T.; Goya, S.; Tsuda, Y.; *Yakugaku Zasshi*, **86**, (1966), p. 544.

¹⁰⁰ Hariman, B.R.; Shelton, R.S.; Van Campen, M.G.; Warren, M.R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **67**, (1945) p. 1481.

¹⁰¹ Kametani, T.; Kigasawa, K.; Hiiragi, M.; *Chem. Pharm. Bull.*, **15**, (5), (1967), p. 704.



Otro método que puede describirse involucra una aparente excepción a la falta de reactividad de 3-haloisoquinolinas, la que es descrita por Sanders y colaboradores en la reacción de 3-bromo isoquinolina con amiduro de sodio. Aquí opera un mecanismo diferente, conocido por el acrónimo ANRORC (adición del nucleófilo, apertura del anillo, y cierre del anillo) y conduce al producto, al parecer de desplazamiento directo, pero en el que se ha producido una conmutación del nitrógeno del anillo, para convertirse en el sustituyente de nitrógeno.¹⁰²



Tandel y Biehl han informado acerca de la preparación de 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas desde 2-(2-cianofenil)acetonitrilo con una variedad de amidas de litio, fenilitio y alquilitios con buenos rendimientos, pudiendo extenderse esta metodología para la preparación de derivados 1,4-disustituidos.¹⁰³

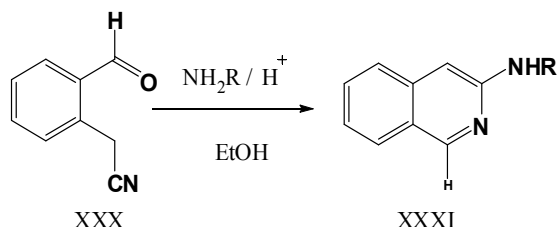
Más recientemente, una ruta sintética para la preparación de 1,6 y 1,7-dibromo-3-aminoisoquinolinas fue ideada a partir de 4-bromo-2-(cianometil)benzonitrilo y HBr en ácido dicloroacético.¹⁰⁴

¹⁰² Sanders, G.M. van Dijk, M, and den Hertog, H.J.; *Recl. Trav. Chim.*, **93**, (1974), p. 198.

¹⁰³ Tandel S. y Biehl E.; *Heterocycles*, **53**, (2000), p. 1183.

¹⁰⁴ Suzuki H.; Abe, H.; *Synthesis*, (1995), p. 763.

Zdrojewski y Jonczyk, posteriormente, han descrito la síntesis de 3-aminoisoquinolinas *N*-sustituidas a partir de condensación de 2-cianometilbenzaldehydos con aminas, catalizadas por ácido trifluoroacético (TFA) con buenos rendimientos.¹⁰⁵



Si bien pueden encontrarse una variedad de metodologías disponibles que dan acceso a una serie de aminoisoquinolinas sustituidas muchos de estos métodos tienen limitaciones¹⁰⁶ en la preparación de 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas.

En nuestro Laboratorio, se ha desarrollado una ruta eficiente para obtener estos compuestos basada en la preparación previamente propuesta por Zdrojewski y Jonczyk empleando 2-acilfenilacetoneitrilos en lugar de los aldehídos que estos empleaban, obteniendo 1-aryl/alquil-3-aminoisoquinolinas en buenos a muy buenos rendimientos, mediante ciclo-condensación de 2-acilfenilacetoneitrilos con aminas primarias alifáticas o aromáticas, usando ATFA como catalizador.^{107,30}

¹⁰⁵ Zdrojewski, T.; Jonczyk, A.; *Tetrahedron*, **51**, (1995), p. 12439.

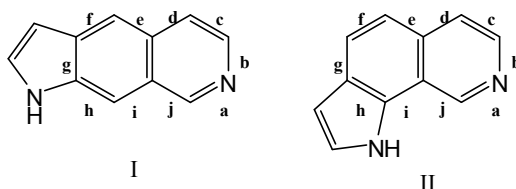
¹⁰⁶ Wang, A.; Zhang, H.; Biehl, E. R.; *Heterocycles*, **53**, (2000), p. 291.

¹⁰⁷ Cânepa, A. S.; Bravo, R. D.; *Synth. Commun.*, **34**, (4), (2004), p. 579.

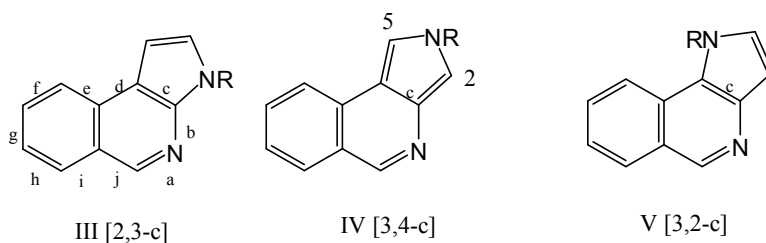
1.3.3. Reactividad del *N*-exocíclico frente a reactivos acilantes y alquilantes.

1.3.3.1. Pirroloisoquinolinas

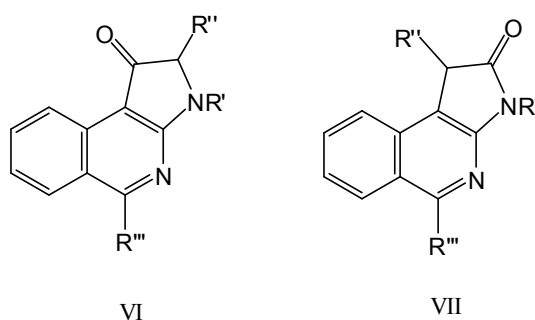
Las Pirroloisoquinolinas son heterociclos tricíclicos que pueden ser lineales o angulares. Posee un anillo de pirrol, que puede ser fusionado a la estructura de isoquinolina sobre diferentes caras de la misma. La fusión de esta sobre la cara b o g de la isoquinolina, da heterociclos lineales (I), mientras que la fusión sobre las caras a, c, f o h de la isoquinolina dará origen a heterociclos angulares (II).



Dentro de los isómeros angulares, el anillo de pirrol puede estar adjuntado sobre una cara c y fundido a través de los C2-C3 del anillo de pirrol para dar pirrolo [2,3-c] isoquinolinas (III), la fusión a través de los C3-C4 genera pirrolo [3,4-c] isoquinolinas (IV) mientras que pirrolo [3,2-c] isoquinolinas (V) son el producto de la fusión sobre los C3-C2.



Uno de los objetivos de este trabajo de tesis es la síntesis de 1*H*-pirrolo[2,3-c] isoquinolin-1-ona 2,3,5-trisustituidas (VI) y 1,3,5-trimetil-1*H*-pirrolo[2,3-c]isoquinolin-2(3*H*)-ona 2,3,5 trisustituidas (VII), las cuales han sido muy poco estudiadas hasta el presente.



Actividad Biológica

Puede citarse al respecto la 2-(4-bromofenil)-4,5-dihidro-3*H*-pirrolo-[2,3-*c*]-isoquinolin-5-ona, que presenta actividad como inhibidora de proteocinasas.¹⁰⁸

Otros sistemas heterocíclicos análogos tales como 3*H*-pirrolo-[3,4-*c*]-isoquinolin-3-onas, 1*H*-pirrolo-[2,3-*f*]-isoquinolinas, 1*H*-pirrolo[2,3-*f*]quinolinas y 3*H*-pirrolo-[2,3-*f*]-quinolinas han sido estudiados como derivados citotóxicos con resultados promisorios en estudios *in vitro* frente a células de carcinoma ovárico.¹⁰⁹

1.3.3.2. Síntesis previas

El primer método de síntesis de pirroloquinolinas fue mediante la ciclización de Fischer de quinolinhidrazonas.^{110,111} En 1891 a partir de 8-quinolinhidrazona y ácido pirúvico se sintetizó la pirroloquinolina (IX) aunque en bajo rendimiento. Mas tarde, diferentes autores obtendrían con mejores rendimientos a los productos IX y X.^{112,113,114}

¹⁰⁸ Lu, Z.X.; Quazi, N.H.; Deady, L.W.; Polya, G.M.; *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*, **377**, (6), (1996), p. 373. *Chem. Abst.*, **125**, (1997), p. 161858a.

¹⁰⁹ Vlachou, M.; Tsotinis, A.; Kelland, L. R.; Thurston, D. E.; *Eur. J. Pharm. Sci.*, **17**, (2002), p. 139.

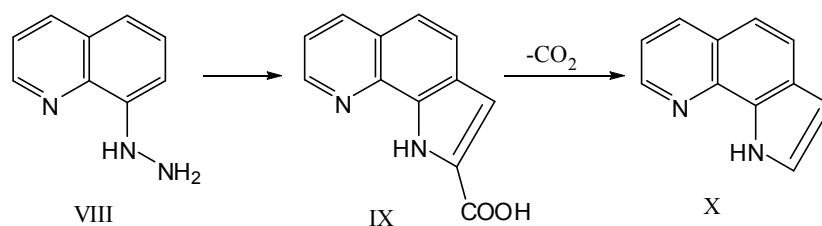
¹¹⁰ Dufton, S. F.; *J. Chem. Soc.*; **59**, (1891), p. 756.

¹¹¹ Dufton, S. F.; *J. Chem. Soc.*; **61**, (1892), p. 782.

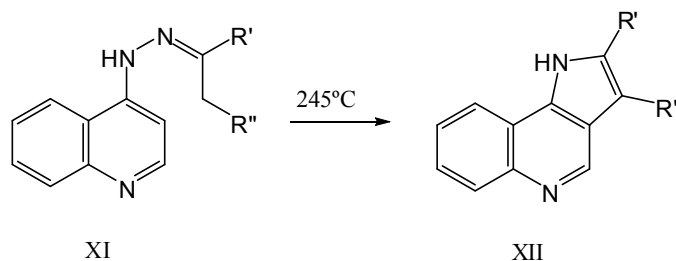
¹¹² Sergeeva, Zh. F.; Akhvlediani, R. N.; Shabunova, V. P.; Korolev, B. A.; Vasilev, A. M.; Babushkina, T. N.; Suvorov, N. N.; *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, (1975), p. 1656.

¹¹³ Suvorov, N. N.; Sergeeva, Zh. F.; Gryaznov, A. P.; Shabunov, V. P.; Tret'yakova, L. G.; Efimova, T. K.; Volodina, T. A.; Morozova, I. A.; Akhvlediani, R. N.; Vasilev, A. M.; Trubitsina, T. K.; *Physiologically Active Compounds*, **94**, (1977), p. 23.

¹¹⁴ Ferlin, M. G.; Chiarelto, G.; Baccichetti, F.; Carlrossare, F.; Toniolo, L.; Bordin, F.; *Farmaco*, **47**, (1992), p. 1513; *Chem. Abs.*, **118**, (1993), p. 182875.



Parrick y Kelly obtuvieron pirroloquinolinas (XII) con rendimientos moderados a través de ciclización térmica de la correspondiente 4-quinolinhidrazona (XI) en un disolvente inerte, tal como etilenglicol.^{115,116}



Varios métodos han sido desarrollados para la síntesis de pirrolo [3,2-c]quinolina y éstos incluyen reacción de Diels-Alder¹¹⁷, ciclización por radicales libres¹¹⁸ así como el empleo metales de transición.¹¹⁹

Por otra parte, sistemas 3H-pirrolo-[2,3-c]-isoquinolinas se han obtenido por reacciones de 3-amino-2-metil-1,2-dihidro-1-isoquinolinona con cloruro de oxalilo¹²⁰ o 3-aminosocarbostirilo con bromuro de p-bromofenacilo.¹²¹

Nyerges y col.^{122,123} describen la síntesis del anillo de pirrolo-[3,4-c]quinolina (XIV) a través de una electrociclización del tipo 1,5 del iluro de azometino (XIII) derivado del 3-formilquinolina (XII). El intermediario, iluro de azometino, generado por la posterior descarboxilación, sufre una electrociclización

¹¹⁵Parrick, J.; Wilcox, R.; *J. Chem. Soc. Perkin I*, (1976), p. 2121.

¹¹⁶Kelly, T.R.; Maguire, M.P.; *Tetrahedron*, **41**, (1985), p. 3033.

¹¹⁷Hadden, M.; Stevenson, P.J.; *Tetrahedron Lett.*, **40**, (1999), p. 1215.

¹¹⁸Benakki, H.; Colacino, E.; Andre, C.; Guenoun, F.; Martinez, J.; Lamaty, F.; *Tetrahedron*, **64**, (2008) p. 5949.

¹¹⁹Wu, Y.-C.; Liu, L.; Li, H.-J.; Wang, D.; Chen, Y.-J.; *J. Org. Chem.*, **71**, (2006), p. 6592.

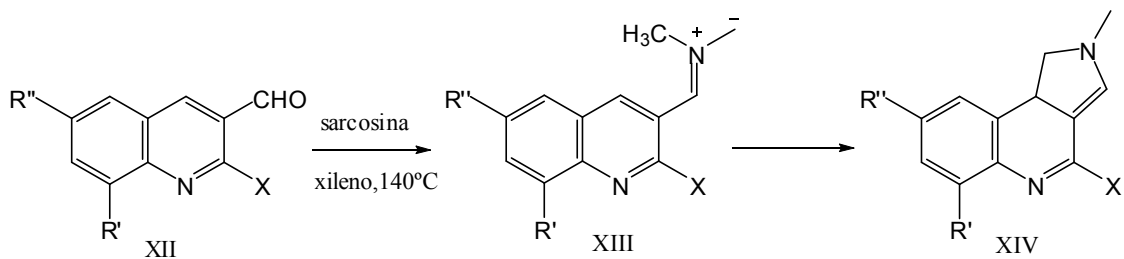
¹²⁰Kimoto, S.; Okamoto, M.; Ohta, S.; *Yakugaku Zasshi*, **91**, (1971), p. 1279. *Chem. Abstr.*, **76**, (1972), p. 85662j.

¹²¹Deady, L. W.; Quazi, N. H.; *J. Heterocycl. Chem.*, **31**, (1994), p. 793.

¹²²Pintér, Á.; Nyerges, M.; Virányi, A.; Töke, L.; *Tetrahedron Lett.*, **44**, (2003), p. 2343.

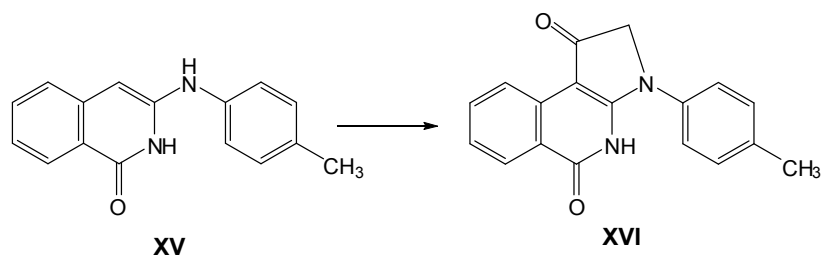
¹²³Nyerges, M.; Pintér, Á.; Virányi, A.; Blaskó, G.; Töke, L.; *Tetrahedron*, **61**, (2005), p. 8199.

del tipo 1,5 seguido de una aromatización completa, obteniendo el producto XIII. No se evidencia en este método electrociclización 1,7.



R': H, CH₃
 R'': H, OCH₃
 X: Ph

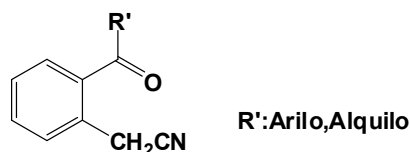
Kucherenko y col. por reacción a reflujo entre una solución en dioxano de 3-(4-toluidina)-1, 2-dihydro-isoquinolin-1-ona (XV) y cloruro de cloro acetilo obtuvo 3-(4-tolil)-2, 3, 4, 5-tetrahydro-1H-pirrolo [2,3-c]-isoquinolin-1, 5-diona (XVI) con un 54% de rendimiento.¹²⁴



¹²⁴ Kucherenko, T. T.; Gutsul, R.; Kisel, V. M.; Kovtunenکو, V. A.; *Tetrahedron*, **60**, (2004) p. 211.

1.4. 2-Acilfenilacetoneitrilos (7)

Los 2-asilfenilacetoneitrilos son compuestos que poseen dos grupos funcionales importantes. Presentan un grupo acilo sustituido en posición *orto* al anillo bencénico perteneciente al fenilacetoneitrilo.



Estos compuestos han sido escasamente estudiados, mencionándose en la literatura la síntesis de 2-etanoilfenilacetoneitrilos que, en soluciones metanólicas irradiadas con luz UV, generan la amida correspondiente.¹²⁵

Los 2-asilfenilacetoneitrilos (7) fueron estudiados en nuestro Laboratorio, siendo empleados como precursores de compuestos heterocíclicos.^{31,32}

Inicialmente fueron obtenidos por acilación de Friedel-Crafts de benceno y ácido 2-metilbenzoico, empleando AlCl_3 como catalizador para dar la 2-metilbenzofenona. Esta última con posterior bromación/cianuración del metilo fue trasformada en el 2-benzoilfenilacetoneitrilo. La desventaja de este método fue su aplicabilidad a otros bencenos sustituidos debido a la formación de isómeros, presentando solo buenos rendimientos para benceno.

Debido a esto, se buscó un método general que permita obtener 2-asilfenilacetoneitrilos con R= alquilo o arilo. Así se encontró que por reacción de un cloruro de ácido (cloruro de 2-cianometilbenzoilo) y reactivos de Grignard (para R=alquilo o arilo) empleando CuI a baja temperatura se obtuvieron los respectivos 2-asilfenilacetoneitrilos en buenos rendimientos.

El cloruro de 2-cianometilbenzoilo se obtiene en varios pasos que incluyen la protección del ácido 2-metilbenzoico, mediante esterificación, con posterior bromación/cianuración del metilo e hidrólisis controlada para dar el ácido 2-cianometilbenzoico. Este último se convierte en el cloruro de ácido respectivo empleando PCl_5 a baja temperatura y debe ser purificado por filtración

¹²⁵ Qingyi, L.; Pakorn, B.; William C. A.; *J. Org. Chem.*, **61**, (1996), p. 3729.

cromatográfica, debido a que es un compuesto que puede sufrir ciclización en presencia de trazas de ácido.

Debido a que los acilfenilacetnitrilos (**7**) poseen una función ceto y teniendo en cuenta los antecedentes descritos, se planteó estudiar su síntesis para R: arilo mediante acilación de Friedel-Craft empleando derivados aromáticos y ácidos benzoicos *orto*-sustituídos, usando catalizadores heterogéneos con el fin de lograr selectividad en reacciones sobre bencenos sustituidos respecto de la formación de isómeros.

Reacción de Friedel-Crafts

Por lo general, esta reacción¹²⁶ se lleva a cabo utilizando cloruros de ácido, anhídridos¹²⁷ o ácidos carboxílicos¹²⁸ como agentes acilantes en presencia de ácidos próticos (ácido polifosfórico o HF) o ácidos de Lewis (FeCl₃, BF₃, ZnCl₂, TiCl₄, AlCl₃).

Si bien la acilación ha sido muy estudiada empleando cloruros o anhídridos de ácido, la utilización de ácidos carboxílicos es preferible respecto de las anteriores porque la reacción produce sólo agua como subproducto, que cumple con los últimos requisitos para los procesos químicos ambientalmente benignos.¹²⁹

Además, los ácidos carboxílicos son compuestos estables de mayor disponibilidad y su manipulación es más sencilla que la de los cloruros o anhídridos de ácido correspondientes y además son el sustrato para la obtención de los anteriores.

Sin embargo, sólo unos pocos estudios sobre el uso de ácidos carboxílicos como agentes acilantes se han reportado y muchos de estos procedimientos tienen varios inconvenientes, tales como la necesidad de emplear cantidades

^{126a)} Jensen, R. y Goldman, G.; *Friedel-Crafts and Related Reactions*, **2**, G. Olah, Ed., Wiley Interscience, New York, (1964), p. 1319.b) Franck, G. J. y Stadelhofer, W.; *Industrial Aromatic Chemistry*, Springer-Verlag, Berlin, (1988).

¹²⁷ Paul, S.; Nanda, P.; Gupta, R. y Loupy, A.; *Synthesis* (2003) p. 2877.b) Sartori, G.; Maggi, R.; *Chem. Rev.*, **106**, (2006), p. 1077.

¹²⁸ a) Cui, D. M.; Kawamura, M.; Shimada, S.; Hayashi, T.; Tanaka, M.; *Tetrahedron Lett.*, **44**, (2003), p.4007.b) Hajipour, A. R.; Zarei, A.; Khazdooz, L. ; Ruoho, A. E.; *Synth. Commun.* **39**, (2009), p. 2702.

¹²⁹ Freese, U.; Heinrich, F.; Roessner, F.; *Catal. Today*, **49**, (1999), p. 237. b) Álvaro, M.; Corma, A.; Das, D.; Fornés, V.; García, H.; *J. Catal.*, **231**, (2005), p. 48.

estequiométricas o en exceso del catalizador en las reacciones, extensos tiempos de reacción, altas temperaturas de reacción, condiciones altamente corrosivas, la formación de varios subproductos así como catalizadores no reciclables o de difícil manipulación. En vista de esto, es importante un cambio en la metodología de reacción que involucra, entre otras variables, el empleo de catalizadores heterogéneos.

Dentro de las reacciones de sustitución electrofílica aromática, las reacciones de acilación de sustratos aromáticos han sido estudiadas desde el principio a través del empleo de catalizadores ácidos.

Estos pueden ser clasificados de acuerdo a su naturaleza como los llamados homogéneos, aquellos que participan en la misma fase que los reactivos como por ejemplo AlCl_3 ^{130,131} o el ácido trifluorometansulfónico¹³²; o los heterogéneos que actúan en fases diferentes, entre los cuales podemos citar al pentóxido de fósforo soportado sobre sílica gel⁷, óxido de zinc¹³³, zirconia sulfatada¹³⁴ y zeolitas.¹³⁵

Si bien el uso de los catalizadores homogéneos representa una metodología que sigue empleándose para un gran número de reacciones, en los últimos años, debido a consideraciones económicas y ambientales, los catalizadores heterogéneos han alcanzado un rol importante en los procesos de síntesis orgánica, por las ventajas que estos presentan frente al uso de ácidos homogéneos. Entre ellas pueden mencionarse su accesibilidad y fácil manipulación, ya que pueden ser usados y convenientemente separados de la mezcla de reacción no generando desechos finales que deban ser tratados posteriormente. Al mismo tiempo los mismos pueden ser recuperados y

¹³⁰ Kouwenhoven, H. W.; Van Bekkum, H.; *“Handbook of Heterogeneous Catalysis”*, Wiley, **5**, (1997), p. 2358.

¹³¹ Van Bekkum, H.; Hoefnagel, A. J.; Van Koten, M. A.; Gunnewegh, E. A.; Vogt, A. H. G.; Kouwenhoven, H. W.; *Studies Surface Science Catalysis*, **83**, (1994), p. 379.

¹³² Effenberger, F.; Epple, G; *Angew.Chem., Int. Ed. Engl.*, **11**, (4), (1972), p. 300.

¹³³ Sarvari, M. H., Sharghi, H., *J. Org. Chem.*, **69**, (2004), p. 6953.

¹³⁴ Effenberger, F.; Sohn, E.; Epple, G. *Chem. Ber.*, **116**, (1983), p.1195.

¹³⁵ Wang, Q. L.; Ma, Y. ; Ji, X.; Yan, H.; Qiu, Q.; *Chem. Commun.*, **22**, (1995), p. 2307.

reutilizados con una pérdida mínima en su efectividad. Otra ventaja importante es su selectividad que en muchos casos conduce a una menor formación de subproductos en comparación con el uso de ácidos fuertes homogéneos, facilitando la etapa de aislamiento y purificación.¹³⁴

Se puede encontrar en la literatura la aplicación de los catalizadores heterogéneos en variadas síntesis de compuestos orgánicos, entre ellos reacciones de esterificación, de adición a dobles enlaces, de hidrólisis de diferentes sustratos, oxidación, reducción y de sustitución sobre sustratos aromáticos y alifáticos.^{49b}

2. Parte Experimental

Todas las reacciones se controlaron mediante análisis por CCD usando cromatofolios Sigma Aldrich 60 F₂₅₄ y revelado con luz UV de 254 nm. Las cromatografías en columna se realizaron sobre sílica gel Grace Davison 60, 60-200 Mesh.

Reactivos

El ácido 2-metilbenzoico (**1**) empleado fue de origen comercial (Anhedra) el que fue secado a 40 °C a presión reducida (0.1 torr) previo a su uso.

Ácido perclórico (Fluka puro); Ácido sulfúrico 98%p/p (Aldrich); pentóxido de fósforo, (Fluka puro); ácido trifluoro acético (Aldrich >99%), óxido de plata (Carlo Erba p.a.); bromuro de N-etilpiridinio (Aldrich puro); 1,4 butanosultona (Aldrich>99%); trietilamina (Merck puro). En caso de ser necesario fueron purificados por técnicas descriptas en la literatura.¹³⁶

Los derivados bencénicos como tolueno (Anhedra), anisol (Merck puro), 1,3-dimetoxibenceno (Carlo Erba p.a.), 3-bromotolueno (Fluka puro), clorobenceno (Fluka puro) y etilbenceno (Fluka puro) se secaron y se destilaron previo a su uso. Las aminas líquidas como anilina (J.T. Baker) y *n*-butilamina (BDH) se destilaron previo a su uso bajo corriente de nitrógeno. Las aminas sólidas como *p*-toluidina (BDH) y *p*-clorofenilánilina (Fluka puro) fueron purificadas por recristalización usando el solvente indicado en la literatura. Las técnicas de secado y purificación de los distintos reactivos fué extraída de la bibliografía.¹³⁶

Catalizadores

Los siguientes catalizadores empleados son de origen comercial: Tricloruro de aluminio (AlCl₃), (Fluka AG); Óxido de cinc (ZnO) (Mallinkrodt); Óxido de zirconio (ZrO₂) (Carlo Erba); Zirconia Sulfatada (ZrO₂/SO₄⁻²), Mel Chemical Co; Resina Amberlyst 15, (Aldrich).

Los catalizadores sólidos: P₂O₅/SiO₂, HClO₄/SiO₂ y los líquidos iónicos(Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio, [TMBSA]; Trifluoroacetato de 1-etilpiridinio, [EtPy]⁺[CF₃COO]⁻ y Sulfato ácido de N-(4-sulfobutil)-trietilamonio, [TEBSA][SO₄H]) fueron sintetizados de acuerdo a la literatura citada en cada caso.

¹³⁶ Perrin, D.D.; Amariago, W.L.F.; *Purification of Laboratory Chemicals*, Third Edition, (1998), Pergamon Press.

Solventes

El etanol absoluto (Carlo Erba p.a.), Acetonitrilo (Merk p.a.), EtOAc (Merk p.a.), Dietil éter (Merk p.a.) y Dioxano (Merk p.a.) empleados, fueron de origen comercial y se usaron sin tratamiento previo. El CH_2Cl_2 y 1,2-dicloroetano empleados fueron de origen comercial (Anedra). Fueron secados y destilados desde P_2O_5 .¹³⁶

El benceno (Biopack) se destiló desde Na/benzofenona. El hexano (Biopack), se secó sobre Na_2SO_4 y se destiló previo a su uso.

Punto de fusión

Los puntos de fusión se midieron en un equipo Büchi-Tottoli y no fueron corregidos.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de ^1H RMN fueron registrados en soluciones de CDCl_3 o DMSO-d_6 según el caso en un equipo Varian Mercury Plus 200 MHz o Bruker AC 500 MHz, multinuclear. Las multiplicidades se expresan como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuatriplete (q), multiplete (m) y doble doblete (dd). Las constantes de acoplamiento (J) están expresadas en Hertz.

Los espectros de ^{13}C RMN fueron medidos en equipos Varian Mercury Plus 200 (50 MHz) o en un Bruker AC 500 MHz en soluciones deuteradas de cloroformo o dimetilsulfóxido según el caso.

Las muestras se disolvieron en solventes deuterados, utilizando el solvente no deuterado residual como patrón interno (δ 7.26 ppm ^1H RMN y δ 77.0 ppm para ^{13}C RMN en el caso de CDCl_3 y δ 2.5 ppm para ^1H RMN y δ 39.5 ppm para ^{13}C RMN en el caso de DMSO-d_6).

Los desplazamientos químicos se expresan en valores de ppm.

2.1. Preparación de los catalizadores ácidos sólidos

Preparación de P_2O_5/SiO_2 ¹³⁷

Se mezcló íntimamente en un mortero durante 10 minutos, pentóxido de fósforo (3 g) y sílica gel 60 (70-230 mesh) (3 g) activada previamente en estufa a 120 °C. El sólido obtenido se dejó durante 1 hora en estufa a 120 °C.

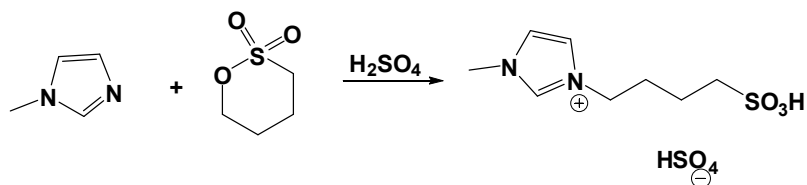
Preparación de $HClO_4/SiO_2$ ^{8a}

Se preparó por agregado de una solución acuosa al 70% de ácido perclórico (1.5 ml) a una suspensión de sílica gel 60 (70-230 mesh) (23.7 grs) en dietil éter (70 ml) con agitación magnética. Luego la mezcla se llevó a seco en evaporador rotatorio y el sólido obtenido se secó a 100 °C a presión reducida (2 torr) durante 72 h.

¹³⁷ Hajipour, A.R. ; Zarei, A.; Khazdooz, L; Zahmatkesh, S.; Ruoho A.E.; *Phosphorus, Sulfur, Silicon*, **181**, (2006), p. 387.

2.2. Preparación de los catalizadores ácidos líquidos: Líquidos iónicos (LI's)

2.2.1. Síntesis del Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio [TMBSA]¹³⁸



En un balón de 100 ml se coloca 7.9 ml (100 mmoles) de 1-metilimidazol con 11 ml (100 mmoles) de 1,4-butanodisulfona en 20 ml de acetonitrilo y se lleva a reflujo durante 10 h con agitación magnética. El sólido switteriónico blanco obtenido se filtró, se lavó con éter y se secó a presión reducida (0.1 torr) hasta peso constante. El sólido se redisolvió por el agregado gota a gota de 5.45 ml (100 mmoles) de ácido sulfúrico 98% p/p gota a gota para obtener la sal correspondiente. La mezcla viscosa obtenida fue agitada y calentada a 80°C durante 6h. Finalmente se lavó con dietil éter y se secó a presión reducida (0.1 torr) a 50 °C durante 2 h Rto.: 91%

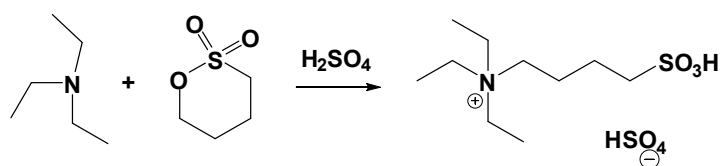
El Sulfato ácido de 1-(4-sulfobutil)-3-metilimidazonio se obtuvo como un líquido de color ambar.

Datos espectroscópicos

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆); δ = 1.53 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.55 (t, 2H, J=7.8 Hz), 3.82 (s, 3H), 4.12 (t, 2H, J= 6.9 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 11.54 (bs, 2H).

¹³C RMN (62.9 MHz, DMSO-d₆); δ = 22.14, 29.14, 49.06, 51.08, 122.97, 124.28, 137.33.

¹³⁸ Cole, A. C., Jensen, J. L., Ntai, L.; *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, (2002), p. 5962.

2.2.2. Síntesis del Sulfato ácido de N-(4-sulfobutil)-trietilamonio [TEBSA][SO₄H]¹³⁹

En un balón de 100 ml se coloca 14 ml (100 mmoles) de trietilamina con 100 mmoles (11 ml) de 1,4-butanodisulfona en 20 ml de acetonitrilo y se lleva a reflujo durante 10 h con agitación magnética. El sólido switteriónico blanco obtenido se filtró, se lavó con dietil éter y se secó al vacío hasta peso constante. El sólido se redisolvió por el agregado de 100 mmoles (5.45 ml) de ácido sulfúrico 98% gota a gota para obtener la sal correspondiente. La mezcla viscosa obtenida fue agitada y calentada a 80°C durante 6h. Finalmente se lavó con dietil éter y se secó a presión reducida (0.1 torr) a 50 °C por 2 h. Rto.: 90%

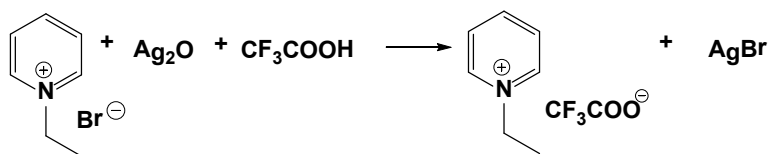
El sulfato ácido de N-(4-sulfobutil)-trietilamonio se obtuvo como un líquido transparente ligeramente violáceo.

Datos espectroscópicos:

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆); δ=1.12 (t, 9H, J_{1/4} 6:8 Hz), 1.62 (m, 4H), 2.57 (t, 2H, J=7.1 Hz), 3.09 (t, 2H, J=8.0 Hz), 3.17 (q, 6H, J= 6.8 Hz), 9.79 (bs, 2H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆); δ =7.80, 20.47, 22.49, 50.88, 52.63, 56.33.

¹³⁹ Zhu, H. P., Yang, F., Tang J.; *Green. Chem.*, **5**, (2003), p. 38.

2.2.3. Síntesis de Trifluoroacetato de 1-etilpiridinio [EtPy]⁺ [CF₃COO]⁻ ¹⁴⁰

Sobre una solución de 23.2 g (100 mmoles) de óxido de plata en 50 ml de agua destilada se dejó gotear lentamente con agitación 15.3 ml (200 mmoles) de ácido trifluoroacético. La suspensión formada se agitó hasta observar la formación de una solución. Sobre la misma se adicionaron 37.6 g (200 mmoles) de bromuro de *N*-etilpiridinio con agitación a temperatura ambiente hasta completar la reacción (3 h). Se filtró el sólido formado (AgBr) y el líquido obtenido se concentró en un evaporador rotatorio a 65°C, para remover el agua. Finalmente el líquido iónico obtenido se secó a presión reducida (0.1 torr) a 65°C durante 5 horas. Rto.:91%

El trifluoroacetato de 1-etilpiridinio [EtPy]⁺ [CF₃COO]⁻ se obtuvo como un líquido transparente incoloro.

Datos espectroscópicos:

¹H RMN (200 MHz, DMSO-d₆); δ = 7.80-7.84 (m, 2H), 8.40(t, J₁=8.4, J₂= 7.2Hz, 1H), 8.73 (d, J= 5.2Hz, 1H), 16.83 (brs, 1H).

¹³C RMN (75 MHz, DMSO-d₆); δ = 19.2, 115.2, 124.11, 127.6, 140.6, 145.4, 153.9, 160.8.

¹⁴⁰ Huazhao, A.; Sanjay, V.; Malhotra, B.; Luo, R .G.; *Physics and Chemistry of Liquids*, **41**, (2003), p. 487.

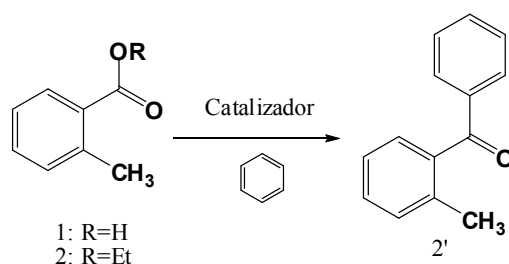
2.3. Síntesis de 2*H*-isoquinolin-3-onas

2.3.1. Preparación de acilfenilacetónitrilos (7), precursores de isoquinolonas

Para evaluar la efectividad catalítica de los catalizadores ácidos seleccionados se ensayaron una serie de reacciones de acilación de benceno para obtener 2-metilbenzofenona (**2'**), empleando ácido 2-metilbenzoico (**1**) o su éster 2-metilbenzoato de etilo (**2**) como agentes acilantes.

Para obtener 2-benzoilfenilacetónitrilo (**7a**) se usó el ácido 2-cianometilbenzoico (**5**).

2.3.2. Empleo del ácido 2-metilbenzoico (**1**) o 2-metilbenzoato de etilo (**2**) como agentes acilantes para la obtención de 2-metilbenzofenona.



Procedimiento general empleando catalizadores sólidos

En un tubo de reacción se colocó 1 mmol del sustrato (0.123 g para **1** o 0.151 g para **2**), 0.09 ml de benceno (1 mmol) y 2 ml de 1.2-dicloroetano como solvente. El catalizador fue agregado en diferentes proporciones. Se mantuvo la reacción con agitación magnética durante 5 horas controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel (desarrollada en tolueno) contrastando con un patrón de la cetona esperada (**2'**) disponible en nuestro Laboratorio. Todas las experiencias se llevaron a cabo a la temperatura de ebullición del solvente (80°C).

Luego se separa el catalizador del medio de reacción por decantación y filtración, concentrándose la mezcla resultante en evaporador rotativo seguida de secado a presión reducida (0.1 torr) hasta peso constante. El crudo de reacción se purifica por columna cromatográfica de sílica gel usando tolueno como solvente de elusión.

De las experiencias realizadas con estos sustratos y catalizadores, se encontró que el **P₂O₅/SiO₂** fue el único catalizador que convirtió al ácido 2-metilbenzoico (**1**) en la cetona correspondiente.

Empleando como catalizadores Amberlyst 15, zirconia sulfatada, HClO₄/SiO₂, ZnO, ZrO₂ se obtuvieron resultados negativos.

Uso de **P₂O₅/SiO₂** en la acilación de benceno con ácido 2-metilbenzoico (**1**)

Siguiendo el procedimiento general, luego de 5 h se aisló el producto como el crudo de reacción y se purificó por columna cromatográfica de sílica-gel usando tolueno como solvente de elusión. Se obtuvo un aceite incoloro cromatograficamente homogéneo que fue identificado por ¹H RMN como 2-metilbenzofenona (**2'**) (Rto: 33%).

Estudio de la conversión en función del tiempo empleando **P₂O₅/SiO₂** como catalizador

Siguiendo el procedimiento general se llevó a cabo una serie de experiencias para evaluar la conversión en función del tiempo de la reacción considerada, por CCD. Los reactivos utilizados fueron ácido 2-metilbenzoico (**1**), benceno y las variables estudiadas: temperatura, masa de catalizador y solvente de reacción.

Influencia de la relación catalizador/sustrato:

Estas experiencias fueron realizadas para determinar la influencia de la proporción de catalizador en la conversión de la reacción.

*Experiencia 1:

En esta reacción se mezcló 0.123 g (1 mmol) de ácido 2-metilbenzoico (**1**) y 0.09 ml (1 mmol) de benceno en 2 ml de 1,2-dicloroetano. Se llevó a reflujo y se le agregó 4 veces el peso de **P₂O₅/SiO₂**. El análisis por CCD luego de 5 horas de reacción mostró formación de la cetona (**2'**) y reactivo sin reaccionar. Luego del aislamiento y purificación se obtuvo un aceite cromatograficamente homogéneo identificado como 2-metilbenzofenona. Rendimiento: 32 %.

*Experiencia 2:

Se procedió de igual forma que en 1, utilizando 3 veces en peso de **P₂O₅/SiO₂**, con respecto al reactivo. Luego del aislamiento y purificación se obtuvo la 2-metilbenzofenona en un rendimiento del 33 %.

*Experiencia 3:

Se llevó a cabo la experiencia con 2 veces el peso de **P₂O₅/SiO₂**. Luego del aislamiento y purificación se obtuvo el producto (**2'**) en un rendimiento del 25 %.

*Experiencia 4:

De igual forma que en la experiencia 1, usando una relación 1:1 de **P₂O₅/SiO₂**, no se observó conversión.

Influencia de la temperatura

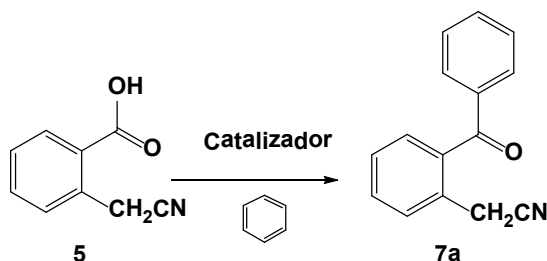
Se realizaron experiencias a menores temperaturas (25 °C, 45 °C y 60 °C) usando 1 mmol de cada reactivo y 3 veces el peso de **P₂O₅/SiO₂**. Los tiempos se extendieron hasta 12 h no observándose conversión por CCD. Luego del aislamiento se recuperó el material de partida.

Influencia del solvente

Se realizó una experiencia, usando 1 mmol de cada reactivo, **P₂O₅/SiO₂** en una relación 3:1 que fue la seleccionada de las experiencias anteriores, empleando ahora benceno como solvente. Se llevó a reflujo y luego de 5 h se aisló un producto que luego de su purificación fue identificado como 2-metilbenzofenona (**2'**). Rto.: 10%.

Empleando 2-metilbenzoato de etilo (**2**) y los catalizadores ensayados para el ácido 2-metilbenzoico (**1**) no se observó formación del producto luego de 10 h en reacciones con diferentes proporciones de catalizador a distintas temperaturas. Luego del aislamiento se recuperó el éster de partida (**2**).

2.3.3. Empleo del ácido 2-cianometilbenzoico (**5**) como agente acilante para la obtención de 2-benzoilfenilacetonitrilo (**7a**)



Procedimiento general empleando catalizadores sólidos

En un tubo de reacción se colocó 0.161 g (1 mmol) del sustrato (**5**), 0.09 ml (1 mmol) de benceno y 2 ml de 1,2-dicloroetano. El catalizador fue agregado en diferentes proporciones. Se mantuvo la reacción con agitación magnética durante el tiempo indicado controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel (usando tolueno como solvente de elución) contrastando con un patrón de la cetona **7a**. Todas las experiencias se realizaron a 80 °C.

Luego se separa el catalizador del medio de reacción por decantación y filtración. A la solución resultante se le evapora el solvente en evaporador rotativo seguido de secado a presión reducida (0.1 torr) hasta peso constante. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de sílica gel usando tolueno como solvente de elución.

En la siguiente tabla se visualizan los mejores resultados obtenidos de la actividad catalítica de los distintos catalizadores frente al ácido 2-cianometilbenzoico (**5**).

Evaluación de los distintos catalizadores sólidos para la acilación de benceno con el ácido 2-cianometilbenzoico (**5**).

Entrada	Catalizador	Relación Cat. /sust.	Tiempo ^{a)} (h)	Rto. 7 a (%)
1	Amberlyst 15	4:1	30	33
2	P₂O₅/SiO₂	3:1	5	35
3	ZrO₂	1:1	14	20
4	ZrO₂/SO₄⁼	1:1	3	66

a) Todos los experimentos se llevaron a cabo a 80°C. Utilizando 1 mmol del ácido **5**, 1 mmol de benceno y 2 ml del solvente indicado.

En la tabla se reflejan solo los mejores resultados para obtener 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**). A continuación se describirán algunas observaciones significativas de las distintas experiencias.

Amberlyst 15

Usando 4 veces el peso de catalizador se observó retención del reactivo **5** luego de 5 horas de reacción. Al efectuar lavados con solvente y concentrar los extractos reunidos, se obtuvo una masa de 10 mg por anulación de los sitios activos de la resina agitando la misma con solución de HNaCO₃ (5 %) (1.7 ml por meq. de resina)¹⁴¹ y extracción final sobre la misma con CH₂Cl₂ se recuperó el ácido **5** casi en su totalidad.

A mayor tiempo de reacción (30 h) se consiguió aislar un 33 % de la cetona **7a** esperada.

ZrO₂

Se ensayó con proporciones de 0.5:1, 1:1 y 3:1 catalizador/sustrato a 80°C. Usando una relación 3:1 se observó por CCD reactivo sin reaccionar y la formación de cetona **7a**. Luego de 14 h se filtró el catalizador obteniendo, una vez aislado y purificado el producto, al 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**) en un rendimiento del 20 %. Se repitió la reacción extendiendo el tiempo de reacción hasta a 24 h y controlando por CCD. Se observó por CCD reactivo **5** sin reaccionar y, luego de 14 h, se comenzó a observar la desaparición gradual de la

¹⁴¹ Aldrich ; *Hanbook of fine chemicals*, (2012-2014), p. 89.

cetona **7** y la aparición de una mancha muy polar de color amarillo. Luego del aislamiento y separación de la mezcla se recupera reactivo **5** sin reaccionar (Rto: 56 %) y un sólido amarillo de pf: 204-205°C. Este sólido mostró coincidencia por análisis de RMN con el producto de ciclización intramolecular de **7a**, 1-fenil-2*H*-isoquinolin-3-ona (**8a**). (Rto: 34 %).

De todas las experiencias realizadas con estos catalizadores se encontró una buena actividad cuando se usó $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^-$ con lo que se completaron estudios para este último.

Estudio de la conversión en función del tiempo empleando $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^-$ como catalizador

Se llevó a cabo una serie de experiencias por duplicado para evaluar la conversión en función del tiempo de la reacción considerada. Los reactivos utilizados fueron ácido 2-cianometilbenzoico (**5**), benceno y las variables estudiadas temperatura, cantidad de catalizador y solvente de reacción.

Influencia de la relación catalizador/sustrato:

Estas experiencias fueron realizadas por duplicado para determinar la influencia de la proporción de catalizador en la conversión de la reacción a las 3 h y extendiendo el tiempo de reacción hasta no observar cambios en la mezcla por CCD, lo que ocurrió luego de 5 h.

*Experiencia 1:

En esta reacción se mezcló 0.161 g (1 mmol) de ácido 2-cianometilbenzoico (**5**) y 0.09 ml (1 mmol) de benceno en 2 ml de 1,2-dicloroetano, se calentó a 80°C y se le agregó 2 veces en peso de $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^-$ con respecto al reactivo. El análisis por CCD a las 3 horas de reacción mostró cambios con respecto a los reactivos. Se aisló y se purificó el producto que fue identificado como 2-benzoilfenilacetnitrilo (**7a**) en un rendimiento del 64 %. En el segundo ensayo se observó luego de 3 horas la desaparición gradual de la cetona **7a** formada y la aparición de un nuevo compuesto, visualizada como una mancha de color amarillo de mayor polaridad. Luego del aislamiento y purificación a las 5 h de reacción se obtuvo un sólido de color amarillo de punto de fusión 204-205 °C. Este sólido, al igual que al emplear

ZrO₂ mostró coincidencia por análisis de RMN con el producto de ciclización intramolecular de **7a**, 1-Fenil-2*H*-isoquinoli-3-ona (**8a**). Rendimiento: 69 %.

*Experiencia 2:

Se procedió de igual forma que en 1, utilizando una relación 1:1 de **ZrO₂/SO₄²⁻** respecto al reactivo. Luego de 3 horas de reacción, se aisló y se purificó obteniéndose el 2-benzoilfenilacetonitrilo (**7a**) en un rendimiento del 66 %. Se repitió la reacción y se mantuvo 5 horas, obteniéndose luego del aislamiento 1-Fenil-2*H*-isoquinolin-3-ona (**8a**) con un rendimiento del 70 %.

*Experiencia 3:

Se llevó a cabo la experiencia con una relación 0.5:1 de **ZrO₂/SO₄²⁻**, luego de 3 horas de reacción, se aisló y purificó el producto **7a** en un rendimiento del 60 %. En una nueva experiencia se mantuvo un tiempo de 5 horas de reacción, luego del cual se procedió al aislamiento y purificación del producto **8a** obteniéndolo en un rendimiento del 68 %.

*Experiencia 4:

Se llevó a cabo la experiencia con una relación 0.25:1 de **ZrO₂/SO₄²⁻**, luego de 3 horas de reacción, no se observó por CCD la presencia de la cetona **7a**. Cumplidas las 5 horas de reacción, se recuperó el reactivo sin reaccionar (**5**).

Influencia de la temperatura

Se realizaron experiencias a menores temperaturas (25°C, 45°C y 60°C) usando 1 mmol de cada uno de los reactivos y 1 vez el peso de catalizador en tiempos de hasta 12 horas no observándose conversión.

Influencia del solvente

Se realizó una experiencia, usando 1mmol de cada reactivo, 1 vez el peso de **ZrO₂/SO₄²⁻**, empleando ahora benceno como solvente. Se calentó a reflujo y luego de 3 horas se aisló la cetona formada **7a**, en un 51 % de rendimiento luego de su purificación. En una nueva experiencia se mantuvo un tiempo de 5 horas de reacción, luego del cual se procedió al aislamiento y purificación del producto, con la formación de **8a** en un rendimiento del 56 %.

Procedimiento general empleando catalizadores líquidos

Se emplearon en estos ensayos **[EtPy]⁺[CF₃COO]⁻**, LI₁; **[TEBSA][HSO₄]** LI₂ y **TMBSA**, LI₃.

Previo a cada reacción, el líquido iónico se secó a presión reducida (0.1 torr) con agitación magnética sobre un baño a 80°C.

En un tubo de reacción se colocó una cantidad indicada de LI. Luego se agregaron 0.09 ml (1 mmol) de benceno, 0.161 g (1 mmol) de ácido 2-cianometilbenzoico (**5**) y se agitó magnéticamente a 80°C durante 24h. Finalizada la misma, se agregó agua y se extrajo con dietil éter (3 x 3ml). Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄ y se evaporó el solvente en evaporador rotativo. Los productos se purificaron por cromatografía de sílica gel con tolueno como solvente de elución.

A continuación se describen las distintas experiencias realizadas para cada LI variando su proporción. Variables como temperatura y tiempo se fijaron en 80°C y 24 h debido a que el empleo de otras condiciones no aportó resultados positivos.

Empleo de **[EtPy]⁺[CF₃COO]⁻**, LI₁

*Experiencia 1:

Se realizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, utilizando una relación de LI₁/sustrato de 3:1. Se obtuvo la cetona **7a** en un 63 % de rendimiento.

*Experiencia 2:

Con el mismo procedimiento que en la experiencia 1 y una relación de LI₁/sustrato de 2:1. El rendimiento final del producto obtenido (**7a**) luego del aislamiento y purificación fue del 64 %.

*Experiencia 3:

Con el mismo procedimiento que en la experiencia 1 usando una relación de 1:1 de LI₁, no observándose conversión.

Empleo de **[TEBSA][HSO4]** Li₂

*Experiencia 4:

Se llevó a cabo con el procedimiento general, en este caso se empleó una relación de Li₂/sustrato de 3:1. Luego de 24 h de reacción se obtuvo una vez purificada, la cetona **7a** con un 55 % de rendimiento.

*Experiencia 5:

Con el mismo procedimiento general, utilizando una relación de Li₂/sustrato de 2:1. El rendimiento del producto obtenido (**7a**) luego del aislamiento y purificación fue del 54 %.

*Experiencia 6

Operando con el mismo procedimiento y empleando una proporción de 1:1 de Li₂, se obtuvo el producto (**7a**) en un 55 % de rendimiento.

Empleo de **TMBSA** Li₃

*Experiencia 7

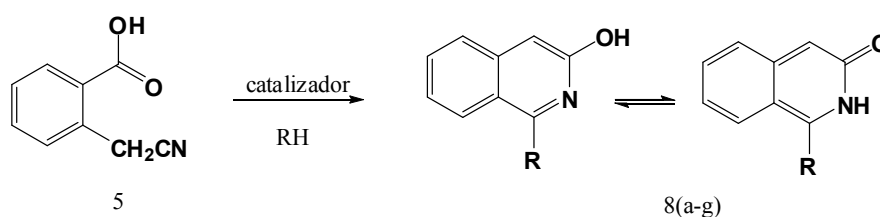
Se realizó siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente, utilizando una relación de 3:1 Li₃. El rendimiento del producto obtenido (**7a**) fue del 32 %.

*Experiencia 8

De igual manera que en experiencias anteriores, pero utilizando una relación de Li₃/sustrato de 2:1. El rendimiento de la cetona **7a** fue del 30 %.

*Experiencia 9

Se llevó a cabo de igual manera que en experiencias anteriores, empleando una relación 1:1 de Li₃. El rendimiento del producto **7a** obtenido fue del 26 %.

2.3.4. Síntesis one-pot de 2*H*-isoquinolin-3-onas (**8**)

Procedimiento general

En un balón de 10 ml se agitaron 0.161 g (1 mmol) de ácido 2-cianometilbenzoico (**5**), 1mmol de derivado bencénico correspondiente y 2 ml de 1,2-dicloroetano como solvente. Se calentó a 80°C y se agregó $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^-$ en una proporción de 1:1 observando la formación del producto por CCD. Finalizada la reacción, se dejó enfriar y se separó el catalizador por decantación. Las fases orgánicas reunidas se concentraron en un evaporador rotativo seguida de secado a presión reducida (0.1 torr) hasta peso constante. El crudo de reacción se purificó por columna cromatográfica de sílica gel usando una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (9:1) como solvente de elusión. Los productos previamente estudiados³², fueron identificados por comparación de espectros de ^1H RMN, ^{13}C RMN. Los nuevos productos fueron caracterizados, por espectroscopia de ^1H RMN, ^{13}C RMN y análisis elemental.

Derivado aromático	Tiempo (hs)	Producto 8	Rendimiento (%)
C_6H_6	5	8a	70
$\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_5$	5	8b	78
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	5	8c	75
ClC_6H_5	6	8d	52
<i>m</i> - $\text{BrCH}_3\text{C}_6\text{H}_4$	5	8e	10
$\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_5$	6	8f	5
1,3-(CH_3O) $_2\text{C}_6\text{H}_4$	6	8g	30

Todas las experiencias se llevaron a cabo a 80°C, empleando 1 mmol de ácido **5**, 1 mmol del deriv. aromático y 2 ml. de 1,2-dicloroetano como solvente.

Reusabilidad del catalizador en la síntesis de 1-Fenil-2H-isoquinolin-3-ona.

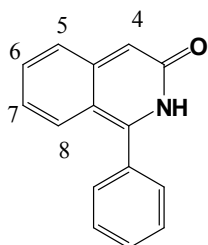
El catalizador aislado de la mezcla de reacción se recuperó por agregado de 2 ml de 1,2-dicloroetano manteniéndolo a 60°C con agitación magnética por 1 hora, luego del cual se decanta el sólido y se extrae el solvente. Este procedimiento se repitió 3 veces hasta no observar ningún producto luego de evaporar el solvente. Luego de esto se filtró el sólido y se secó a presión reducida (0.1 torr) hasta peso constante.

Este catalizador se somete a una nueva experiencia siguiendo el procedimiento general. Por cada ciclo de reacción, el catalizador se recupera con los lavados anteriormente descritos.

Ciclos	Rendimiento 7a
1	68
2	66
3	65
4	63
5	60

2.3.5. Caracterización de los productos sintetizados

1-Fenil-2H-isoquinolin-3-ona (8a)



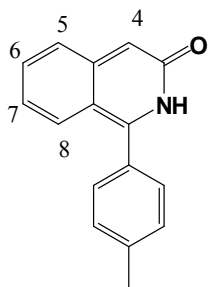
El crudo obtenido se purificó en una columna con 50 veces en peso en sílica gel, empleando como solvente una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) para dar un sólido amarillo que fue recristalizado desde etanol comercial. Pf. 204-205°C Rto.: 70 %

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 6.91(s, 1H, H-4); 7.16(ddd, 1H, H-7); 7.49(ddd, 1H, H-6'), 7.51-7.63 (m, 6H, H-5, H-2', H-5', H-6'), 7.79 (dd, 1H, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 103.1(C-4), 121.0 (C-9), 123.6 (C-7), 125.8 (C-8), 127.7 (C-5), 128.4(C-2', C-6'), 129.2(C-4'), 129.9 (C-3, C-5'), 130.7 (C-6), 136.3(C-1'), 142.0(C-10), 156.1(C-1), 160.0 (C-3).

1-(4-metilfenil)-2H-isoquinolin-3-ona (8b)

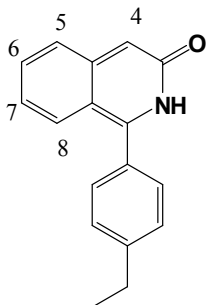


El crudo obtenido se purificó en una columna con 50 veces en peso en sílica gel, empleando como solvente una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) para dar un sólido amarillo que fue recristalizado desde etanol. Pf.:205-206°C Rto.:78 %

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 2.45 (s, 3H, Fenil- CH_3); 6.89 (s, 1H, H-4); 7.11(td, 1H, H-7'), 7.23-7.51 (m, 5H, H-6, H-2', H-3', H-5', H-6'), 7.55 (d, 1H J= 6.3, H-5), 7.77 (d, 1H, J= 9.6, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 21.4 (CH_3), 103.7 (C-4), 120.4 (C-9), 123.2 (C-7), 125.7 (C-8), 127.8(C-5), 129.9 (C-2', C-6'), 130.7 (C-6), 132.7 (C-1'), 139.2 (C-4'), 142.2 (C-10), 156.3 (C-1), 160.5 (C-3).

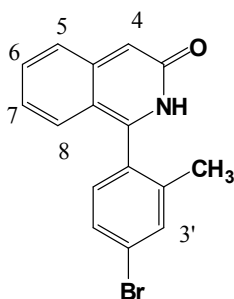
1-(4-etilfenil)-2H-isoquinolin-3-ona (8c)

El crudo obtenido de purificó en una columna con 50 veces en peso en silica gel, empleando como solvente una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) para dar un sólido naranja que fue recrystalizado desde etanol. Punto de fusión: 200–200.5°C. Rto.:75 %

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, DMSO): δ = 1.15 (t, J = 7.01 Hz, 3H, CH_2CH_3), 4.03 (q, J = 7.01 Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.57 (s, 1H, H-4), 7.28–7.41 (m, 4H), 7.61–7.79 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.52 Hz, 1H, H-5), 8.00–8.22(m, 2H).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 14.81, 55.58, 100.41, 122.77, 126.05, 127.44, 127.55, 127.90, 128.82, 131.38, 132.51, 133.05, 136.61, 143.07, 162.95. Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$: C, 81.90; H 6.06; N, 5.62. Medido: C, 81.78; H, 6, 15; N, 5.22.

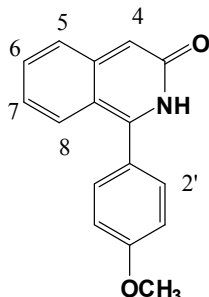
1-(4-bromo-2-metilfenil)-2H-isoquinolin-3-ona (8e)

El crudo obtenido de purificó en una columna con 50 veces en peso en silica gel, empleando como solvente de elución una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) para dar un sólido amarillo que fue recrystalizado de etanol. Punto de fusión: 244–246°C. Rto.:10 %

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.99 (s, 3H, CH_3), 6.67 (s, 1H, H-4), 7.22–7.30 (m, 2H), 7.37 (td, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.45–7.57 (m, 3H), 8.11 (dd, J = 7.81, 1.0 Hz, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 41.23, 100.51, 122.52, 127.70, 129.14, 131.05, 131.99, 132.56, 133.23, 134.31, 134.78, 136.90, 138.24, 140.87, 143.87, 163.66. Anal. Calcd $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrNO}$: C, 61.17; H, 3.85; Br, 15.43; N, 4.46. Medido: C, 61.22; H, 3.79; N, 4.38.

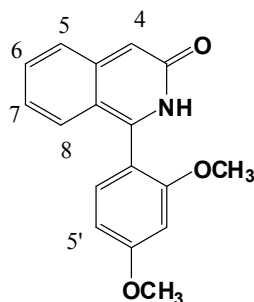
1-(4-metoxifenil)-2H-isoquinolin-3-ona (8f)

El crudo obtenido de purificó en una columna con 50 veces en peso en sílica gel, empleando como solvente de elución una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) para dar un sólido amarillo que fue recrystalizado de etanol. Punto de fusión: 229–230°C. Rto: 5 %

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.87 (s, 3H, OCH_3), 6.55 (s, 1H, H-4), 7.15 (m, 2H), 7.21–7.32 (m, 3H), 7.36–7.53 (m, 2H), 7.58 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 54.66, 101.39, 114.89, 120.40, 121.0, 123.3, 127.45, 128.04, 131.5, 132.13, 133.06, 143.51, 158.46, 162.57. Anal. Calcd. $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57. Medido: C, 76.36; H, 5.12; N, 5.45.

1-(2,4-dimetoxifenil)-2H-isoquinolin-3-ona (8g)

El crudo obtenido de purificó en una columna con 50 veces en peso en sílica gel, empleando como solvente de elución una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) para dar un sólido amarillo que fue recrystalizado de etanol. Punto de fusión: 190–191°C. Rto. : 30 %

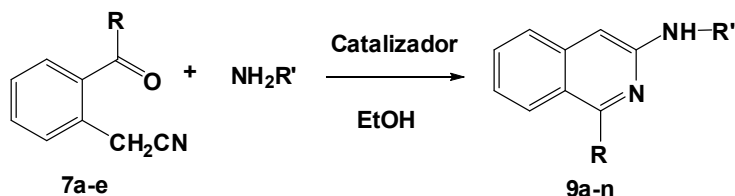
Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, DMSO): δ = 3.75 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 6.29 (s, 1H, H-4), 6.48–6.58 (m, 2H), 6.82 (s, 1H, NH), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H, H-7), 7.44–7.52 (m, 1H, H-6), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H-5), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H, H-8), 7.67 (d, J = 8.5 Hz, 1H, H-6')

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 55.74, 55.48, 100.19, 102.03, 105.47, 108.48, 118.43, 122.85, 123.77, 126.11, 128.47, 130.65, 132.60, 140.95, 157.06, 159.97, 161.63. Anal. Calcd $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_3$: C, 72.58; H, 5.37; N, 4.98. Medido: C, 72.35; H, 5.21; N, 4.87.

2.4. Síntesis de 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas

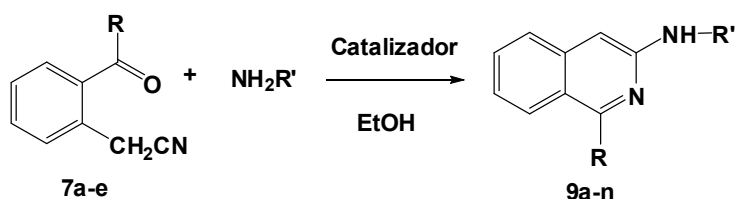
Estos compuestos fueron sintetizados a partir de 2-acilfenilacetoneitrilos con diferentes aminas primarias.



Optimización de las condiciones de reacción empleando anilina (R'=Fenilo) y $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ o $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ como catalizador.

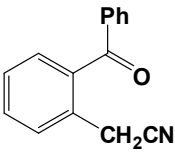
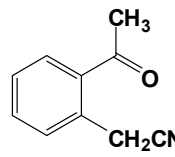
En un tubo de reacción previamente purgado con argón se colocaron 0.110 g (0.5 mmol) de 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**) y una solución de 0.09 ml (1 mmol) de anilina en 2 ml de etanol. A la mezcla se le agregó el catalizador soportado sobre sílica en distintas proporciones. Se agitó durante un tiempo indicado controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel desarrollada en una mezcla de hexano/ acetato de etilo contrastando frente a una muestra patrón de 1-fenil-3-metilaminoisoquinolina (**9a**) disponible en nuestro Laboratorio. Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró el catalizador y se lavó con solvente (2 x 2 ml). Al filtrado se le evaporó el solvente en evaporador rotativo y luego a presión reducida (0.1 torr) hasta peso constante. En todos los casos el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna sílica gel empleando mezclas de hexano/acetato de etilo (8:2).

Catalizador	Relación (Cat./sust)	Tiempo (días)	Rendimiento (%)
$\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$	1:1	5	43
	0.3:1	5	50
	0.1:1	7	-
$\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$	0.3:1	5	20
	0.2:1	5	23
	0.1:1	5	48

Procedimiento general empleando P₂O₅/SiO₂ o HClO₄/SiO₂

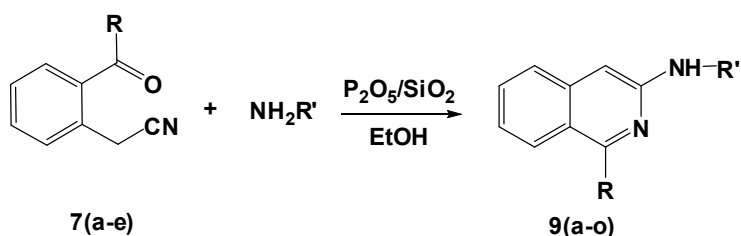
R= Ph ó Me

En un tubo de reacción previamente purgado con argón se colocaron 0.5 mmol de 2-acilfenilacetonitrilo (**7**) y una solución de amina en etanol (1 mmol en 2 ml). A la mezcla se le agregó una relación de 0.1:1 de catalizador P₂O₅ soportado sobre sílica o un 0.3:1 del catalizador HClO₄ soportado sobre sílica según sea el caso. Se agitó durante un tiempo indicado controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel desarrollada en una mezcla de hexano/ acetato de etilo contrastando en caso de ser posible frente a una muestra patrón del producto formado disponible en nuestro Laboratorio. Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró el catalizador y se lavó con solvente (2 x 2 ml). Al filtrado se le evaporó el solvente en evaporador rotativo hasta peso constante. En todos los casos el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna sílica gel empleando mezclas de hexano/acetato de etilo. Para el caso de compuestos previamente sintetizados³⁰, la pureza e identificación se realizó mediante medición de punto de fusión y por comparación con muestras patrón mediante espectroscopía de ¹H RMN. Los rendimientos obtenidos se reflejan en la siguiente tabla. Los nuevos productos fueron caracterizados por espectroscopía de ¹H RMN y ¹³C RMN.

Sustrato (7)	R'	Catalizador	Tiempo (horas)	9	Rto. (%)	Rto. CF ₃ COOH (%)
 (7a) R: Fenil	Metil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	120	9a	66	70
		HClO ₄ /SiO ₂			60	
	Butil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	120	9b	57	-
		HClO ₄ /SiO ₂			59	
	Fenil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	120	9c	48	76
		HClO ₄ /SiO ₂			50	
	<i>p</i> -Tolil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	168	9d	42	-
		HClO ₄ /SiO ₂			30	
 (7b) R:Metil	Metil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	36	9f	83	85
		HClO ₄ /SiO ₂			72	
	Butil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	48	9g	82	83
		HClO ₄ /SiO ₂			70	
	Fenil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	96	9h	65	-
		HClO ₄ /SiO ₂			59	
	<i>p</i> -Tolil	P ₂ O ₅ /SiO ₂	120	9i	58	-
		HClO ₄ /SiO ₂			56	

Todos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a reflujo de etanol (80°C) y solo a una temperatura menor (45°C) cuando se empleó sc. de metilamina 33% en etanol.

2.4.1. Síntesis de 3-aminoisoquinolinas empleando P₂O₅/SiO₂



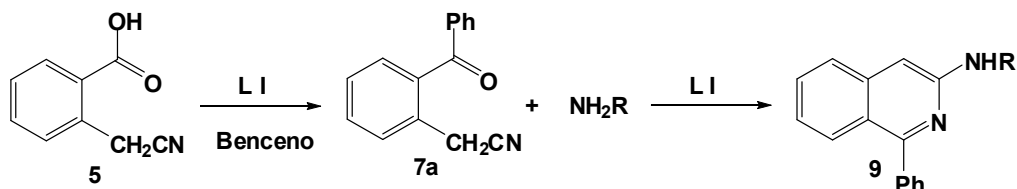
En un tubo de reacción previamente purgado con argón se colocaron 1 mmol de 2-acilfenilacetone nitrilo (**7**) y una solución de amina en etanol absoluto (2 mmol en 4 ml). A reflujo de la solución agitada se agregó una relación 0.1:1 de catalizador P₂O₅ soportado sobre sílica. Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se filtró el catalizador y se lavó con solvente (2 x 2 ml).

Al filtrado se le evaporó el solvente en evaporador rotativo hasta peso constante. En todos los casos el compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando mezclas de hexano/acetato de etilo de polaridad creciente. Los rendimientos se detallan en la siguiente Tabla.

R	R'	Tiempo (h)	9	Rto. (%) 9	Pf (°C) medido/Lit.¹¹
Fenil (7a)	Metil	120	9a	67	142-143/142-144
	<i>n</i> -Butil	120	9b	60	164-166
	Fenil	120	9c	48	88-90/89-90
	<i>p</i> -Tolil	168	9d	42	101-103
	<i>p</i> -Cl-fenil	120	9e	38	192-193
Metil (7b)	Metil	36	9f	83	80-81
	<i>n</i> -Butil	48	9g	80	123-124.5
	Fenil	96	9h	59	63-64
	<i>p</i> -Tolil	120	9i	58	88-89
Etil (7c)	Metil	48	9j	63	97-98/97-98
	<i>n</i> -Butil	29	9k	42	77-79
	<i>p</i> -Tolil	120	9l	53	42-43
Bencil (7d)	Metil	120	9m	63	117-118/115-117
	<i>p</i> -Cl-fenil	120	9n	30	152-155
Tolil (7e)	<i>n</i> -Butil	144	9o	10	174-176
	<i>p</i> -Tolil	168	9o	-	-

2.4.2. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetnitrilos con aminas primarias empleando catalizadores ácidos líquidos.

2.4.2.1. Síntesis de 3-aminoisoquinolinas empleando [TEBSA] [HSO₄].



Previo a cada reacción, el líquido iónico se secó a presión reducida (0.1 torr) con agitación magnética en un baño a 80°C.

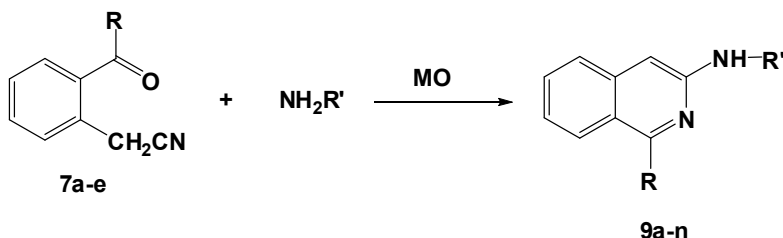
En un tubo de reacción se colocó 0.161 g de LI [TEBSA] [HSO₄]. Luego se agregaron 1 mmol de benceno (0.09 ml), 0.161 g (1 mmol) de ácido 2-cianometilbenzoico (5) y se agitó magnéticamente a 80°C durante 24 h. Finalizada la reacción se agregó dietil éter (3 ml) para disolver la cetona formada, se centrifugó formándose dos fases y se extrajo el LI con pipeta pasteur. A la fase orgánica resultante se evaporó el dietil éter y se agregó una solución de amina (2 mmol) en 2 ml de etanol absoluto. La mezcla se mantuvo con agitación magnética a 80°C durante el tiempo indicado para cada compuesto. El avance de reacción se controló por CCD. Finalizada la misma, se agregó agua (2 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 3 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre MgSO₄, se eliminó el solvente en evaporador rotativo y se secó a presión reducida (0.1 torr) hasta peso constante. Los productos se purificaron por cromatografía de sílica-gel con una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2).

La pureza se controló, para el caso de compuestos conocidos, por comparación con muestras patrón mediante espectroscopía de ¹H RMN.

NH ₂ R	Tiempo (h)	9	Rendimiento (%)
metil	120	9a	61
<i>n</i> -butil	120	9b	53
fenil	120	9c	44

2.4.3. Reacción de ciclocondensación de acilfenilacetoneitrilos con aminas primarias empleando irradiación de microondas.

Se describen las experiencias realizadas para obtener las 3-aminoisoquinolinas (**9**) 1-sustituidas a partir de 2 acilfenilacetoneitrilos (**7**) y aminas primarias utilizando irradiación microondas



2.4.3.1. Optimización de las condiciones de reacción usando un horno de microondas doméstico

En un tubo de reacción de vidrio provisto con un tapón de teflón se colocó una mezcla del 2-propanoilfenilacetoneitrilo (**7c**) (0.086 g, 0.5 mmol) y 0.107g (1 mmol) de *p*-toluidina. Se irradió en un horno de microondas doméstico a distintas potencias con y sin catalizador durante el tiempo indicado (15 minutos de irradiación con intervalos de 1 minuto), controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel desarrollada en una mezcla de hexano/ acetato de etilo contrastando frente a un patrón del producto formado disponible en nuestro Laboratorio. Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo un aceite de color marrón. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna sílica gel empleando mezclas de hexano/acetato de etilo.

P₂O₅/SiO₂	Potencia (%W)	Tiempo (minutos)	Rto. 91 (%)
0.1	30	60	14
0.1	30	90	15
0.1	50	60	20
0.1	50	90	28
0	50	60	30
0	50	90	33
0	50	120	42
0	50	180	42

En base a los resultados obtenidos se procedió a llevar a cabo ensayos utilizando diferentes sustratos y utilizando una amina alifática y otra aromática.

Procedimiento general

En un tubo de reacción de vidrio provisto con un tapón de teflón se colocó una mezcla del 2-acilfenilacetoneitrilo (**7**) (1 mmol) y 2 mmoles de amina. Se irradió a 50 % Watt de potencia durante el tiempo indicado controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel desarrollada en una mezcla de hexano/ acetato de etilo contrastando frente a un patrón del producto formado disponible en nuestro Laboratorio. Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y el compuesto crudo se aisló y se purificó por cromatografía en columna sílica gel empleando mezclas de hexano/acetato.

A continuación en las siguientes tablas se expresan los resultados obtenidos.

p-toluidina

Sustrato	R'	Producto	Tiempo (h)	Rto. (%)
7a	Fenil	9d	2	37
7b	Metil	9i	2	40
7c	Etil	9l	2	42
7e	Tolil	9o	4	6

n-butilamina

Sustrato	R	Producto	Tiempo (h)	Rto. (%)
7a	Fenil	9b	2	27
7b	Metil	9g	2	31
7c	Etil	9k	2	15
7e	Tolil	9n	4	15

Reusabilidad del material de partida

Experiencia 1

Debido a la selectividad de la reacción, que permite recuperar el sustrato con un buen grado de pureza, se realizó un ensayo con el sustrato recuperado de acuerdo a la descripción siguiente.

Se coloca 1 mmol de **7c** en un tubo de reacción y se irradió durante 2 horas de acuerdo al procedimiento general. Se obtiene el producto **9l** con un rendimiento del 42 % y se recuperan 0.56 mmoles del sustrato el cual fue utilizado un nuevo ciclo.

Siguiendo el procedimiento general obteniéndose un rendimiento 41 % del producto **9l** y recuperando 0.27 mmoles de la cetona **7c**.

2.4.3.2. Optimización de las condiciones de reacción usando un horno de microondas para síntesis.

En un vial de vidrio provisto con un tapón de teflón se colocó 0.127g (0.5mmoles) de 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**), 0.09 ml (1 mmol) de anilina y 2,5ml de etanol absoluto. Se agitó a 600 rpm y se irradió en un horno de microondas Anton Parr Monowave 300 a distintas temperaturas durante el tiempo indicado, controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada de sílica gel desarrollada en una mezcla de hexano/ acetato de etilo (7:3) contrastando frente a un patrón del producto formado disponible en nuestro Laboratorio. Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo una solución amarilla. Se evaporó el solvente en evaporador rotativo y finalmente a presión reducida (0.1 torr). El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna sílica gel empleando mezclas de hexano/acetato (7:3).

Experiencia a 90°C

Se irradió la solución en intervalos de 5, 10, 15, 20 y 30 min, sin observarse conversión. Durante la irradiación se observó que la potencia del equipo se mantuvo en un rango de 1-10 Watt y la presión dentro del sistema se mantuvo entre 1.4-2.3 mbares.

Experiencia a 120°C

Se irradió la solución en intervalos de 5, 10, 15 y 20 min, sin observarse conversión. Durante la irradiación se observó que la potencia del equipo se mantuvo en un rango de 7-13 Watt y la presión dentro del sistema se mantuvo entre 5-6.3 mbares.

Experiencia a 150°C

Se irradió la solución en intervalos de 5, 10,15, 20 y 30 min, sin observarse conversión. Durante la irradiación se observó que la potencia del equipo se mantuvo en un rango de 16-22 Watt y la presión dentro del sistema se mantuvo entre 10.4-11.3 mbares.

Experiencia a 180°C

Se irradió la solución en intervalos de 5, 10, 15 y 20 min., sin observarse conversión. A los 30 min. de irradiación la solución se torna amarilla y se comprueba mediante CCD la formación del producto esperado (**9d**). La potencia del equipo se mantuvo en un rango de 28-35 Watt y la presión dentro del sistema

se mantuvo entre 16-20.1 mbares. Se procedió al aislamiento y purificación del producto obtenido con un rendimiento del 27 % a los 30 minutos de irradiación.

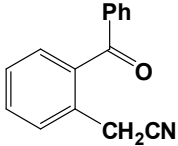
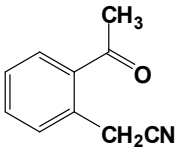
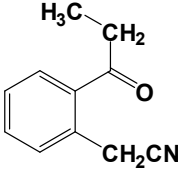
Visto el resultado, se llevaron a cabo a esta temperatura, ensayos a tiempos mayores de reacción aislando el producto formado luego de 40, 50 y 60 minutos respectivamente. El rendimiento de todos los ensayos fue similar. (Rto. 36 %)

Tiempo (min)	Rendimiento 9d (%)
30	27
40	36
50	36
60	35

En base a los resultados obtenidos se procedió a llevar a cabo ensayos utilizando diferentes sustratos y distintas aminas.

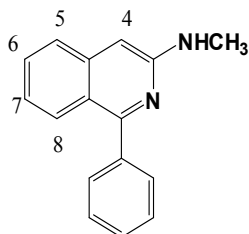
Procedimiento general

En un vial de vidrio provisto con un tapón de teflón se colocó 1 mmol de 2-acilfenilacetoneitrilo (**7**) y 2 mmoles de amina en 2.5ml de etanol absoluto. Se irradió en un horno de microondas Anton Parr monomodo 300 a 180°C durante 40 min. controlando la formación de productos a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel desarrollada en una mezcla de hexano/ acetato de etilo contrastando frente a un patrón del producto formado disponible en nuestro Laboratorio. Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se obtuvo una solución amarilla. Se evaporó el solvente en evaporador rotativo y finalmente a presión reducida (0.1 torr). El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna sílica gel empleando mezclas de hexano/acetato de polaridad creciente.

Sustrato R	Amina R'	9	Rto. 9 (%)
 <p>(7a)</p>	Metil	9a	51
	<i>n</i> -Butil	9b	42
	Fenil	9c	36
	<i>p</i> -Tolil	9d	36
	<i>p</i> -Cl-fenil	9e	30
 <p>(7b)</p>	<i>n</i> -Butil	9g	56
 <p>(7c)</p>	<i>n</i> -Butil	9k	42

2.5. Caracterización de los productos sintetizados.

1-Fenil-N-metilisoquinolin-3-amino (9a)

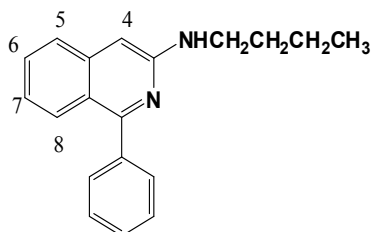


El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 142-143°C, Pf.Lit.: 142-144°C.

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ =2.88 (d, 3H, J = 5.1, NH- CH_3); 5.01 (brs, 1H, NH); 6.48 (s, 1H, H-4); 7.10 (ddd, 1H, J 7-8= 8.3, J 7-6= 7.08, J 7-5= 0.98, H-7); 7.41-7.53 (m, 4H, H-6, H-2', H-4', H-6'); 7.59-7.66 (m, 3H, H-5, H-3', H-5'); 7.81 (dd, 1H, J 8-7= 8.3, J 8-6= 0.7, H-8).

N-(n-Butil)-1-fenilisoquinolin-3-amino (9b)



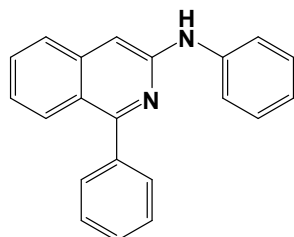
El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (7:3) como solvente de elución. El sólido obtenido de color naranja, mostró sensibilidad a la luz. Pf: 164-166°C.

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ =0.95 (t, 3H, J = 7.3 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.36-1.46 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.58-1.65 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2.99 (s, 3H, CH_3), 3.01 (t, 2H, J = 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.15 (s, 1H, H-4), 6.78 (1H, NH), 7.24 (td, 1H, J = 7.3 Hz, 7.2, 0.9, H-7), 7.39-7.48 (m, 3H, H-6, Ph), 7.51-7.72 (m, 4H), 7.78 (d, 1H, J = 7.1 Hz, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): δ =13.01 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.89 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.47 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 32.11 (NH CH_3), 41.54 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 92.91, 120.99, 122.40, 123.38, 126.01, 126.78, 129.13, 130.27, 132.88, 139.49, 154.30, 161.57. Anal. calcd. $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_2$: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14; Medido: C, 82.63; H, 7.21; N, 10.13.

N-Fenil-1-fenilisoquinolin-3-amino (9c)

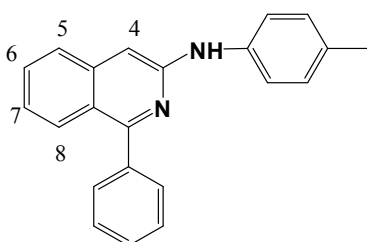


El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 88-90°C. Pf. Lit.: 89-90°C.

Datos espectroscópicos:

¹H-RMN (200 MHz, CDCl₃): δ= 6.70 (s, 1H, H-4); 6.09-7.44 (m, 12 H, H-7, NH, H-fenilo); 7.49 (d, 1H, J 6-5= 8.1, H-6); 7.59 (d, 1H, J 6-5= 8.1, H-5); 7.78 (dd, 1H, J 8-7= 8.5, J 8-6= 0.7, H-8).

1-Fenil-N-(4-Metilfenil)- isoquinolin-3-amino (9d)



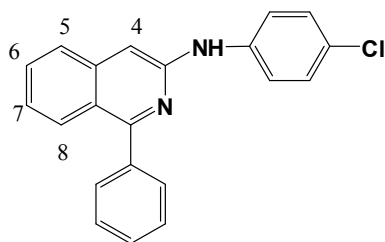
El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (7:3). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 101-103°C.

Datos espectroscópicos:

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ= 2.61 (s, 3H, CH₃), 7.20 (ddd, J = 8.5, 5.9, 2.3 Hz, 1H, H-4), 7.41 – 7.30 (m, 2H, H-7, H-4), 7.55 – 7.44 (m, 6H, H-fenilo), 7.69 – 7.59 (m, 1H, H-6), 7.79 – 7.71 (m, 3H, H-fenilo, H-5), 8.08 (dd, J = 8.4, 1H, H-8).

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃): δ=171.01, 161.24, 151.54, 150.22, 148.97, 146.80, 140.58, 140.18, 139.84, 139.47, 138.23, 136.14, 133.90, 132.96, 132.84, 130.21, 108.79, 31.81. Anal. calcd. C₂₂H₁₈N₂ C, 85.13; H, 5.85; N, 9.03; Medido: C, 84.99; H, 5.80; N, 9.10.

***N*-(4-Clorofenil)-1-fenilisoquinolin-3-amino (9e).**



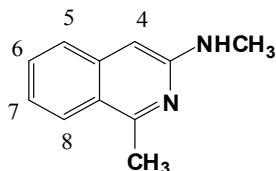
El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2) como solvente de elución. El sólido obtenido de color amarillo oscuro, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 192-193°C.

Datos espectroscópicos:

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ=6.88 (s, 1H, H-4), 7.11 (ddd, 1H, J= 7.1, 8.2, 0.9 Hz, H-7), 7.15-7.25 (m, 4H), 7.30-7.48 (m, 4H), 7.57-7.70 (m, 3H), 7.77 (dd, 1H, J= 8.2, 0.9 Hz, H-8).

¹³C RMN (62.9 MHz, CDCl₃): δ=97.6, 119.8, 123.0, 123.5, 123.8, 124.22, 127.15, 128.32, 129.36, 129.87, 130.77, 130.80, 131.99, 138.16, 140.11, 151.22, 160.99. Anal. calcd. C₂₁H₁₅ClN₂: C, 76.24; H, 4.57; Cl, 10.72; N, 8.47; Medido: C, 76.54; H, 4.50; Cl, 10.54 N, 8.32.

***N*, 1-Dimetilisoquinolin-3-amino (9f).**

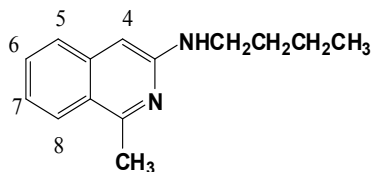


El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (7:3) como solvente de elución. El sólido obtenido de color verde, mostró sensibilidad a la luz. Pf: 80-81°C.

Datos espectroscópicos :

¹H RMN (200 MHz, CDCl₃): δ=2.71 (s, 3H, CH₃), 2.81 (s, 3H, NHCH₃), 4.59 (s, 1H, NH), 6.27 (s, 1H, H-4), 7.11 (ddd, 1H, J=8.2, 6.9, 1.5 Hz, H-7), 7.32-7.42 (m, 1H, H-6), 7.47 (d, 1H, J=8.1 Hz, H-5), 7.82 (d, 1H, J= 8.2 Hz, H-8)

¹³C RMN (62.9 MHz): δ 21.79(CH₃), 29.68 (NHCH₃), 93.48 (C-4), 122.25(C-7), 122.45(C-9), 125.80(C-5), 126.08(C-8), 130.19(C-6), 139.60(C-10), 155.61(C-3), 158.38 (C-1). Anal. calcd. C₁₁H₁₂N₂: C, 76.71; H, 7.02; N, 16.27; Medido: C, 76.39; H, 7.43; N, 16.15.

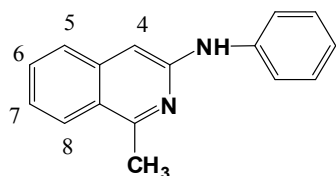
N-(n-Butil)-1-metilisoquinolin-3-amino (9g).

El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz Pf: 123-124.5°C.

Datos espectroscópicos

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ =0.91 (t, 3H, J = 7.1 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.32-1.49 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.53-1.70 (dt, 2H, J = 13.0, 7.8, Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3.01 (s, 3H, CH_3), 3.12 (t, 2H, J = 8.4 Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4.49 (NHCH₃), 6.26 (s, 1H, H-4), 7.13-7.04 (m, 1H, H-7), 7.29-7.40 (m, 1H, H-6), 7.45 (d, 1H, J =8.1 Hz, H-5) 7.84 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H, H-8),

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ =12.85 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 19.30($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 28.41 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 31.61 (NHCH₃), 41.71($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 92.91, 121.43, 122.78, 124.87, 125.46, 129.30, 139.46, 154.79, 162.66. Anal. calcd.: $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C, 78.46; H, 8.47; N, 13.07; Medido: C, 78.35; H, 8.52; N, 13.11.

N-fenil-1-Metil- isoquinolin-3-amino (9h).

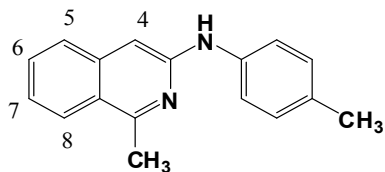
El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2) como solvente de elución. El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf: 63-64°C.

Datos espectroscópicos

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ =2.86 (s, 3H, CH_3), 6.63(s, 1H, NH), 6.97-7.07(m, 1H, H-4'), 7.07 (s, 1H, H-4), 7.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.22-7.40 (m, 5H), 7.44-7.57 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H, J =8.4, 0.9 Hz, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 22.29, 97.75, 119.98, 122.58, 123.51, 123.62, 125.97, 126.17, 129.63, 130.40, 139.03, 141.36, 150.71, 158.89. Anal. calcd.: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$: C, 82.02; H, 6.02; N, 11.96; Medido: C, 82.15; H, 6.09; N, 11.77.

1-Metil-N-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (9i).



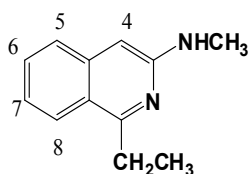
El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz Pf: 88-89 °C

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz , CDCl_3): δ =2.29(s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$) 2.85, (s, 3H, CH_3), 6.56 (s, 1H, NH), 6.97 (s, 1H, H-4), 7.11-7.29 (m, 5H), 7.41-7.53 (m, 2H), 7.92 (dd, 1H, $J=8.4$, 0.8 Hz, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ =20.98, 22.06, 97.00, 120.71, 123.11, 126.00, 130.24, 130.39, 132.41, 139.46, 138.56, 151.41, 158.82. Anal. calcd.: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$: C, 82.22; H, 6.49; N, 11.28; Medido: C, 82.22; H, 6.36; N, 11.54.

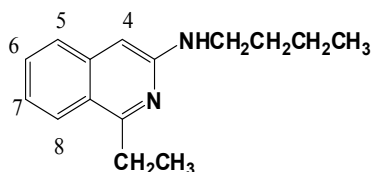
1-Etil-N-Metilisoquinolin-3-amino (9j)



El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 97-98°C. Pf. Lit.: 97-98°C.

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz , CDCl_3): δ = 1.48(t, 3H, $J= 7.6$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 3.28 (q, 2H, $J= 7.6$, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 6.32 (s, 1H, H-4); 7.21 (ddd, 1H, $J_{7-6}= 7.1$, $J_{7-8}= 7.9$, $J_{7-5}= 1.0$, H-7); 7.41 (ddd, 1H, $J_{6-5}= 8.0$, $J_{6-7}= 7.1$, $J_{6-8}=0.9$, H-6); 7.65 (d, 1H, $J_{5-6}= 8.0$, H-5), 8.01 (d, 1H, $J_{7-8}= 7.9$, H-8).

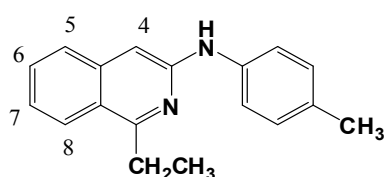
N-(n-Butil)-1-Etilisoquinolin-3-amino (9k)

El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 77-79°C.

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 0.89 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.30 (t, J = 7.6 Hz, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.49 – 1.36 (m, 2H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 1.70 – 1.53 (m, J = 2.0 Hz, 2H $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 3.07 (dd, J = 12.2, 4.6 Hz, 2H, CH_2CH_3), 3.14 (t, J = 7.0 Hz, 2H, $\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.26 (s, 1H, H-4), 7.15 – 7.01 (m, 1H, H-7), 7.50 – 7.29 (m, 2H, H-5, H-6), 7.84 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz): δ = 163.08, 154.79, 139.99, 130.02, 125.87, 125.71, 122.18, 121.43, 93.93, 43.01, 31.62, 28.41, 20.57, 14.12, 14.02. Anal. calcd.: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{N}_2$: C, 78.90; H, 8.83; N, 12.27; Medido: C, 82.22; H, 6.36; N, 11.54.

1-Etil-N-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (9l)

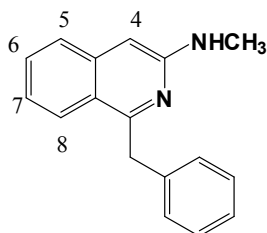
El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (8:2) como solvente de elución. El sólido obtenido de color rojo, mostró sensibilidad a la luz Pf: 42-43 °C.

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ = 1.35 (t, 3H, J = 7.6 Hz, CH_3CH_2), 2.27 (s, 3 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.15 (q, 2H, J = 7.6 Hz, CH_3CH_2), 6.49 (s, 1H, NH), 6.90 (s, 1H, H-4), 7.04 – 7.22 (m, 5H), 7.29 – 7.49 (m, 2H), 7.90 (dd, 1H, J = 8.4, 0.9 Hz, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): δ = 13.86, 21.05, 28.33, 97.11, 120.77, 122.41, 123.34, 125.57, 126.27, 130.13, 130.20, 132.43, 138.65, 139.49, 151.40, 163.35. Anal. calcd.: $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2$: C, 82.41; H, 6.92; N, 10.68; Medido: C, 82.36; H, 6.97; N, 10.65.

1-Bencil-N-metilisoquinolin-3-amino (9l)

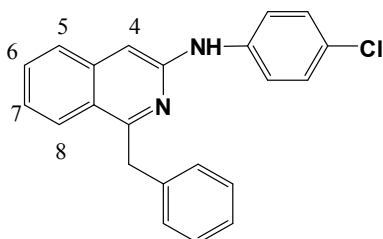


El producto crudo fue purificado por columna empleando como solvente de desarrollo una mezcla de hexano/acetato de etilo (9:1). El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 117-118°C. Pf. Lit.: 115-117°C.

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ =2.92 (d, 3H, J = 5.3, NH-CH₃); 4.49 (s, 2H, CH₂Ph); 4.73 (brs, 1H, NH); 6.38 (s, 1H, H-4); 7.06-7.39 (m, 6H, H-7, CH₂Ph); 7.40-7.43 (m, 1H, H-6); 7.54 (d, 1H, J_{7-8} = 8.5, H-5); 7.90 (dd, 1H, J_{7-8} = 8.5, J_{6-8} = 0.7, H-8)

1-Bencil-N-(4-clorofenil)isoquinolin-3-amino (9m)



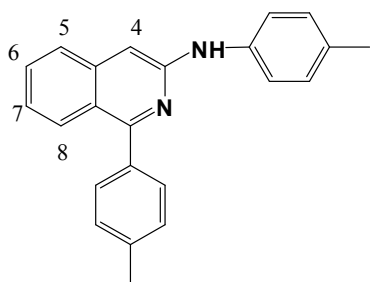
El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (7:3) como solvente de elución. El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 152-155 °C.

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3): δ =4.48 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 6.61 (s, 1H, H-4), 6.91 (s, 1H, NH), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.07-7.25 (m, 6H), 7.30-7.52 (m, 3H), 7.84 (dd, 1H, J = 7.6, 1.1 Hz), 7.92 (d, 1H, J =8.2 Hz, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): δ =41.52, 99.14, 116.45, 120.78, 121.05, 121.73, 124.18, 126.05, 128.47, 129.06, 129.33, 130.46, 130.83, 132.09, 139.93, 139.60, 150.34, 160.17. Anal. calcd. C₂₂H₁₇ClN₂: C, 76.63; H, 4.97; Cl, 10.28; N, 8.12; Medido: C, 76.64; H, 4.93; Cl, 10.09 N, 8.32.

***N*-(4-Metilfenil)-1-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (9o).**



El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de hexano/acetato de etilo (7:3) como solvente de elución. El sólido obtenido de color amarillo, mostró sensibilidad a la luz. Pf.: 120-122 °C.

^1H NMR (200 MHz, acetona) δ =2.74 (s, 3H, CH₃), 2.89 (s, 3H, CH₃), 7.59 (m, J = 6.0, 4.7 Hz, 3H, H-fenilo,H-4), 7.72 – 7.62 (m, 1H, H-7), 8.16 – 7.79 (m, 11H, H-fenilos), 8.37 (dd, J = 8.5, 0.9 Hz, 1H, H-8), 8.47 (s, 1H, NH).

^{13}C RMN (62.9 MHz, acetona): 170.05, 162.42, 150.58, 150.03, 148.71, 147.48, 140.97, 140.39, 139.94, 139.27, 137.75, 136.25, 133.61, 132.26, 129.83, 109.02, 30.99, 30.44. Anal. calcd. C₂₃H₂₀N₂: C, 85.15; H, 6.21; N, 8.63; Medido: C, 82.57; H, 7.29; N, 10.14.

2.6. Reactividad del *N*-exocíclico frente a reactivos acilantes y alquilantes.

2.6.1. Reacciones con cloruro de cloroacetilo

Procedimiento general

En un tubo de reacción previamente purgado con argón se colocó una solución de 3-aminoisoquinolina (**9**) (0.5 mmoles) en 3 ml de dioxano anhidro. Luego se agregó 0.04 ml (0.5 mmoles) de cloruro de cloroacetilo y se llevó a reflujo durante 5 horas. Se controló la desaparición de reactivo a través de cromatografía en capa delgada (CCD) de sílica gel desarrollada en una mezcla de hexano/ acetato de etilo (8:2). Finalizada la reacción se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se eliminó el solvente en evaporador rotativo obteniéndose un aceite que se trató con 0.5 ml de una solución de NaOH 1M. Sobre la fase obtenida se realizaron extracciones con diclorometano (3 x 1 ml). Los extractos orgánicos reunidos se lavaron con agua (2 x 2 ml). Finalmente se secó la fase orgánica con Na₂SO₄, se evaporó el solvente y se llevó a peso constante a presión reducida. Se purificó el producto por cromatografía en columna sílica gel empleando mezclas de diclorometano/metanol (9:1) con posterior recristalización.

Empleando 1-Metil-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**)

Luego del aislamiento y purificación por columna cromatográfica desarrollada en diclorometano/metanol (9:1) se obtuvo un sólido amarillo que fue recristalizado desde isopropanol, Pf.: 146-148°C. El mismo fue caracterizado por ¹H RMN, ¹³C RMN y análisis elemental como 2-cloro-*N*-(1-metilisoquinolin-3-il)-*N-p*-tolilacetamida (**10 i**). Rendimiento: 40 %.

Empleando 1-(4-metilfenil)-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9o**)

Luego del aislamiento y purificación por columna cromatográfica desarrollada en diclorometano/metanol (8:1) se obtuvo un sólido amarillo que fue recristalizado desde isopropanol, Pf.: 223-224°C. El mismo fue caracterizado por ¹H RMN, ¹³C RMN y análisis elemental como 2-cloro-*N-p*-tolil-*N*-(1-*p*-tolilisoquinolin-3-il)acetamida (**10o**). Rendimiento: 45 %

Empleando *N*-fenil-1-metilisoquinolin-3-amino (**9h**)

Se observó por CCD luego de 5 h de reacción la formación de un producto de coloración amarillo intenso de mayor polaridad. Luego del aislamiento se obtuvo un sólido de color amarillo que presentó un punto de fusión 62-64°C. Luego de analizar el mismo este resultó ser el sustrato de partida (**9h**). Se recuperó un 90 % del reactivo.

Experiencia 1

Se repitió la reacción empleando **9h** disuelto en dioxano con el agregado de piridina (1 mmol/mmol de sustrato). Luego de 8 h de reacción no se observó ningún producto de reacción. Se aisló la misma recuperándose la aminoisoquinolina (**9h**) de partida.

Empleando *N*,1-dimetilisoquinolin-3-amino (**9f**)

Luego de 3 h de reacción se observó por CCD una mezcla con varios productos que no pudieron ser analizados. Realizando las reacciones a menores temperaturas se obtuvieron los mismos resultados.

Empleando *N*-(*n*-butil)-1-metilisoquinolin-3-amino (**9g**)

Igual que en el caso anterior, luego de 3 horas de reacción se observó por CCD una mezcla de varios productos que no pudieron ser aislados.

2.6.2. Reacciones con 1,2-dibromoetano

Procedimiento general

En un balón de 10 ml se prepara una solución de 0.5 mmol de 3-aminoisoquinolinas en 3 ml de DMF anhidra y se agrega 0.207 g de CO₃K₂ seco. Se llevó a reflujo (105°C) y se agregó 0.08 ml (1 mmol) de 1,2-dibromoetano. Luego de 12 horas, se enfría la mezcla de reacción y se diluye con acetato de etilo (3 ml). La fase orgánica se lava con agua (2 x 3 ml) y se seca con Na₂SO₄.

El producto aislado fue purificado por cromatografía en columna de sílica gel empleando una mezcla 9:1 de diclorometano/metanol y recristalizado.

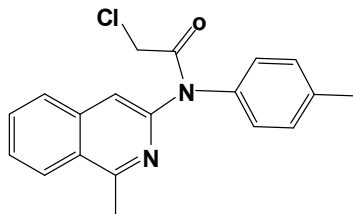
Empleando 1-Metil-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**)

Luego de la purificación en columna, se obtuvo un sólido amarillo que fue recristalizado desde isopropanol. El mismo fue caracterizado por ¹H RMN, ¹³C RMN y análisis elemental como 5- metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirroló [2,3-*c*]isoquinolina (**11i**). Rendimiento: 38 %.

Empleando *N*,1-dimetilisoquinolin-3-amino (**9f**) y *N*-fenil-1-metilisoquinolin-3-amino (**9h**) en ningún caso se obtuvo el producto de alquilación esperado recuperándose las 3-aminoisoquinolinas (**9f** y **9h**) de partida.

2.7. Caracterización de los productos sintetizados

2-cloro-N-(1-metilisoquinolin-3-il)-N-p-tolilacetamida (10 i)



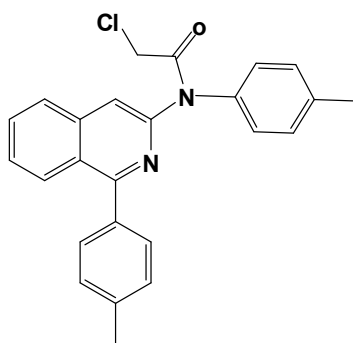
El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) como solvente de elución. El producto se obtuvo como un sólido de color amarillo. Pf.: 146-148 °C. Rto.:40 %

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) 7.94 (dd, $J = 8.6, 0.8$ Hz, 1H, H-8), 7.62 – 7.56 (m, 1H, H-6), 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-5), 7.36 – 7.31 (m, 1H, H-7), 7.28 (dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 2H, H-fenilo), 7.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, H-fenilo), 7.11 (s, 1H, H-4), 4.16 (s, 2H, CH_2), 3.01 (s, 3H, CH_3), 2.38 (s, 3H, CH_3).

^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): 18.04, 20.86, 43.04, 99.31, 121.18, 122.04, 124.65, 126.08, 126.15, 130.18, 133.07, 134.03, 136.53, 140.70, 155.40, 158.69, 173.54

Anal.Calc.: C, 70.26; H, 5.28; Cl, 10.92; N, 8.62. Medido: C, 70.01; H, 5.36; Cl, 10.67; N, 8.46.

2-cloro-N-p-tolil-N-(1-p-tolilisoquinolin-3-il)acetamida (10 o)



El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) como solvente de elución. Se obtuvo un sólido de color amarillo. Pf.: 223-224°C. Rto.:45 %

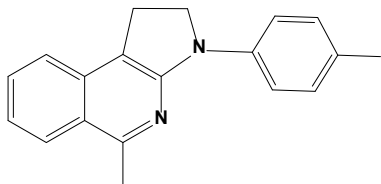
Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, DMSO) δ =2.42 (s, 3H, CH_3), 2.47 (s, 3H, CH_3), 4.56 (s, 2H, CH_2), 7.38 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-fenilo), 7.54 – 7.47 (m, 7H, H-6, H-fenilo), 7.65 (s, 1H, H-4), 7.72 – 7.69 (m, 1H, H-7), 7.88 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, H-8), 8.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz, DMSO): 21.29, 21.01, 100.67, 123.20, 126.57, 127.23, 127.39, 128.17, 128.66, 129.35, 129.41, 130.55, 130.63, 131.21, 131.47, 134.76, 134.91, 136.53, 138.15, 138.98, 138.95, 141.54, 160.37, 173.12.

Anal. Calc.: C, 74.90; H, 5.28; Cl, 8.84; N, 6.99; O, 3.99. Medido: C, 74.57; H, 4.96; Cl, 8.65; N, 7.13.

5- metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]isoquinolina (11i)



El producto crudo fue purificado por columna empleando una mezcla de diclorometano/metanol (9:1) como solvente de elución. El sólido obtenido de color amarillo. Pf.: 120-122°C. Rto.: 38 %

Datos espectroscópicos:

^1H RMN (200 MHz, CDCl_3) δ =136-1.22 (m, 4H, CH_2CH_2), 2.37 (s, 3H, CH_3), 2.90 (s, 3H, CH_3), 7.05 (brs, 1H, NH), 7.18 (dd, J = 8.6, 0.5 Hz, 1H), 7.38 – 7.33 (m, 2H), 7.57 – 7.52 (m, 2H), 7.65 (ddd, J = 8.5, 6.8, 1.2 Hz, 1H), 8.01 – 7.96 (m, 2H, H-5, H-8).

^{13}C RMN (62.9 MHz, CDCl_3): δ =20.68, 97.67, 119.69, 123.62, 123.95, 124.78, 126.13, 129.23, 131.10, 131.54, 136.7, 138.19, 147.04, 156.97. Anal. Calc.: C, 83.18; H, 6.61; N, 10.21. Medido: C, 82.95; H, 6.34; N, 10.19.

3.Discusión de resultados

En este trabajo de tesis se ha estudiado la síntesis de compuestos heterocíclicos derivados de isoquinolinas, empleando catalizadores heterogéneos e irradiación de microondas como metodologías que minimicen la contaminación ambiental.

3.1. 2-Acilfenilacetoneitrilos (7)

Estos compuestos son utilizados como sustratos en reacciones de ciclización intramolecular. La preparación de los sustratos (7) fue llevada a cabo por primera vez en el laboratorio por 2 vías diferentes siguiendo la secuencia de reacciones descrita en el **Figura 3.1.**³¹

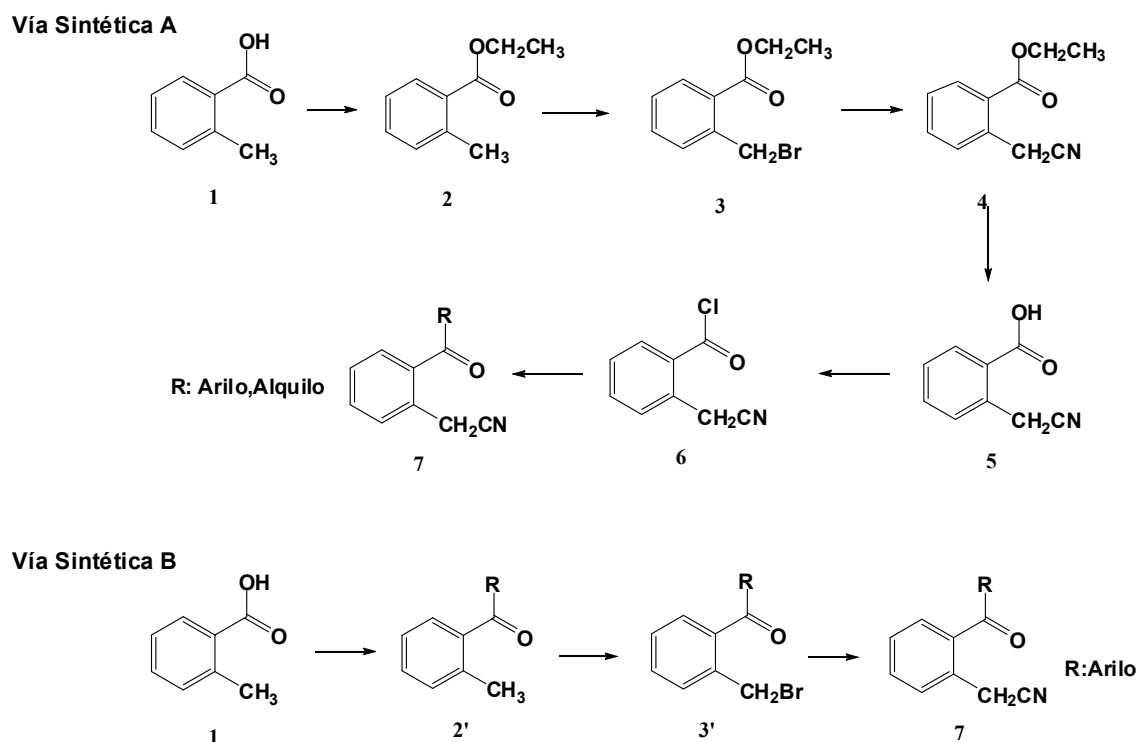


Fig. 3.1. Pasos sintéticos para la obtención de acilfenilacetoneitrilos (7) descritos por las vías A y B

En la vía A se describe la protección del grupo ácido por esterificación del ácido 2-metilbenzoico (1) para dar el 2-metilbenzoato de etilo (2), el cual sufre bromación del sustituyente metilo (bromación alílica) con NBS/ CCl_4 para obtener

el 2-bromometilbenzoato de etilo (**3**). Debido a que el producto bromado presenta descomposición durante el proceso de purificación, se trabajó sobre el producto aislado sin purificar sometiéndolo a cianuración con KCN en etanol absoluto para dar el 2-cianometilbenzoato de etilo (**4**). Se desprotege el ester mediante hidrólisis alcalina en condiciones controladas para dar el ácido 2-cianometilbenzoico (**5**). Finalmente se suceden 2 etapas de reacción: la conversión del ácido en el cloruro de 2-cianometilbenzoilo (**6**) y su posterior reacción con reactivos de Grignard (para R= alquilo y arilo) empleando CuI en THF a -5°C. obteniéndose los respectivos 2-acilfenilacetonitrilos (**7**) con buenos rendimientos²⁷.

La vía sintética (B) para la obtención de estos acilfenilacetonitrilos (**7**) (R= arilo) se llevó a cabo a través de acilación de Friedel Crafts de derivados aromáticos empleando AlCl₃ como catalizador para dar 2-metilbenzofenona (**2'**). Este última fue transformada en el sustrato (**7**) por posterior bromación/cianuración del metilo. Este método posee como ventaja el menor número de etapas de reacción pero como desventaja se obtienen rendimientos bajos debido a la descomposición del bromometilderivado que por liberación de HBr genera 1-fenil-isobenzofurano¹⁴². Además la síntesis esta restringida a anillos sustituidos, por la formación de isómeros en la reacción³¹.

De los 2 métodos descritos, se observa que uno de los pasos claves está dirigido hacia la obtención de cetonas que poseen un anillo aromático 2-sustituido y otro R que podía ser alquilo o arilo para la vía (A) y un R aromático para la vía (B).

Esto motivó la búsqueda de una optimización de la vía de síntesis mediante el empleo de catalizadores heterogéneos, que en otros procesos similares han demostrado ventajas entre las que se pueden citar, una mayor selectividad dada en una menor formación de isómeros además de menores tiempos de reacción y fácil aislamiento.

¹⁴² Faragher, R.; Gilchrist, T.L.; *J.Chem. Soc. Perkin I*, (1976), p. 136

Con este requerimiento y en base a antecedentes previos en nuestro laboratorio, relacionados con la obtención de cetonas aromáticas por acilación de Friedel Crafts de derivados aromáticos empleando ácidos benzoicos¹⁴³, se planteó estudiar la síntesis de 2-acilfenilacetoniros (**7**) para R: arilo mediante acilación de Friedel Craft de ácidos benzoicos *orto*-sustituídos empleando catalizadores heterogéneos. Con fines comparativos se estudió también la reacción empleando derivados de ácidos carboxílicos.

3.1.1. Reacciones de acilación de Friedel-Crafts con ácidos benzoicos y sus derivados usando catalizadores heterogéneos.

3.1.1.1. Empleo del ácido 2-metilbenzoico (1) en la acilación de benceno

Con el propósito de obtener cetonas aromáticas, se desarrollaron los ensayos de acilación, buscando no solo simplicidad en la operación sino selectividad en la misma.

Se llevaron a cabo una serie de experiencias con benceno para la obtención de 2-metilbenzofenona (**2'**) con el fin de estudiar el comportamiento de una serie de catalizadores ácidos heterogéneos.

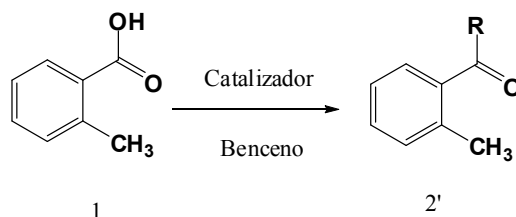
Cada uno de los catalizadores fue evaluado variando su proporción respecto al sustrato, como así también el solvente y la temperatura. Las tablas sólo reflejaran los resultados positivos para las distintas experiencias.

Con el catalizador más efectivo y las condiciones elegidas se llevó a cabo la reacción sobre otros derivados aromáticos.

Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los catalizadores.

Basándonos en trabajos previos⁸ se estudió en primer lugar la reacción de acilación de benceno con ácido 2-metilbenzoico empleando **P₂O₅/SiO₂**. En la **Tabla 3.1** pueden visualizarse los resultados obtenidos.

¹⁴³ Allegretti, P.E.; Bravo, R.D.; Cafferata, L.F.R.; Furlong, J.; *Afinidad*, **57**, (485), (2000), p. 50.

Tabla 3.1. Acilación de benceno con ácido 2-metilbenzoico (**1**).

Entrada	Catalizador/Sustrato	Solvente ^{a)}	Rendimiento Cetona 2' (%) ^{b)}
1	1:1	1,2-dicloroetano	-
2	2:1	1,2-dicloroetano	25
3	3:1	1,2-dicloroetano	33
4	3:1	benceno	10
5	4:1	1,2-dicloroetano	32

a) Todos los experimentos se llevaron a cabo durante 5h a reflujo en el solvente indicado (2 ml), utilizando el ácido **1** (1 mmol) y benceno (1 mmol) como reactivos. b) Los rendimientos se refieren al producto aislado después de la extracción con solvente activo.

De lo observado se deduce que el mejor resultado se obtuvo empleando una relación catalizador /sustrato 3:1 y dicloroetano como solvente (entrada 3), obteniéndose la cetona esperada con un rendimiento de 33 %.

Se realizaron también ensayos con catalizadores de variada acidez como por ejemplo: **HClO₄/SiO₂**, **ZrO₂**, resinas **Amberlyst 15** y **zirconia sulfatada** variando las proporciones de catalizador, temperatura y solvente, no observándose actividad incluso prolongando los tiempos de reacción hasta 24 h. En todos los casos el sustrato se recuperó inalterado.

Alcances y limitaciones de la reacción.

El **P₂O₅/SiO₂** fue el único catalizador de los ensayos que presentó actividad para la reacción de acilación de Friedel-Craft entre el ácido 2-metilbenzoico y benceno. Con las condiciones de reacción seleccionadas se procedió a evaluar su selectividad y se encontró que al emplear bencenos sustituidos su uso no fue satisfactorio dada la formación de isómeros; tal es el caso del empleo de tolueno como sustrato, que dio lugar a la formación de más de un producto de difícil separación. En un análisis de RMN del producto aislado se observaron señales correspondientes a la mezcla de isómeros.

3.1.1.2. Uso del 2-metilbenzoato de etilo en la acilación de Friedel-Crafts

La reacción de acilación de benceno también fue estudiada empleando como agente acilante el éster etílico del ácido 2-metilbenzoico (**2**) teniendo en cuenta reportes de literatura sobre el uso de ésteres en reacciones de acilación¹⁴⁴. Los resultados fueron negativos usando distintas relaciones catalizador/sustrato.

La baja reactividad observada en la reacción de acilación de benceno con el ácido 2-metilbenzoico y la ausencia de la misma empleando su éster etílico (**2**) podría ser explicada en términos de sus grupos saliente (OH^- y $\text{C}_2\text{H}_5\text{O}^-$). Por lo tanto necesariamente debería activarse el reactivo acilante, ya sea reemplazando el grupo saliente ($-\text{OH}$) por uno más reactivo ($-\text{OC}(\text{O})\text{R}$; $-\text{Cl}$) o aumentando la electronegatividad del anillo para estabilizar la formación de un ión acilio más electrofílico lo que podría alcanzarse reemplazando el grupo metilo por un grupo cianometil ($-\text{CH}_3 \rightarrow -\text{CH}_2\text{CN}$).

El cloruro del ácido 2-cianometilbenzoico (**6**) es un reactivo que presenta sensibilidad frente a medios ácidos, generando el producto 3-cloro-1-oxo-1,2-dihidroisoquinolina por ciclización intramolecular¹⁴⁵. Por este motivo, se descartó como reactivo para estos ensayos, procediéndose en consecuencia al uso del ácido 2-cianometilbenzoico (**5**) para ensayar las reacciones de acilación.

¹⁴⁴ Wrona-Piotrowicz, A.; Cegliński, D.; Zakrzewski, J.; *Tetrahedron Letters*, **52**, 41, (2011) p. 5270.

¹⁴⁵ Gompper, R.; Kutter, E.; Kast, H.; *Angew. Chem. Intern. Edit.*, **6**, (1967), p.171.

3.1.1.3. Empleo del ácido 2-cianometilbenzoico (**5**) como agente acilante para la obtención de 2-benzoilfenilacetonitrilos (**7a**)

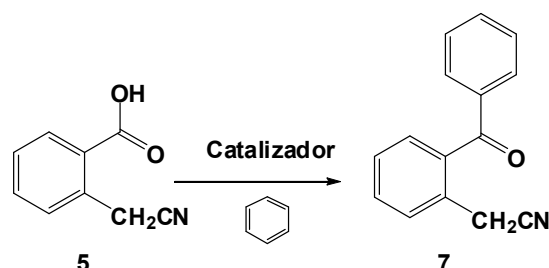
Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de los catalizadores

En primer lugar se evaluaron diferentes catalizadores ácidos. La actividad de cada uno de estos se estudió variando su proporción en diferentes condiciones (solvente o temperatura).

En cuanto a la reacción de acilación propiamente dicha, se observó que los catalizadores conducen ahora al producto esperado.

En la **Tabla 3.2** se indican los resultados correspondientes a las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción (tiempo y proporción de catalizador).

Tabla 3.2. Evaluación de los distintos catalizadores frente a la reacción de Friedel-Crafts del ácido 2-cianometilbenzoico.



Entrada	Catalizador	Relación Cat./sust.	Tiempo (h) ^{a)}	Rto. 7a (%)
1	TMBSA	3:1	24	32
2	Amberlyst 15	4:1	30	33
3	P₂O₅/SiO₂	3:1	5	35
4	[TEBSA][HSO₄]	1:1	24	55
5	[EtPy]⁺[CF₃COO]⁻	2:1	24	64
6	ZrO₂/SO₄⁼	1:1	3	66
7	ZrO₂	1:1	14	20

a) Todos los experimentos se llevaron a cabo a 80°C; utilizando 1 mmol del ácido **5**, 1 mmol de benceno y 2 ml del solvente indicado.

Los mejores rendimientos se alcanzaron usando **[TEBSA][HSO₄]**, **[EtPy]⁺[CF₃COO]⁻**, y **ZrO₂/SO₄⁼**, obteniendo la cetona **7** con rendimientos entre 55-66 %. El empleo de los restantes catalizadores (**TMBSA**, **Amberlyst 15**, **P₂O₅/SiO₂** y **ZrO₂**) condujo a rendimientos inferiores al 35 %.

Alcances y limitaciones de la reacción

A continuación se describirán las observaciones con los distintos catalizadores.

- Usando **Amberlyst 15**, se observó retención del reactivo (ácido 2-cianometilbenzoico) cuando el tiempo de la reacción fue de 5h. En la entrada 2 puede observarse que a largos tiempo de reacción, se obtuvo un 33 % de la cetona esperada. Con proporciones menores (0.5:1) y a 25°C se observó la formación del anhídrido de ácido correspondiente. A tiempos mayores no avanzó la reacción.
- También se realizaron ensayos con **HClO₄/SiO₂**, con recuperación del reactivo de partida.
- Con el empleo de **zirconia sulfatada y óxido de zirconia** como catalizadores además de obtener al producto deseado en los tiempos indicados en la **tabla 3.2** se observó por CCD la formación de otro producto que se hizo más evidente con el avance de la reacción. Debido a esto, se prolongaron los tiempos con cada uno de los dos catalizadores en algunos casos hasta 24 h (con el objetivo de estudiar la reacción en función del tiempo).

Cuando se usó **ZrO₂** en una relación 1:1 se observó a las 12 horas por CCD la aparición de una mancha muy polar de color amarillo.

A las 14h se llevó a cabo el aislamiento y separación de productos recuperándose el sustrato en un 53 %, la cetona **7** con un rendimiento del 20 % y una muy pequeña cantidad de un sólido amarillo más polar.

La misma experiencia se extendió a 24h con una relación 3:1 catalizador /sustrato. Luego del aislamiento y separación de productos se obtiene un sólido amarillo de punto de fusión 204-205°C coincidente con el producto que se genera por la ciclización intramolecular del 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**) formado recuperando el sustrato en un 50 %. El análisis del mismo mediante ¹H-RMN y

^{13}C -RMN corroboró la estructura propuesta del producto, 1-fenil-2*H*-isoquinolin-3-ona (**8a**).

Empleando **zirconia sulfatada** (entrada 6) se observó por CCD la formación de la cetona **7a**. Deteniendo la reacción a las 3 h luego de aislamiento y separación se obtiene **7a** con un rendimiento del 66 %.

Prolongando el tiempo de reacción en las mismas condiciones se observa en CCD una mancha amarillo de polaridad mayor y la disminución de la intensidad de la mancha correspondiente a **7a**. Como se indicó antes, este producto coloreado corresponde a la 2*H*-isoquinolin-3-ona (**8a**), producto objeto de síntesis de este trabajo, convirtiéndose en un proceso “one pot” para la síntesis de los mismos, con ventajas dadas en una disminución considerable en los tiempos de reacción, manipulación y cantidad de los reactivos necesarios.

3.2. 2*H*-isoquinolin-3-ona

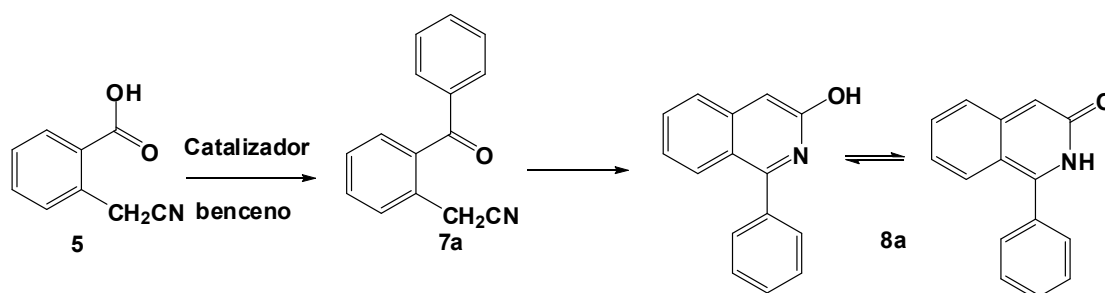
Entre los diferentes métodos de síntesis para esta clase de compuestos heterocíclicos, en nuestro Laboratorio fueron obtenidos a través de una reacción de Ritter intramolecular¹⁴⁶. Dicha reacción consiste en una ciclocondensación catalizada por ácido e involucra a 2-acilfenilacetoneitrilos (**7**) como sustratos.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos empleando **zirconia sulfatada** en **3.1.1.3.**, se resolvió profundizar la investigación para la obtención de 2*H*-isoquinolin-3-onas con el uso de éste catalizador.

Optimización de la condiciones de reacción usando ZrO_2/SO_4 como catalizador

Se realizaron ensayos por duplicado con distintas relaciones catalizador/sustrato deteniendo la reacción a 3 y 5 horas respectivamente. En la siguiente tabla se muestran los rendimientos de los productos aislados para 3 h (**7a**) y 5h (**8a**) de reacción.

¹⁴⁶ Guérinot, A.; Reymond, S.; Cossy, J.; *Eur. J. Org. Chem.* (2012) p.12.

Tabla 3.3. Reacción de acilación de benceno usando $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^=$ 

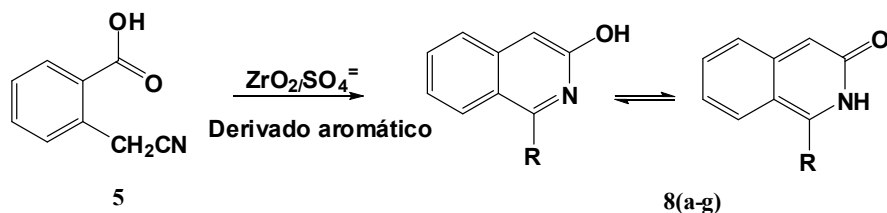
Entrada	Cat./sust.	Rto. 7a (%)	Rto. 8a (%)
1	2:1	64	69
2	1:1	66	70
3	0.5:1	60	68
4	0.25:1	-	-

Todos los experimentos se llevaron a cabo a 80°C. Utilizando 1 mmol del ácido **5**, 1 mmol de benceno y 2 ml de 1,2- dicloroetano.

Puede visualizarse que, con una relación 1:1 de catalizador /sustrato, se consiguió el mejor resultado tanto para **7a** como para **8a**.

Con este resultado se realizaron por último reacciones con otros derivados aromáticos y $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^=$ como catalizador. Se llevaron a cabo en tiempos de hasta 6 hs con buenos a moderados rendimientos de acuerdo a las características del derivado bencénico usado (activación del anillo, impedimento estérico en caso de bencenos disustituidos, entre otras). Los resultados se visualizan en la **Tabla 3.4**.

Tabla 3.4 Reacción del ácido 2-cianometilbenzoico y distintos derivados aromático empleando ZrO_2/SO_4^{2-}



Derivado aromático	Tiempo (h)	Producto 8	Rendimiento 8 (%)
C_6H_6	5	8a	70
$CH_3C_6H_5$	5	8b	78
$CH_3CH_2C_6H_5$	5	8c	75
ClC_6H_5	6	8d	52
$m\text{-}BrCH_2C_6H_4$	5	8e	10
$CH_3OC_6H_5$	6	8f	5
$1,3\text{-}(CH_3O)_2 C_6H_4$	6	8g	30

Todas las experiencias se llevaron a cabo a $80^\circ C$, empleando 1mmol de ácido **5**, 1 mmol del deriv. aromático y 2 ml de 1,2-dicloroetano como solvente.

Alcances y limitaciones de la reacción

Del análisis de la **Tabla 3.4** se observa que tanto para benceno como para sustratos monosustituídos los rendimientos fueron muy buenos con excepción del $-OCH_3$ (**8f**) en donde se observó una mezcla compleja con varios productos formados, lo cual podría deberse a una polisustitución sobre el anillo aromático habiéndose aislado solamente un 5 % del producto esperado.

En el caso del $m\text{-}BrCH_2C_6H_4$ el bajo rendimiento podría atribuirse a un efecto estérico.

Reusabilidad del catalizador

Empleando las condiciones óptimas de reacción (1:1 de catalizador /sustrato, 2 ml de solvente a $80^\circ C$) y siguiendo el procedimiento experimental, se ensayó la reusabilidad del catalizador.

En cada una de las experiencias el catalizador (residuo sólido), fue lavado con 1,2-dicloroetano a reflujo y secado hasta peso constante.

Luego de ese tratamiento, se realizaron cinco experiencias consecutivas con el catalizador. Se observó que la pérdida de peso total del catalizador luego de los cinco ciclos fue solo del 8 %. Los resultados de las experiencias consecutivas con el catalizador se observan en la **Tabla 3.5**.

Tabla 3.5. Reutilización del catalizador $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^-$

Ciclos	Rendimiento 8a (%)
1	68
2	66
3	65
4	63
5	60

El método de obtención de *2H*-isoquinolin-3-ona (**8**) presenta entonces, ventajas notables para la síntesis de estos compuestos en comparación a las dos vías ya descritas anteriormente. En una de ellas (método A) el ácido debe transformarse en el correspondiente cloruro de acilo, posteriormente reaccionar con reactivos de Grignard para dar la cetona y finalmente someterse a la ciclización intramolecular. Si nos referimos al segundo método (B), a partir del mismo ácido, éste debe ser convertido en la cetona mediante acilación de Friedel-Crafts con un rendimiento moderado para luego sufrir bromación-cianuración y finalmente someterse a la ciclización intramolecular.

Debe tenerse en cuenta que las vías mencionadas presentan tiempos de obtención de la cetona que podrán ser evaluados en un caso (vía A) entre 6 y 8 días y en la vía B en 4-5 días. A este tiempo se le suma un día adicional para la obtención de la isoquinolona.

Por lo tanto puede concluirse que el desarrollo de este método “one-pot” tiene notables ventajas respecto al tiempos de reacción necesario así como en el ahorro de la cantidad de reactivos y volumen de solvente empleado. No puede dejar de mencionarse el aspecto vinculado al cuidado medioambiental ya que cada proceso involucra el empleo de solventes y reactivos que presentan riesgos en su manipulación y que, según el caso, deberán ser tratados adecuadamente generando un gran volumen de residuos.

3.3. 3-Aminoisoquinolina-1-sustituidas

3.3.1. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetoneitrilos con aminas primarias empleando catalizadores ácidos sólidos

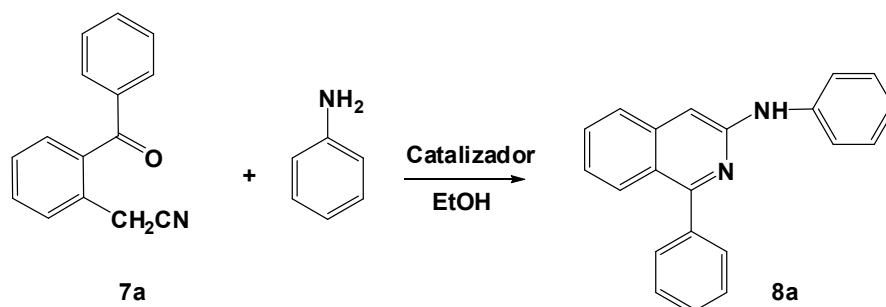
Se estudió la síntesis de 3-aminoisoquinolinas 1, N-disustituidas (**9**) a partir de 2-acilfenilacetoneitrilos (**7**) y aminas alifáticas y aromáticas empleando catalizadores heterogéneos. Las mismas habían sido previamente obtenidas en nuestro Laboratorio por reacción entre 2-acilfenilacetoneitrilos (**7**) y aminas primarias en medio ácido, empleando como catalizador ácido trifluoroacético con buenos rendimientos aunque con tiempos prolongados de reacción (entre 2 y 5 días). Dado el interés de estos compuestos como precursores de diferentes compuestos heterocíclicos se estudió la reacción a fin de optimizarla.

Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de las mismas

Para el proceso de optimización de las condiciones de reacción se eligió la ciclocondensación entre 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**) y anilina en etanol absoluto para dar *N*-Fenil-1-fenilisoquin-3-amino (**9c**). En primer lugar se evaluaron diferentes catalizadores heterogéneos ácidos. En el capítulo anterior, se encontró que el empleo de catalizadores ácidos fuertes favorecía la ciclización intramolecular de los 2-acilfenilacetoneitrilos (**7**) para dar 2*H*-isoquinolin-3-onas (**8**). En base a esto, se analizó previamente la elección de los catalizadores heterogéneos a fin de obtener las moléculas objetivo. De esta forma los catalizadores previamente estudiados como por ejemplo $\text{ZrO}_2/\text{SO}_4^-$ y ZrO_2 fueron descartados (p.64).debido a que condujeron a la ciclización del sustrato.

Se realizaron diferentes pruebas con $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ y $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ aquellos que en la obtención previamente estudiada de 2-acilfenilacetoneitrilos (**7**) no presentaron reactividad hacia la ciclización intramolecular. De esta forma se eligieron como los candidatos potenciales para los ensayos. Los resultados alcanzados se muestran en la **Tabla 3.6**.

Tabla 3.6. Ciclocondensación de 2-benzoilfenilacetnitrilo (**7a**) y anilina empleando diferentes proporciones de $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ y $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$.



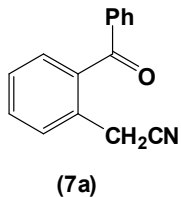
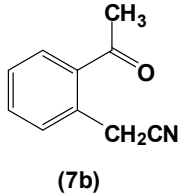
Catalizador	Cantidad (Cat./sust)	Tiempo (días)	Rendimiento 8a (%)
HClO₄/SiO₂	1	5	43
	0.3	5	50
	0.1	7	-
P₂O₅/SiO₂	0.3	7	20
	0.2	5	23
	0.1	5	48

Todos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a 80°C.

De los resultados obtenidos se observó que la relación óptima de catalizador fue de 0.3:1 para el uso de $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ y de 0.1:1 cuando se empleó $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$ (Tabla 3.6). En ambos casos las reacciones mostraron rendimientos inferiores al emplear relaciones menores catalizador/sustrato. Usando una relación 1:1 de $\text{HClO}_4/\text{SiO}_2$ el rendimiento no presentó variaciones sustanciales, sin embargo el número de subproductos, visualizados por CCD fue mayor, dificultando la purificación del producto final. Similares resultados se observaron variando la relación de $\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$.

Con la relación catalizador/sustrato óptima (0.3:1) se llevaron a cabo reacciones con otros sustratos frente a diferentes aminas llevando a cabo la reacción a 80°C. En la **Tabla 3.7** se muestran los rendimientos obtenidos, comparados con los rendimientos obtenidos en fase homogénea empleando ácido CF_3COOH como catalizador.

Tabla 3.7. Reacción de 2-acilfenilacetnitrilos (**7**) con alquil / aril aminas empleando relaciones 0.1:1 de P_2O_5/SiO_2 y 0.3:1 de $HClO_4/SiO_2$.

Reactivo R	NH_2R'	Catalizador	Tiempo (días)	9	Rto. (%)	Rto. CF_3COOH (%)
 <p>(7a)</p>	Metil	P_2O_5/SiO_2	1.5	9a	66	70
		$HClO_4/SiO_2$			61	
	<i>n</i> -Butil	P_2O_5/SiO_2	2	9b	60	-
		$HClO_4/SiO_2$			59	
	Fenil	P_2O_5/SiO_2	4	9c	48	76
		$HClO_4/SiO_2$			50	
	<i>p</i> -Tolil	P_2O_5/SiO_2	5	9d	42	-
		$HClO_4/SiO_2$			30	
 <p>(7b)</p>	Metil	P_2O_5/SiO_2	5	9f	83	85
		$HClO_4/SiO_2$			72	
	<i>n</i> -Butil	P_2O_5/SiO_2	5	9g	80	83
		$HClO_4/SiO_2$			70	
	Fenil	P_2O_5/SiO_2	5	9h	59	-
		$HClO_4/SiO_2$			52	
	<i>p</i> -Tolil	P_2O_5/SiO_2	7	9i	58	-
		$HClO_4/SiO_2$			56	

Todos los experimentos se llevaron a cabo bajo atmósfera de nitrógeno a reflujo de etanol anhidro (80°C), y solo a una temperatura menor (45°C) cuando se empleo sc. de metilamina 33% en etanol.

Para el caso **9a** y **9f** las reacciones se llevaron a cabo a 45°C, en un tubo cerrado debido a la alta presión de vapor de la metilamina.

Alcance y limitaciones de la reacción

Comparando ambos catalizadores, con el empleo de **P₂O₅/SiO₂** se han obtenido mejores rendimientos de los productos finales en comparación con el uso de **HClO₄/SiO₂**, lo que demuestra una mayor efectividad para esta reacción. Además, el proceso de preparación de **P₂O₅/SiO₂** es más simple que el correspondiente a la preparación de **HClO₄/SiO₂**. Comparando con el empleo de la catálisis homogénea, si bien los rendimientos en algunos casos fueron ligeramente inferiores a los obtenidos usando ácido trifluoroacético, puede destacarse que las reacciones empleando catálisis heterogénea han mostrado ventajas dadas por un menor número de subproductos, facilidad en el aislamiento y purificación así como en la manipulación de reactivos.

En base a estos resultados se procedió a utilizar este catalizador (**P₂O₅/SiO₂**) manteniendo la misma relación respecto al sustrato utilizando otros acilfenilacetos y distintas aminas alifáticas y aromáticas.

La variación de la temperatura en el uso de metilamina, ya ha sido referida anteriormente. Los resultados obtenidos pueden visualizarse en la **Tabla 3.8**.

Tabla 3.8. Síntesis de derivados de 3-aminoisoquinolinas (**9**) usando de P_2O_5/SiO_2 .

$$\begin{array}{c}
 \text{R} \\
 | \\
 \text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{C} \\
 | \\
 \text{CN}
 \end{array}
 + \text{NH}_2\text{R}' \xrightarrow[\text{EtOH}]{P_2O_5/SiO_2}
 \begin{array}{c}
 \text{NH-R}' \\
 | \\
 \text{N} \\
 | \\
 \text{R}
 \end{array}$$

7(a-e) **9(a-o)**

R	NH₂R'	Tiempo (horas)	9	Rto. (%)^{b)} 9	Pf. (°C) medido/Lit.¹¹
(7a) Fenil	Metil	120	9a	67	142-143/142-144
	<i>n</i> -Butil	120	9b	60	164-166
	Fenil	120	9c	48	88-90/89-90
	<i>p</i> -Tolil	168	9d	42	101-103
	<i>p</i> -Cl-fenil	120	9e	38	192-193
(7b) Metil	Metil	36	9f	83	80-81
	<i>n</i> -Butil	48	9g	80	123-124.5
	Fenil	96	9h	59	63-64
	<i>p</i> -Tolil	120	9i	58	88-89
(7c)	Metil	48	9j	63	97-98/97-98
	Etil	29	9k	42	77-79
	<i>p</i> -Tolil	120	9l	53	42-43
(7d) Bencil	Metil	120	9m	63	117-118/115-117
	<i>p</i> -Cl-fenil	120	9n	30	152-155
(7e) Tolil	<i>n</i> -Butil	144	9o	10	174-176
	<i>p</i> -Tolil	168	9o	-	-

De la **Tabla 3.8** se desprende que las aminas alifáticas como metilamina y butilamina presentaron mejores comportamientos (productos **9a**, **9b**, **9f**, **9g**, **9j**, **9k** y **9m**) que las aromáticas.

En las reacciones empleando *p*-toluidina (productos **9d**, **9i** y **9l**) se obtuvieron rendimientos más bajos. Las causas pueden deberse a factores del tipo estérico y a una posible oxidación de la misma.

Con respecto a los 2-acilfenilacetoneitrilos empleados (**7**), los mejores rendimientos fueron obtenidos con los derivados que presentan sustituyente de tamaño menor (sustrato **7b** y **7c**) disminuyendo para aquellos ejemplos que poseen sustituyente voluminoso. Al igual que para las aminas el factor estérico jugó un rol importante en la reacción.

Por lo tanto, cuando los sustituyentes (R y R') en ambos sustratos son alquílicos y poco voluminosos, las reacciones mostraron buenos rendimientos y un claro aumento de la velocidad, mientras que para sustituyentes voluminosos se produce un marcada disminución de la velocidad de reacción.

En un caso, la reacción entre 2-(4-metilbenzoil)acetoneitrilo (**7e**) y *p*-toluidina no tuvo lugar.

3.3.2. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetoneitrilos con aminas primarias empleando catalizadores ácidos líquidos.

La elección del catalizador ([TEBSA] [HSO₄]) se hizo en base a los resultados obtenidos en la acilación de benceno con ácido 2-cianometilbenzoico obtenidos en el capítulo anterior.

Condiciones de reacción y evaluación de los LI's

Las mejores condiciones para la reacción entre el ácido 2-cianometilbenzoico (**5**) y benceno se obtuvo cuando se empleó una proporción 1:1 del LI respecto al sustrato, ([TEBSA] [HSO₄]).

Alcance y limitaciones de la reacción

Se estudió la aplicabilidad de la reacción con diferentes aminas utilizando el procedimiento indicado anteriormente. Los resultados se muestran en la **Tabla 3.9**

Tabla 3.9 Síntesis de 3-aminoisoquinolinas (**9**) empleando [TEBSA] [HSO₄]

R'	Tiempo (h)	9	Rendimiento (%)
metil	120	9a	61
butil	120	9b	53
fenil	120	9c	44
tolil	168	9d	40

Para la reacción de formación de aminoisoquinolinas, un exceso de catalizador produce la protonación total de la amina, inactivándola. Por ello este problema fue evitado realizando la acilación del derivado aromático usando el catalizador en exceso y luego de 24 horas se dió por finalizada la misma y el producto fue extraído con éter. Las trazas de catalizador presentes en la mezcla de reacción luego de la extracción, son suficientes para catalizar el segundo proceso, es decir la conversión de **7b** en **9**.

La ciclocondensaciones con metilamina y butilamina arrojaron los mejores rendimientos (**9a** y **9b**), mientras que al emplear anilina o *p*-toluidina los mismos fueron inferiores (**9c** y **9d**).

Analizados los resultados se observó que los tiempos necesarios para llevar a cabo la reacción son similares a aquellos utilizados cuando la reacción se llevó a cabo con un catalizador sólido (**P₂O₅/SiO₂**). A este tiempo debe sumarse el tiempo requerido para la formación del 2-benzoifenilacetonitrilo (**7a**) (24h).

A pesar de esto, la ventaja del empleo de este catalizador en la reacción estuvo dada por el hecho de que ambas reacciones se realizan sin necesidad de llevar a cabo el aislamiento y purificación el producto de acilación (**7a**).

3.3.3. Reacciones de ciclocondensación de acilfenilacetoniros con aminas primarias empleando irradiación de microondas.

Dado que con el uso de los catalizadores tanto sólidos como líquidos los tiempos de reacción no sufrieron variación respecto al empleo de la catálisis homogénea y siendo estos de varios días, se buscó otra forma de poder llevar a cabo las reacciones en un tiempo menor seleccionando al efecto irradiación de microondas en reemplazo del calentamiento convencional.

3.3.3.1 Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de las mismas empleando un microondas doméstico

Para establecer las condiciones de reacción, se ensayó la síntesis de 1-etil-N-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**91**) por reacción entre 2-propanoilfenilacetoniros (**7c**) y *p*-toluidina modificando la proporción de catalizador ($\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$), amina y potencia del equipo empleado. Los ensayos se realizaron en ausencia de solvente. Los resultados obtenidos se resumen en la **Tabla 3.10**.

Tabla 3.10. Ciclocondensación de 2-propanoilfenilacetoniros (**7c**) y *p*-toluidina usando irradiación microondas.

$\text{P}_2\text{O}_5/\text{SiO}_2$	Potencia (%W)	Tiempo (minutos)	Rto. 91 (%)
0.1	30	60	14
0.1	30	90	15
0.1	50	60	20
0.1	50	90	28
0	50	60	30
0	50	90	33
0	50	120	42
0	50	180	42

Los mejores resultados fueron obtenidos a 50 % de potencia del equipo sin uso de catalizador.

Alcances y limitaciones de la reacción

Los resultados muestran que el empleo de radiación de microondas sin el agregado del catalizador ácido proporciona los mejores resultados, alcanzándose aceptables rendimientos en el transcurso de dos horas lo cual marca una diferencia abismal con las experiencias previas utilizando distintos catalizadores. Se procedió entonces a estudiar la ciclocondensación de diferentes acilfenilacetos con una amina aromática y una alifática. Los resultados utilizando *p*-toluidina se encuentran en la **Tabla 3.11** y **Tabla 3.12**.

Tabla 3.11. Reacción de distintos sustratos (**7**) con *p*-toluidina empleando irradiación microondas.

Reactivo	R'	Producto	Tiempo(h)	Rto. (%)
7a	Fenil	9d	2	37
7b	Metil	9i	2	40
7c	Etil	9l	2	42
7d	Tolil	9o	4	6

De lo observado en la **Tabla 3.11**, los resultados confirman lo antes mencionado en cuanto a la notable disminución de los tiempos de reacción. La excepción la constituye el empleo del sustrato **7d**. Duplicando los tiempos de reacción se obtuvo en un rendimiento de solo 6 %.

A pesar de que la conversión es menor respecto a la alcanzada al emplear calentamiento convencional, debido a la selectividad de la reacción se recupera el sustrato a partir de la mezcla de reacción el cual puede utilizarse en un nuevo proceso. Como se mencionó en la parte experimental para **7c** se recuperó 56 % de la cetona de manera que en dos ciclos se alcanza un rendimiento del 65 % del producto **9l**.

Tabla 3.12. Reacción de distintos sustratos (**7**) con *n*-butilamina empleando irradiación microondas.

Reactivo	R'	Producto	Tiempo (h)	Rto. (%)
7a	Fenil	9d	2	27
7b	Metil	9i	2	31
7c	Etil	9l	2	15
7d	<i>p</i> -Tolil	9o	4	15

En este caso los rendimientos observados son inferiores con respecto al uso de *p*-toluidina. Pese a ello los tiempos de reacción frente a las experiencias previas se reducen hasta 60 veces y teniendo en cuenta lo antes mencionado respecto a la recuperación de sustrato los resultados obtenidos para **7a** y **7b** pueden considerarse aceptables.

3.3.3.2 Optimización de las condiciones de reacción y evaluación de las mismas usando equipo de microondas para síntesis.

Para establecer las condiciones óptimas se ensayó la reacción entre 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**) y *p*-toluidina a diferentes temperaturas (90, 120, 150 y 180°C) para la misma.

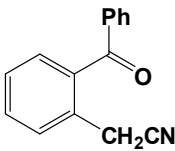
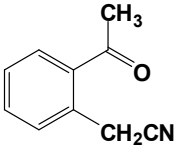
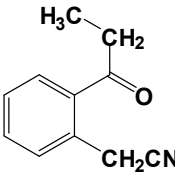
Se registró la potencia alcanzada por el equipo y los tiempos de radiación al que fue sometida la muestra. Los ensayos se realizaron en este caso utilizando etanol absoluto como solvente debido a los requerimientos técnicos del equipo.

Se encontró como temperatura óptima trabajar a 180°C. Y luego se hicieron ensayos a diferentes tiempos con la temperatura mencionada alcanzándose los mejores resultados a los 40 minutos dado que no se observó variación de rendimientos a tiempos mayores.

Alcances y limitaciones de la reacción

A continuación se procedió a estudiar la ciclocondensación de diferentes acilfenilacetosnitrilos con distintas aminas. Los resultados se muestran en la **Tabla 3.13**.

Tabla 3.13. Ciclocondensación de acilfenilacetosnitrilos (**7a-c**) usando MO

Reactivo R	NH ₂ R'	9	Rto. 9 (%)
 (7a)	Metil	9a	51
	<i>n</i> -Butil	9b	42
	Fenil	9c	40
	<i>p</i> -Tolil	9d	36
	<i>p</i> -Cl-fenil	9e	30
 (7b)	<i>n</i> -Butil	9g	56
 (7c)	<i>n</i> -Butil	9k	42

Tal como se muestran en la tabla, los rendimientos obtenidos son más que aceptables.

Los resultados obtenidos muestran que el uso de un equipo doméstico, al margen de los aspectos que hacen a la seguridad en el trabajo, demanda más tiempo para la puesta a punto de las condiciones de reacción. Los resultados no pueden ser comparables y tampoco existe reproducibilidad. De todas maneras, en nuestro caso el uso de un equipo doméstico nos permitió realizar las primeras experiencias que mostraron la potencialidad de uso de la irradiación con

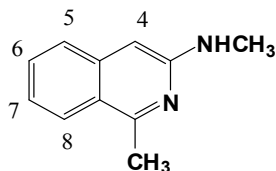
microondas para esta reacción.

En todos los casos, el control de formación de los productos de reacción se llevó a cabo a través de técnicas cromatográficas y de RMN.

3.3.4. Análisis de 3-aminoisoquinolinas empleando resonancia magnética nuclear.

A continuación se detallan los análisis espectroscópicos de los productos **9f** y **9i**, usando técnicas bidimensionales como g-HSQC, g-COSY y HMBC. Este análisis completo, permite asignar la totalidad de las señales de ^1H y ^{13}C RMN presentes, siendo útil en los casos que la molécula sea muy compleja.

N,1-Dimetilisoquinolin-3-amino (9f)



Se analizó en primer lugar el espectro de ^1H RMN (**Fig. 3.1**) observándose dos señales a campos altos. La señal a $\delta=2.80$ ppm, un singlete que integra para 3 protones correspondiente a los H del grupo metilo sustituido en el anillo isoquinolínico, mientras que la señal en 2.94 ppm, doblete, que también integra para 3 protones y que puede asignarse al grupo metilo sustituido sobre el grupo amino con el desdoblamiento generado por el NH. El Hidrógeno del NH puede visualizarse como un singlete ancho a 4.64 ppm.

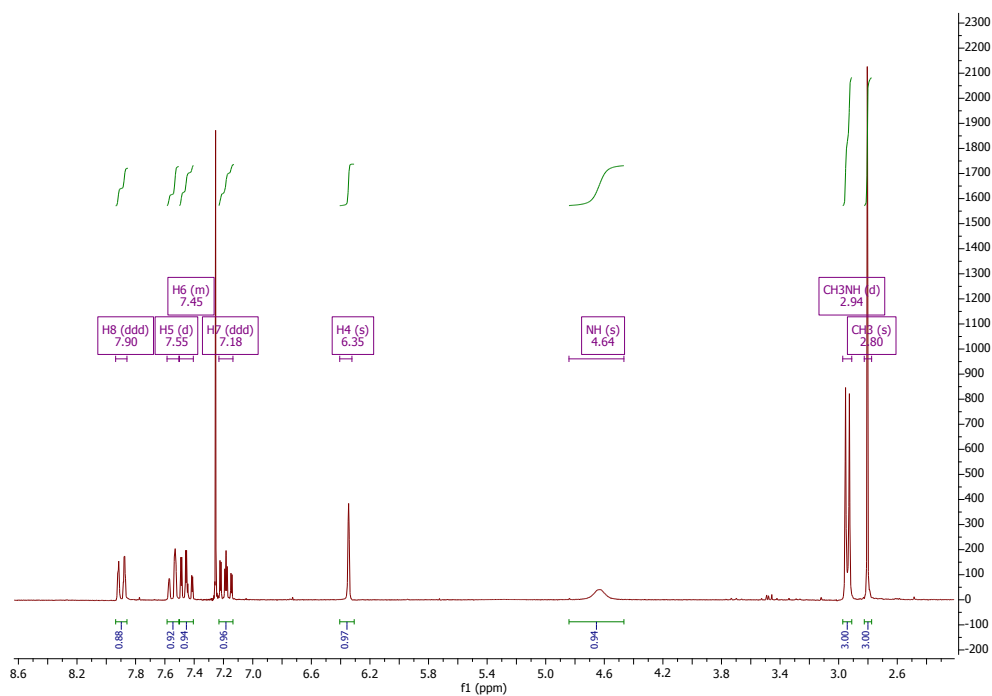


Fig. 3.1. Espectro de ^1H RMN para *N*,1-Dimetilisoquinolin-3-amino (**9f**)

En campos bajos pueden apreciarse señales para los 5 protones aromáticos de multiplicidad variable correspondientes a los protones aromáticos. La **Fig. 3.2** muestra la zona ampliada entre 6.3 y 8 ppm con el fin de visualizar las señales correspondientes a los H aromáticos.

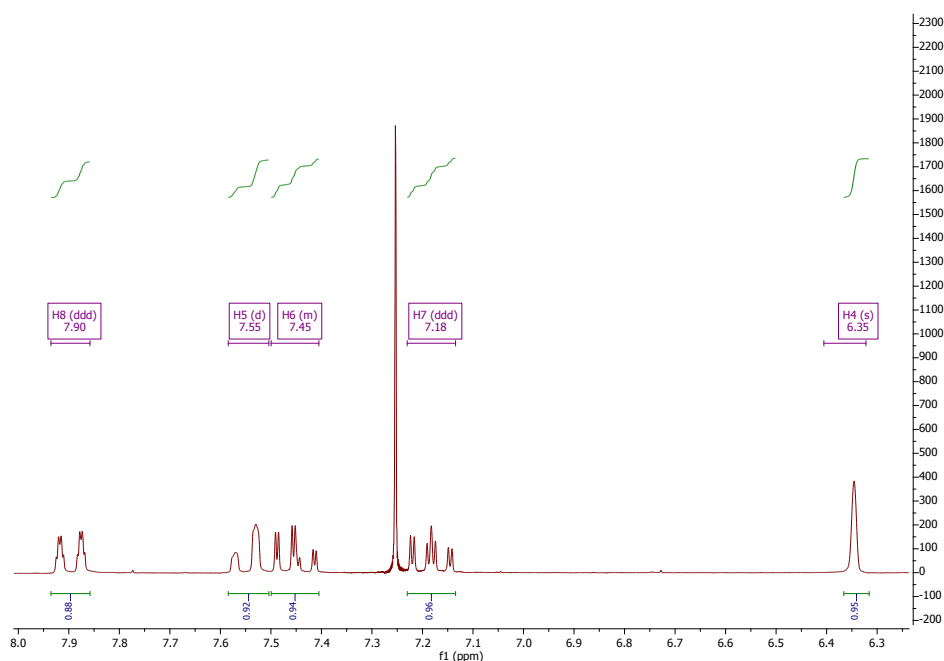


Fig.3.2. Ampliación de la zona entre 6.2-8.0 ppm

Entre las señales puede observarse un singulete a $\delta=6.35$ ppm que integra para un hidrogeno y que fue asignado al H-4 a través de tablas y por no tener hidrógenos adyacentes con lo cual no presenta acoplamientos.

Para la asignación de los 4H aromáticos restantes y posteriormente de los carbonos se emplearon técnicas de correlación bidimensional. Para los H el espectro g-COSY (**Fig. 3.3.**) completó el análisis y la asignación.

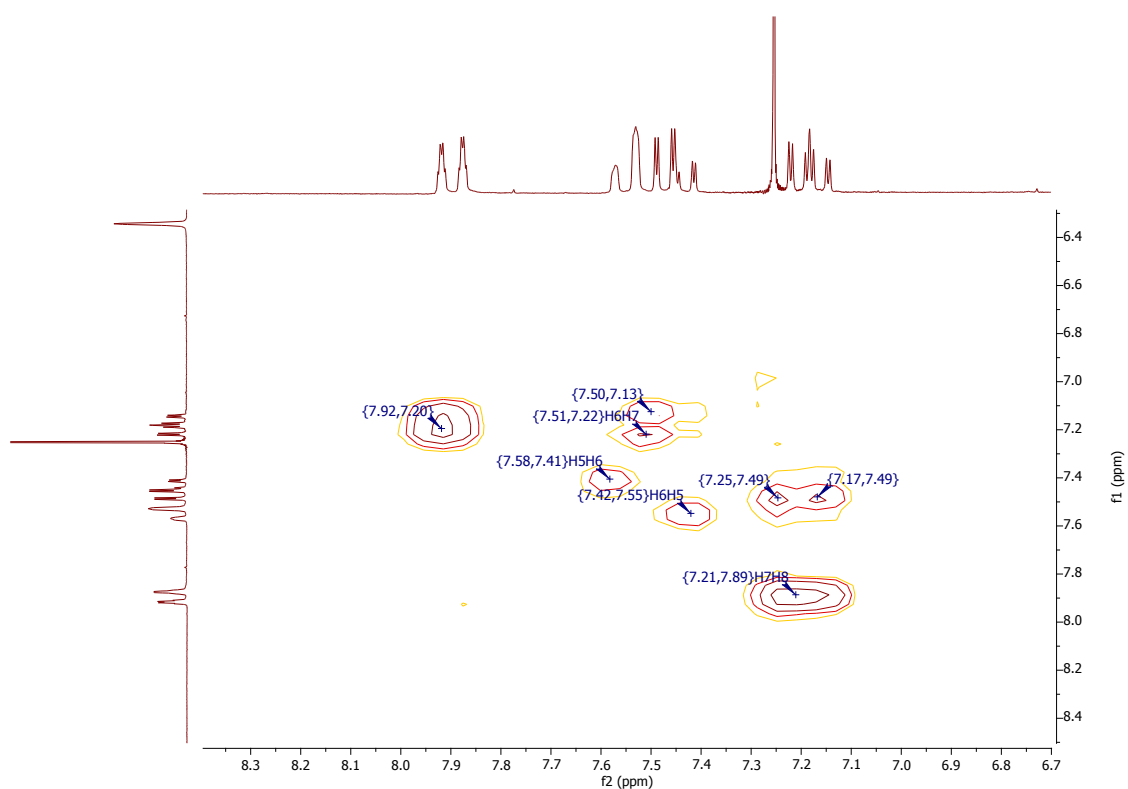


Fig. 3.3. Espectro de correlación H-H g-COSY para *N,1-Dimetilisoquinolin-3-amino* (**9f**)

Con las correlaciones vistas pueden asignarse el H-7 en $\delta= 7.20$ ppm (ddd) en base a la correlación observada con el H-8 (en $\delta= 7.90$ ppm) y el H-6 que se presenta como un multiplete a $\delta= 7.40-7.50$ ppm. A continuación un doblete ($\delta= 7.55$ ppm) fue asignado al H-5 y finalmente en 7.90 ppm se observa como un doblete que fue asignado al H-8.

Para la asignación de los carbonos se emplearon técnicas de correlación bidimensional. Mediante el estudio del espectro de correlación C-H *g*-HSQC, se asignaron los carbonos a los hidrógenos previamente detectados. **Fig. 3.4.**

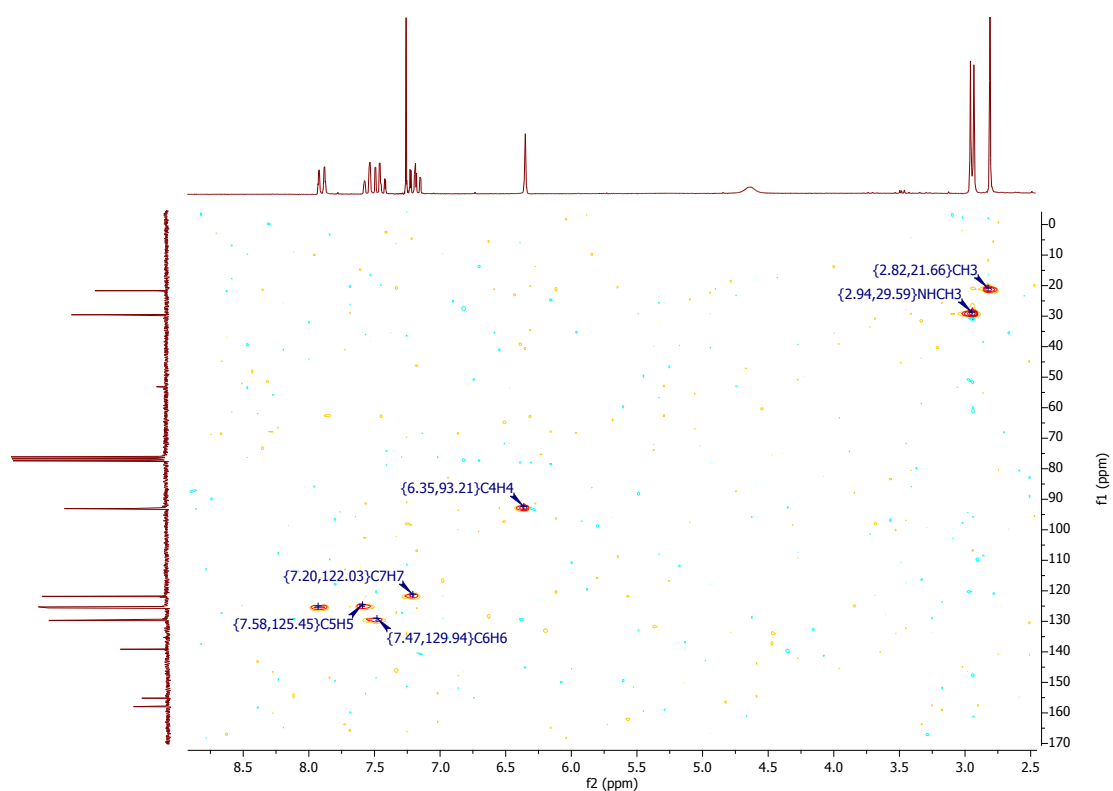


Fig. 3.4. Espectro de correlación C-H g-HSQC para **9f**

Con esto las asignaciones para C e H son:

f1(ppm)	f2(ppm)	Anotaciones
21.66	2.82	CH₃
29.59	2.94	NHCH₃
93.21	6.35	C-4 H-4
122.03	7.20	C-7 H-7
129.94	7.47	C-6 H-6
125.45	7.58	C-5 H-5
125.88	7.90	C-8 H-8

Para la asignación de los carbonos cuaternarios se empleó la técnica de correlación bidimensional HMBC que muestra las conectividades entre el H y el C. En un espectro HMBC los carbonos cuaternarios presentan una o varias señales pero no se observa acoplamiento, debido a que la interacción C-H no es directa, sino que el carbono interactúa con un protón que se encuentra a dos o tres enlaces de distancia. Este espectro proporciona información sobre los carbonos acoplados y no acoplados y además, sobre la conectividad de ellos, con los hidrógenos unidos a través de uno, dos o tres enlaces. El espectro para este compuesto puede verse en la **Fig. 3.5**.

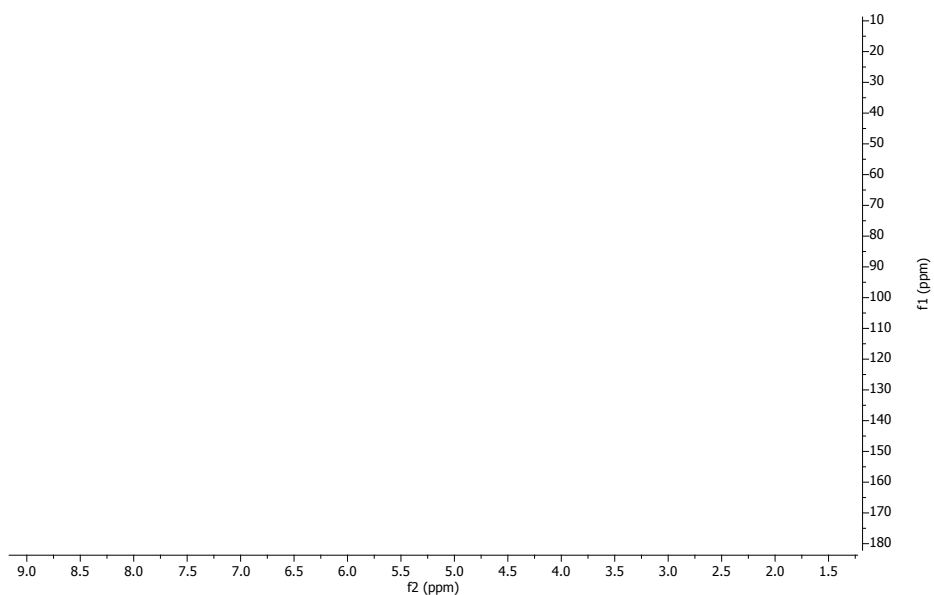
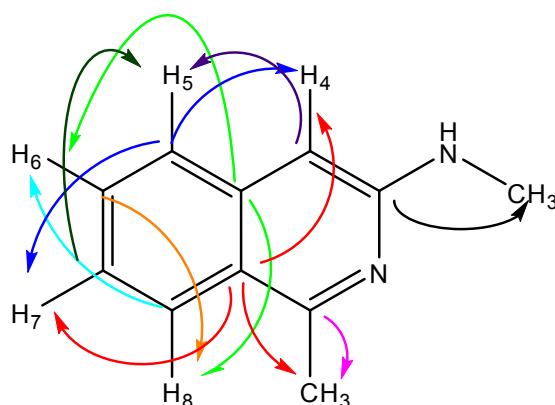


Fig. 3.5. Espectro de correlación C-H HMBC para N, 1-Dimetilisoquinolin-3-amino (**9f**)

- El carbono a 158,27 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del CH₃ (2,80 ppm) sustituido sobre el anillo isoquinolínico a través de dos enlaces.
- El carbono a 155.48 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del CH₃ (2,94ppm) del grupo CH₃ unido al NH a través de dos enlaces.
- El carbono N°4 (93.32 ppm) tiene el hidrógeno 4 directamente unido (6.32ppm); interacciona con el hidrógeno 5 (7.54 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 5 (125.52 ppm) tiene el hidrógeno 5 directamente unido (7,55 ppm); interacciona con el hidrógeno 7 (7.19 ppm) y con el hidrogeno 4 (6.35 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 6 (129.98 ppm) tiene unido el hidrógeno 6 directamente unido (7.45 ppm); interacciona con el hidrógeno 8 (7,92 ppm) a través de dos enlaces.
- El carbono N° 7 (122.11 ppm) tiene unido el hidrógeno 7 directamente (7.18 ppm); interacciona con el hidrógeno 5 (7.56 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 8 (125.75 ppm) tiene el hidrógeno directamente (7.90 ppm); interacciona con el hidrógeno 6 (7.35 ppm) a través de 3 enlaces.
- El carbono a 122.25 ppm no tiene el hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 4 (6.32 ppm), con el hidrógeno del CH₃ sustituido en el anillo isoquinoplinico (2.80 ppm) y con el hidrogeno 7 (7.19 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono a 139.30 ppm no tiene el hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 8 (7.91 ppm) y con el hidrogeno 6 (7.45 ppm) a través de tres enlaces.



Las interacciones se resumen en la siguiente tabla:

f1 (ppm)	f2 (ppm)	Anotaciones
158.27	2.79	C1→CH₃
155.48	2.92	C3→CH₃
139.30	7.44	C4a→H6
	7.90	C4a→H8
129.98	7.90	C6→H8
125.75	7.45	C8→H6
125.52	6.35	C5→H4
	7.19	C5→H7
	6.34	C8a→H4
122.25	2.79	C8a→CH₃
	7.18	C8a→H7
122.11	7.55	C7→H5
93.32	7.56	C4→H5

Con estos resultados pueden asignarse las señales a C-1 (158,27 ppm), C-3 (155.40 ppm), C-4a (139,30 ppm) y C-8a (122,25 ppm).

1-Metil-N-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (9i)

Se analizó en primer lugar el espectro de ¹H RMN (**Fig. 3.6**) observándose dos señales a campos altos, un singulete en $\delta=2.85$ ppm que integra para 3 protones correspondientes a los H del grupo metilo sustituido en el anillo isoquinolínico y otro singulete en 2.34 ppm, que también integra para 3 protones y que puede asignarse al grupo metilo sustituido sobre el anillo bencénico del grupo tolil. El Hidrógeno del NH se visualiza como un singulete ancho en 6.56 ppm.

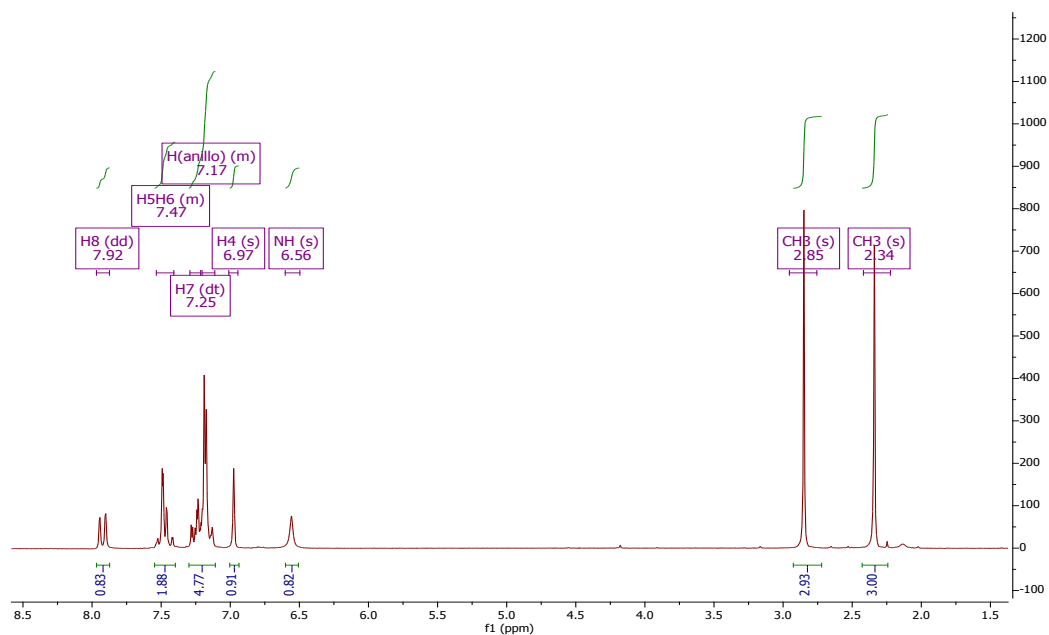


Fig 3.6. Espectro de ^1H RMN para 1-metil-N-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**)

En campos bajos pueden apreciarse señales que integran para 9H que corresponderían a los hidrógenos aromáticos de multiplicidad variable.

La **Fig. 3.7** muestra la zona ampliada entre 6.3 y 8 ppm con el fin de visualizar las señales correspondientes a los H aromáticos.

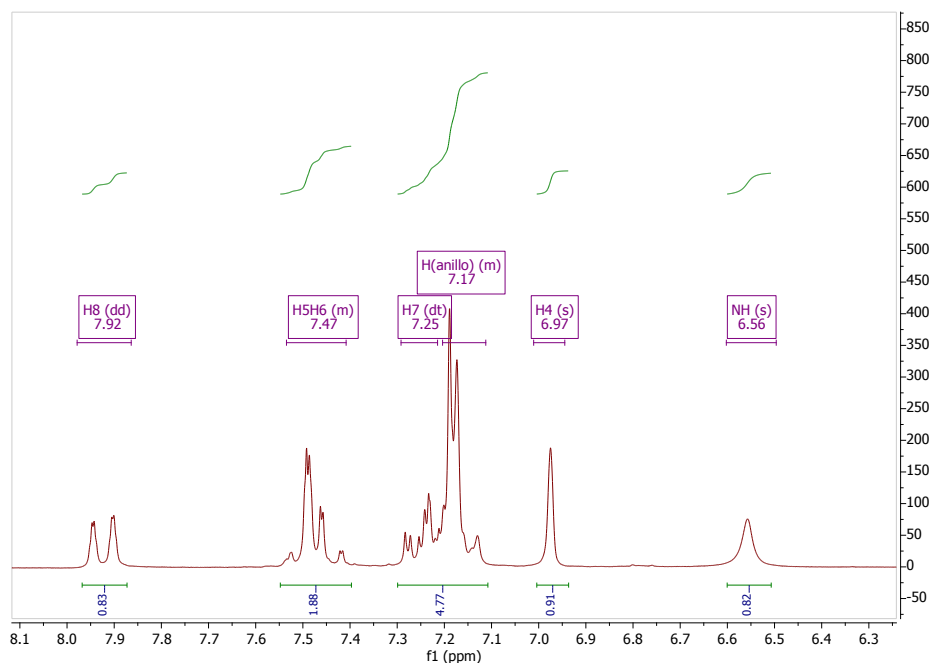


Fig.3.7. Ampliación de la zona entre 6.2-8.0 ppm.

En la zona ampliada solo pueden asignarse dos señales, la correspondiente al C-4 en 6.97 ppm (un singulete) y un doble doblete en 7.92 ppm que puede ser

asignado al H-8. Las restantes señales poseen un perfil (multipletes para varios H) que no permite asignar protones. El primero de ellos entre 7.10 y 7.31 ppm con una integración para 5 protones en el cual, por estudios previos, se esperaría encontrar al H-7 y los H del sustituyente *p*-tolil. El segundo multiplete, ubicado en una zona comprendida entre 7.40 y 7.55 ppm integra para 2 hidrógenos y podría ser asignado de acuerdo a los valores esperados a los H-5 y H-6.

Los carbonos se asignaron mediante técnicas de correlación bidimensional. Mediante el estudio del espectro de correlación C-H *g*-HSQC, se asignaron los carbonos a los hidrógenos detectados. **Fig. 3.8**

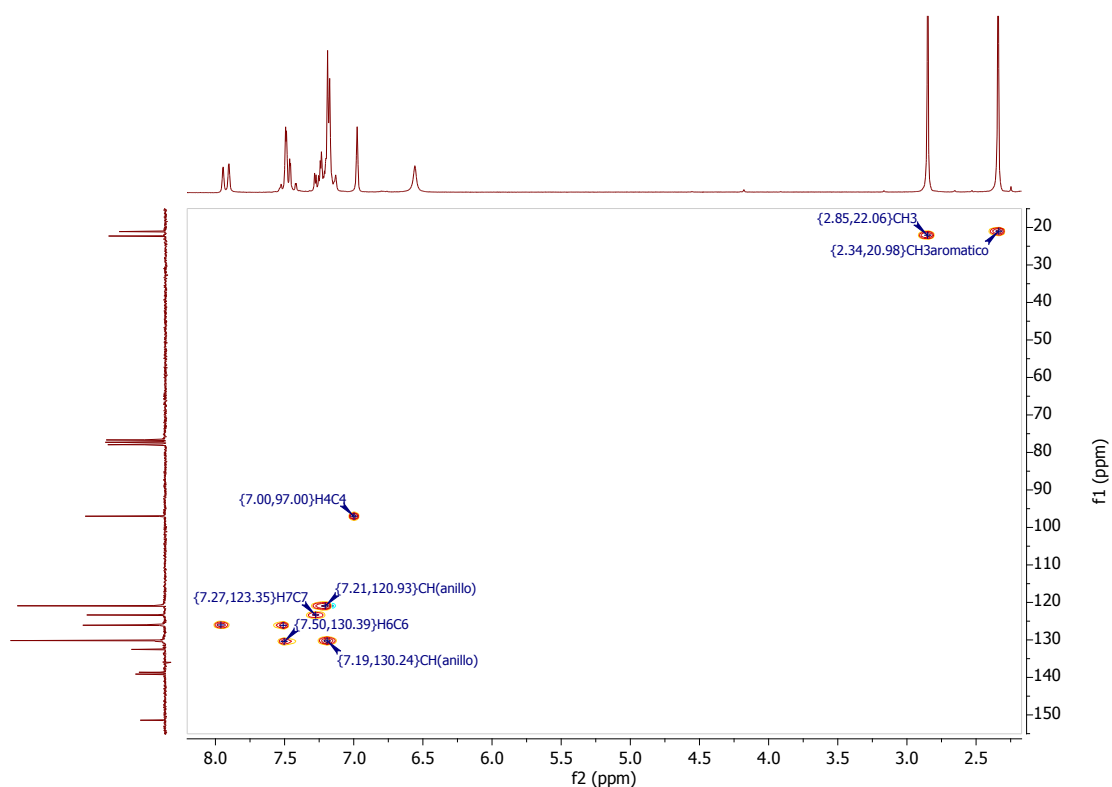


Fig. 3.8 Espectro de correlación C-H *g*-HSQC para 1-metil-N-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**)

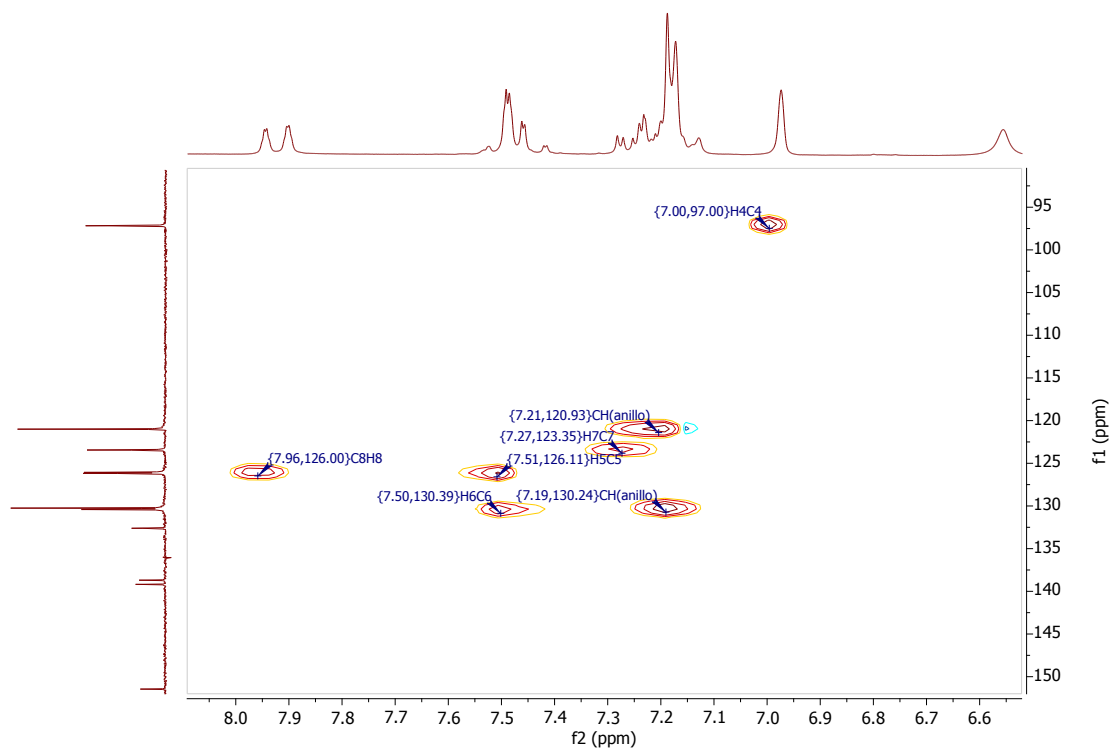


Fig. 3.9. Ampliación de la zona de H y C aromáticos para **9i**

Con esto las asignaciones para C e H son:

f1(ppm)	f2(ppm)	Anotaciones
20.98	2.34	CH₃ anillo
22.06	2.85	CH₃
97.00	7.00	H-4 C-4
130.24	7.16	C-3' H-3'
120.93	7.18	C-2' H-2'
123.35	7.27	C-7 H-7
130.39	7.50	C-6 H-6
126.11	7.51	C-5 H-5
126.00	7.96	C-8 H-8

Para la asignación de los carbonos cuaternarios se empleó la técnica de correlación bidimensional HMBC. **Fig. 3.10.**

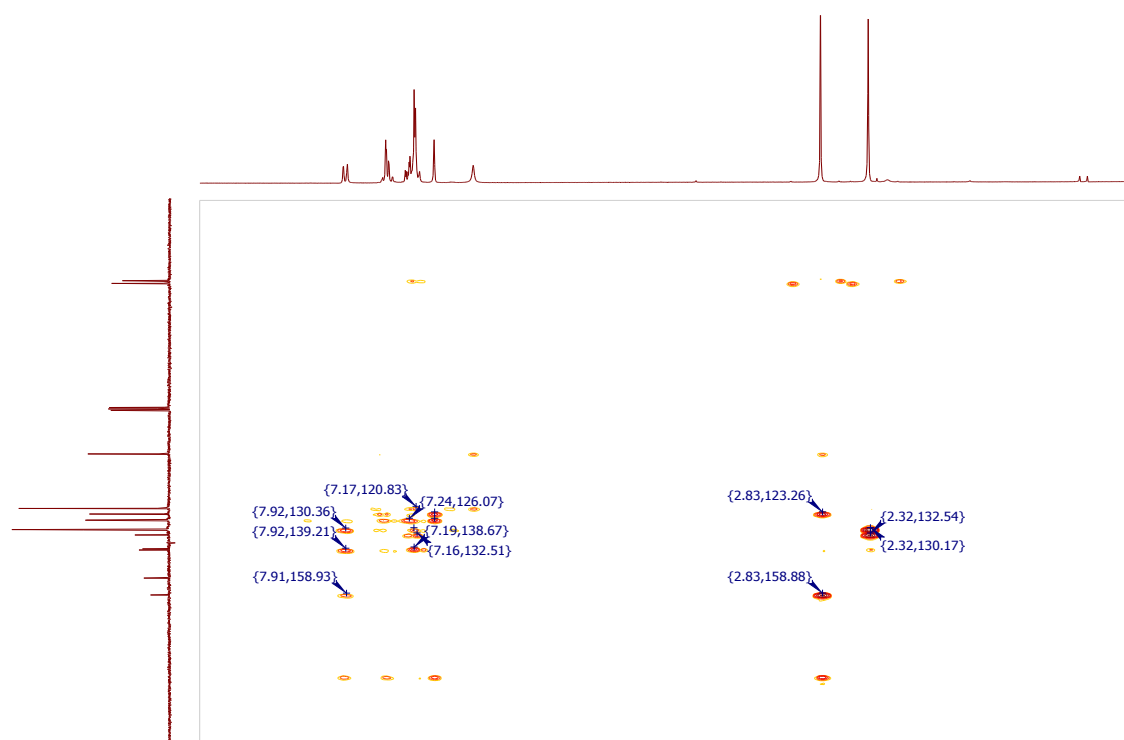
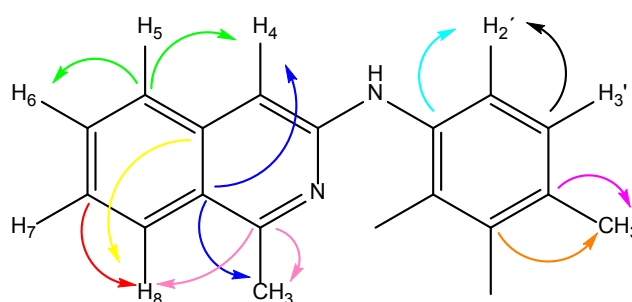


Fig. 3.10 Espectro de correlación C-H HMBC para 1-metil-N-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**).



- El carbono a 158,69 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del CH₃ (2,82 ppm) a través de dos enlaces y con el hidrógeno 8 (7,92 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 5 (126.11 ppm) tiene el hidrógeno 5 directamente unido (7,48 ppm); interacciona con el hidrógeno 4 (6.97 ppm) a través de tres enlaces y con el hidrogeno 6 (7.25 ppm) a través de 2 enlaces.

- El carbono N° 7 (130.41 ppm) tiene unido el hidrógeno 7 directamente (7.45 ppm); interacciona con el hidrógeno 8 (7,92 ppm) a través de dos enlaces.
- El carbono a 123.3 ppm no tiene el hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 4 (6.97 ppm) a través de tres enlaces y con el hidrógeno del CH₃ (2.82 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono a 139.20 ppm no tiene el hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 8 (7.92 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono a 138.7 ppm no tiene el hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 2' (7.18 ppm) a través de 2 enlaces.
- El carbono N° 3' (130.24 ppm) y su equivalente, tiene el hidrógeno 3' directamente (7.16 ppm); interacciona con el hidrógeno 2' (7,18 ppm) a través de dos enlaces y con el hidrogeno del metilo del anillo (2.31 ppm).
- El carbono a 132.5 ppm no tiene el hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del metilo del anillo (2.31 ppm) a través de 2 enlaces.

Con estos resultados pueden asignarse las señales a C-1 (158,69 ppm), C-3 (155.40 ppm), C-4a (139,20 ppm) y C-8a (123,30 ppm) C-1' (138.7 ppm) y C-4' (132.5 ppm).

3.3.5. Reactividad del *N*-exocíclico frente a reactivos acilantes y alquilantes.

3.3.5.1 Reacciones con Cloruro de cloroacetilo

Se llevaron a cabo inicialmente reacciones con cloruro de cloroacetilo evaluando la reactividad de 3-aminoisoquinolinas (**9**) frente al mismo.

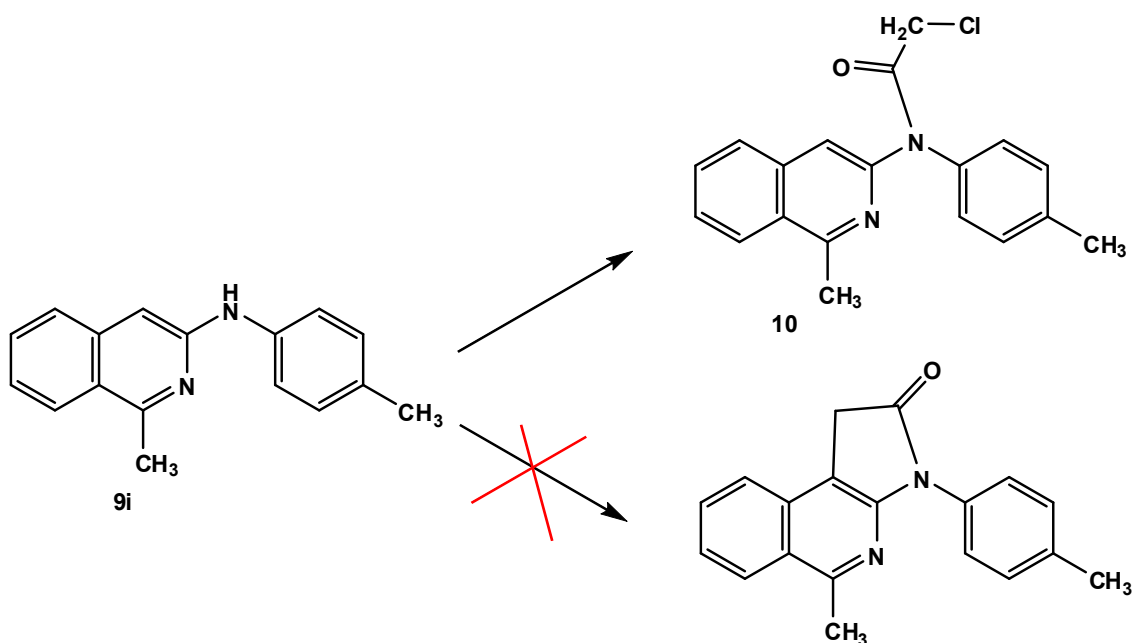
Sustratos empleados

Se emplearon como sustratos 3-aminoisoquinolinas (**9**) con sustituyentes alquílicos y arílicos sobre el N. En este sentido pudo observarse que aquellas 3-aminoisoquinolinas (**9**) con sustituyentes alquílicos sobre el nitrógeno mostraron una elevada reactividad en las condiciones de reacción, con formación de mezclas de productos muy complejas. La misma se observa para *N*,1-dimetilisoquinolin-3-amino (**9f**) y *N*-(*n*-butil)-1-metilisoquinolin-3-amino (**9g**).

Para *N*-aril aminoisoquinolinas solo pudo observarse reacción en aquellas con R: *p*-tolil. Para las sustituidas con R= fenilo sobre el N se observó la formación de un producto muy polar por CCD que quedaba en el punto de siembra aun desarrollándolo en sistemas de solventes de mayor polaridad. Luego de aislar la mezcla de reacción se recuperó la aminoisoquinolina de partida concluyendo que el producto formado era el correspondiente a la sal de la aminoisoquinolina correspondiente.

Solo presentaron reactividad 2 sustratos, 1-Metil-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**) y 1-(4-metilfenil)-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9o**), los que a reflujo de dioxano dieron lugar a los productos de *N*-acilación (**10i**) y (**10o**) en rendimientos moderados recuperandose además la aminoisoquinolina de partida.

Sin embargo no se obtuvo el producto de alquilación sobre el anillo aromático, debido posiblemente a una alta estabilidad de la amida formada.



Influencia de la temperatura de reacción

Las reacciones fueron ensayadas a diferentes temperaturas. Se llevaron a cabo ensayos empleando dioxano como solvente a diferentes temperaturas, 25°C, 40°C, 80°C y reflujo del solvente. Para aquellas aminoisoquinolinas con sustituyentes alquílicos sobre el nitrógeno la reactividad pudo observarse aún a 25°C, con la formación de un número elevado de productos de reacción detectados por CCD y que no fueron identificados.

3.3.5.2. Reacciones empleando 1,2-dibromoetano

Para estas reacciones se emplearon técnicas de alquilación existentes en la literatura¹⁴⁷.

Se empleó para los ensayos 1-Metil-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**), debido a su buen comportamiento en la reacción frente al cloruro de cloroacetilo, obteniéndose un sólido de Pf.: 120-122°C que fue caracterizado por ¹H RMN y ¹³C RMN como 5-metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolol[2,3-*c*]isoquinolina (**11i**) con un rendimiento del 38 %.

¹⁴⁷ Hamada, Y.; Mukai, S.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, (9), (1996), p. 2671.

Se realizaron reacciones con *N*,1-dimetilisoquinolin-3-amino (**9f**) y *N*-fenil-1-metilisoquinolin-3-amino (**9h**). En ningún caso se pudo obtener el producto de alquilación esperado, recuperando las 3-aminoisoquinolinas (**9**) de partida (**9i**). Contrariamente a lo observado en la reacción de acilación el sustrato *N*,1-dimetilisoquinolin-3-amino (**9f**) que posee un R: alquilo sobre el N éste no presentó la reactividad que fuera observada en la reacción de acilación.

3.3.6 Análisis de derivados de 3-aminoisoquinolinas empleando resonancia magnética nuclear

2-cloro-N-(1-metilisoquinolin-3-il)-N-p-tolilacetamida (10 i)

Se analizó el espectro de ^1H RMN (**Fig. 3.11**) y se observó tres señales a campos altos, un singulete en $\delta=2.36$ ppm que integra para 3 protones correspondientes a los H del grupo metilo sustituido en el anillo isoquinolínico, otro singulete en 3.01 ppm, que también integra para 3 protones y que puede asignarse al grupo metilo sustituido sobre el anillo bencénico del grupo tolil y otro singulete en 4.16 ppm que integra para 2 protones y que puede asignarse al grupo metileno.

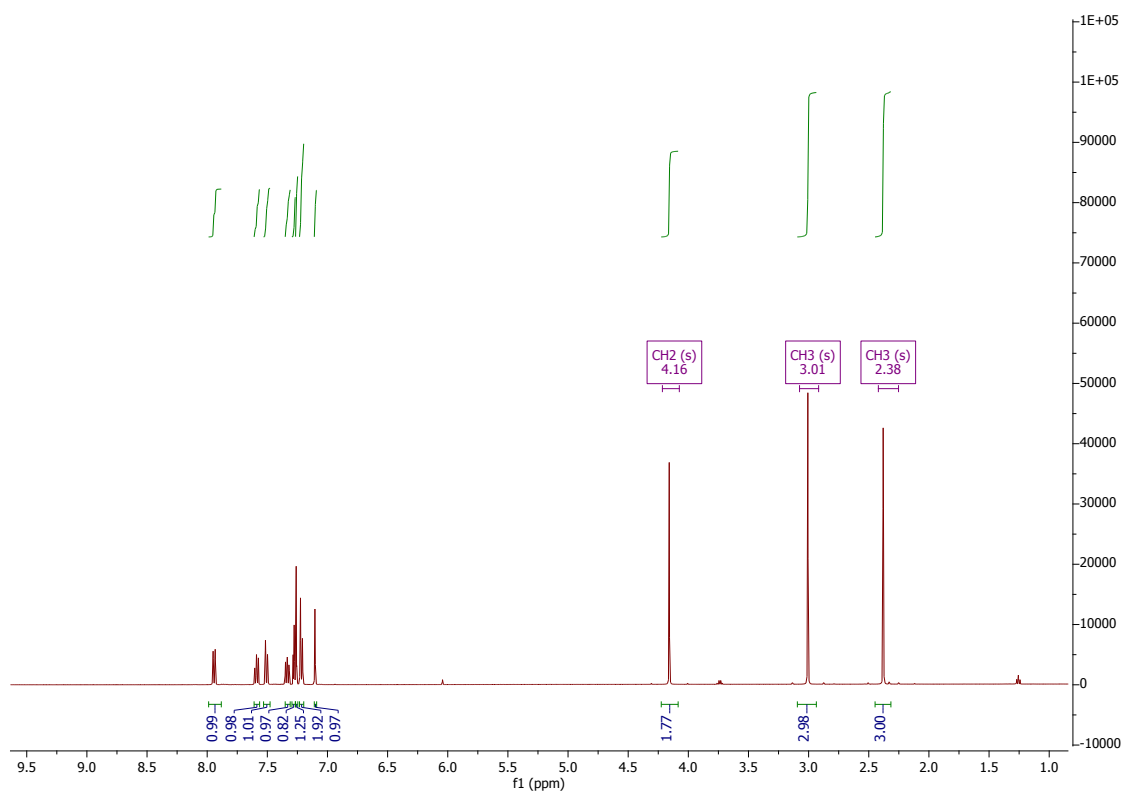


Fig.3.11. Espectro de ^1H RMN para 2-cloro-N-(1-metilisoquinolin-3-il)-N-p-tolilacetamida (**10i**).

La **Fig. 3.12** muestra la zona ampliada entre 6 y 8.1 ppm con el fin de visualizar las señales correspondientes a los H aromáticos.

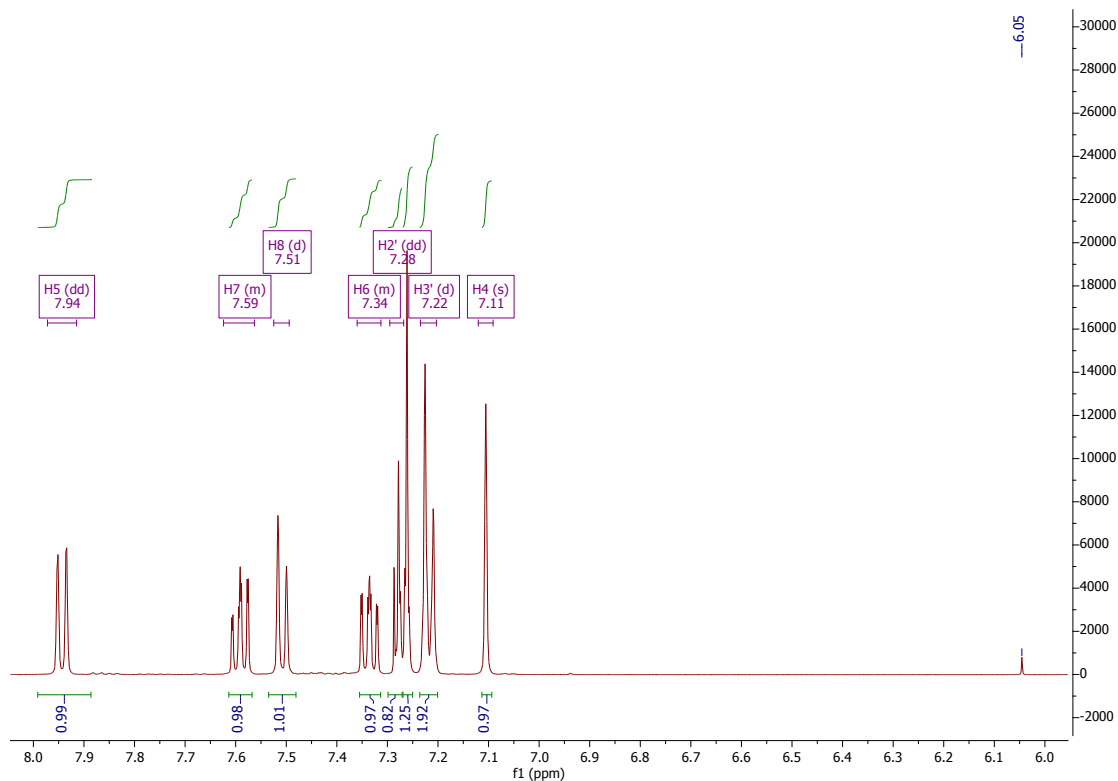


Fig.3.12 Ampliación de la zona aromática de espectro ^1H RMN de **10i**

En la zona ampliada pueden apreciarse señales para el resto de los hidrógenos de multiplicidad variable. Entre las señales puede reconocerse un singulete a $\delta=7.11$ ppm que integra para un hidrógeno y que fue asignado al H-4 a través de las tablas y por no tener hidrógenos adyacentes con lo cual no presenta acoplamiento. Para la asignación del resto de los hidrógenos aromáticos se emplearon técnicas bidimensionales.

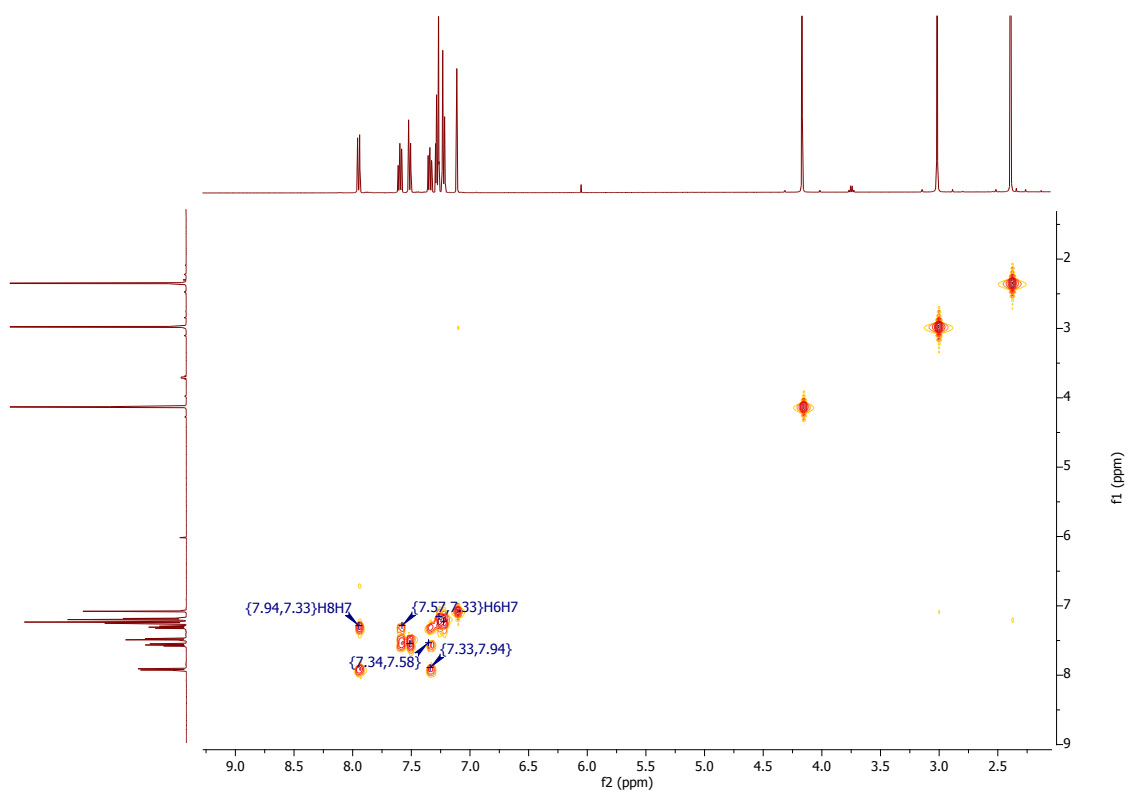


Fig. 3.13 Espectro g-COSY de 2-cloro-N-(1-metilisoquinolin-3-il)-N-p-tolilacetamida (**10i**).

Las correlaciones de g-COSY se pueden asignarse el H-7 en $\delta = 7.36 - 7.31$ ppm (m) en base a la correlación observada con el H-8 (en $\delta = 7.94$ ppm). El H-6 se presenta como un multiplete a $\delta = 7.62 - 7.56$ ppm en base a la correlación con el H-5 en $\delta = 7.51$ ppm (d).

Para la asignación de los carbonos se completó el análisis mediante el estudio del espectro de correlación C-H *g*-HSQC. **Fig. 3.14**

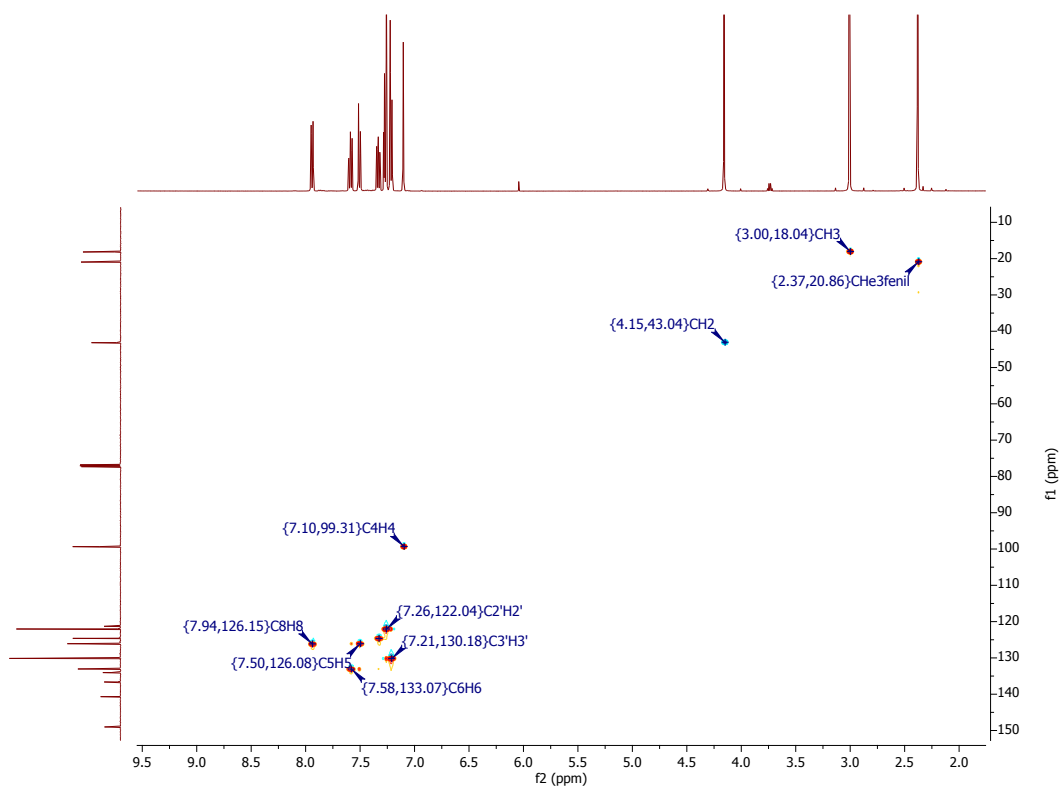


Fig. 3.15. Espectro de correlación C-H g-HSQC para **10i**

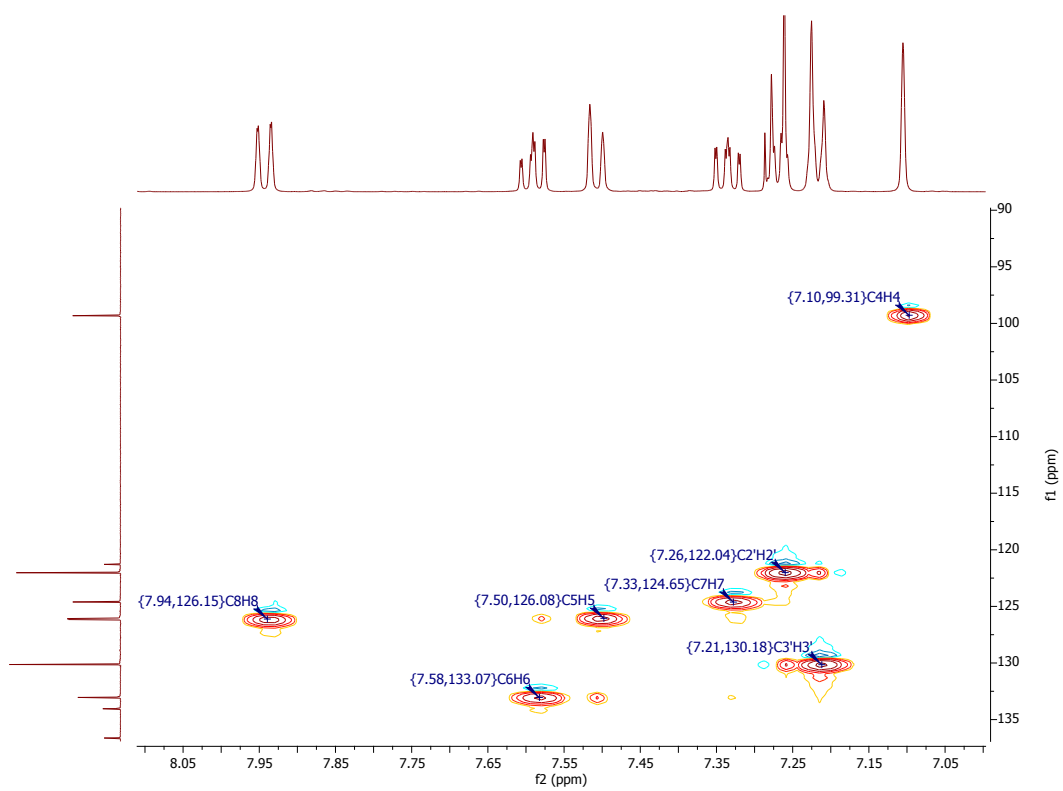


Fig.3.16. Ampliación de la zona de H y C aromáticos para **10i**

Con esto las asignaciones para C e H son:

f1 (ppm)	f2(ppm)	Anotaciones
18.04	3.00	CH₃
20.86	2.37	CH₃ anillo
43.04	4.15	CH₂
99.31	7.10	C-4 H4
122.04	7.26	C-2' H-2'
124.65	7.33	C-7 H-7
126.08	7.50	C-5 H-5
126.15	7.94	C-8 H-8
130.18	7.21	C-3' H-3'
133.07	7.58	C-6 H-6

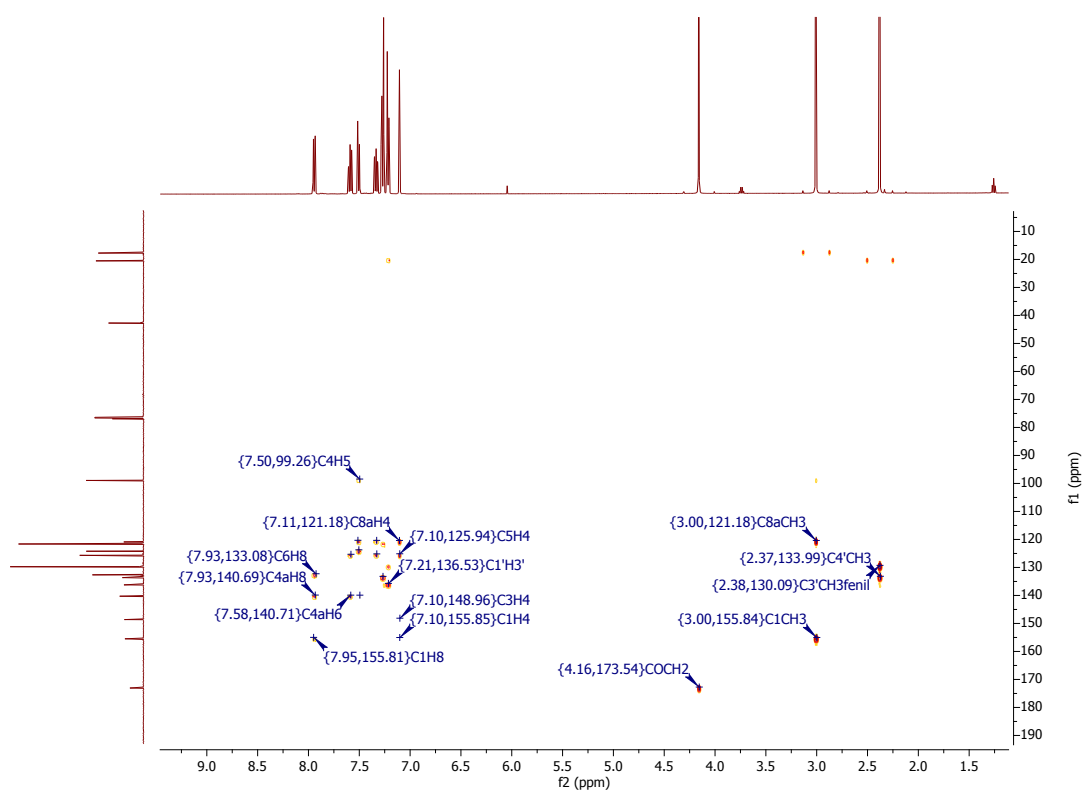


Fig. 3.17. Espectro de correlación C-H HMBC para **10i**

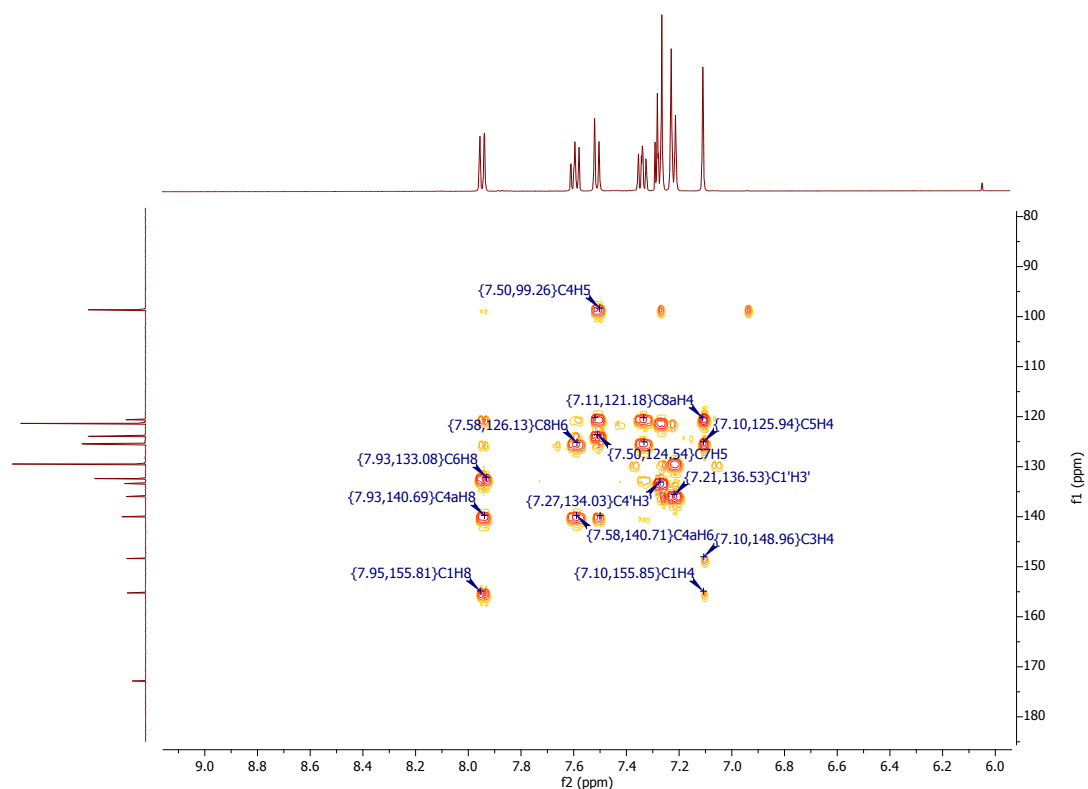


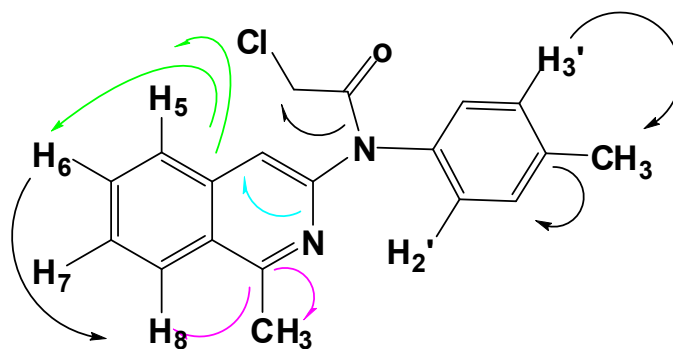
Fig. 3.18. Ampliación de espectro de correlación C-H HMBC para (**10i**)

De la **Fig. 3.18** se interpretan las siguientes asignaciones:

- El carbono a 173.54 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del CH₂(4.16 ppm)
- El carbono a 155,84 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del CH₃ (3.00 ppm) a través de dos enlaces, con el hidrógeno 8 (7,95 ppm) e hidrogeno 4 (7.10 ppm)a través de tres enlaces
- El carbono a 148.96 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 4 (7.10 ppm)
- El carbono a 140.70 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 5 (7.49 ppm) a través de 2 enlaces, con el hidrógeno 6 (7.7.58 ppm) y con el hidrógeno 8 (7.95 ppm) a través de 3 enlaces.
- El carbono a 136.53 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 3' (7.21 ppm) a través de 3 enlaces.
- El carbono a 134.03 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del grupo metilo del anillo aromático (2.37 ppm) a través de 2 enlaces y con el hidrógeno 3' (7.21 ppm) a través de 3 enlaces.

- El carbono N° 6 (133.08 ppm) tiene el hidrógeno 6 directamente unido (7,58 ppm); interacciona con el hidrógeno 8 (7.94 ppm).
- El carbono N° 3' (130.09 ppm) y su equivalente, tiene el hidrógeno 3' directamente (7.21 ppm); con el hidrogeno del metilo del anillo (2.37 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 8 (126.15 ppm) tiene unido el hidrógeno 8 directamente (7.94 ppm); interacciona con el hidrógeno 6 (7,58 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 5 (126.11 ppm) tiene el hidrógeno 5 directamente unido (7,48 ppm); interacciona con el hidrógeno 4 (7.10 ppm) y con el hidrogeno 7 (7.33 ppm) través de tres enlaces.
- El carbono N° 7 (124.65 ppm) tiene unido el hidrógeno 7 directamente (7.33 ppm); interacciona con el hidrógeno 5 (7,48 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono a 121.18 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del CH₃ (3.00 ppm) a través de dos enlaces, con el hidrógeno 5 (7,48 ppm), hidrogeno 7 (7.33 ppm) e hidrógeno 4 (7.10 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 4 (99.31 ppm), tiene el hidrógeno 4 directamente (7.10ppm); interacciona con el hidrógeno 5 (7,48 ppm) a través de tres enlaces.

Con estos resultados pueden asignarse las señales a C=O (173.54 ppm), C-1 (158,69 ppm), C-3 (155.40 ppm), C-4a (14.070 ppm), C-8a (121.18 ppm) C-1' (136.53 ppm) y C-4' (134.03 ppm).



2-cloro-N-p-tolil-N-(1-p-tolilisoquinolin-3-il)acetamida (10 o)

Se analizó el espectro de ^1H RMN (**Fig. 3.19**) y se observó tres señales a campos altos, un singulete en $\delta=2.42$ ppm que integra para 3 protones correspondientes a los H del grupo metilo sustituido en el anillo bencénico del grupo tolil, un singulete en 2.47 ppm, que también integra para 3 protones y que puede asignarse al grupo metilo sustituido sobre el otro anillo bencénico del grupo tolil y otro singulete en 4.56 ppm que integra para 2 protones y que puede asignarse al grupo metileno.

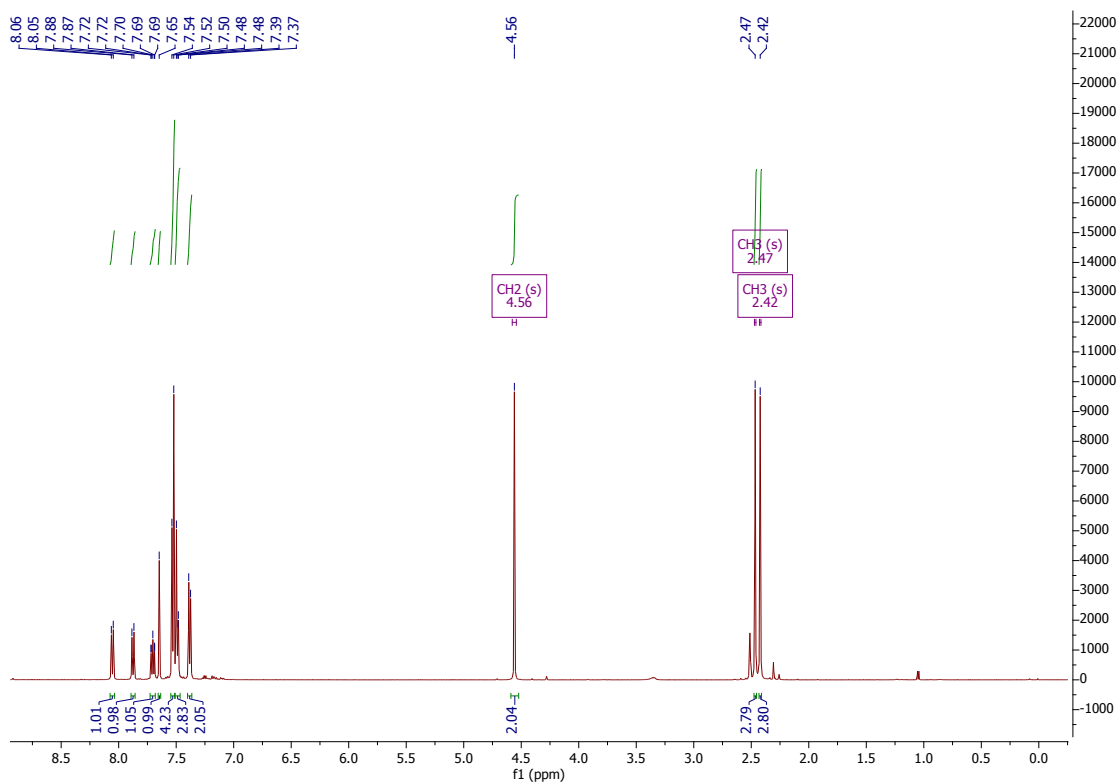


Fig.3.19 Espectro de ^1H -RMN para **2-cloro-N-p-tolil-N-(1-p-tolilisoquinolin-3-il)acetamida (10 o)**

En la zona de campos bajos pueden apreciarse señales para el resto de los hidrógenos de multiplicidad variable. Para la asignación del resto de los hidrógenos aromáticos se emplearon técnicas bidimensionales del espectro de correlación C-H *g*-HSQC. **Fig. 3.20**

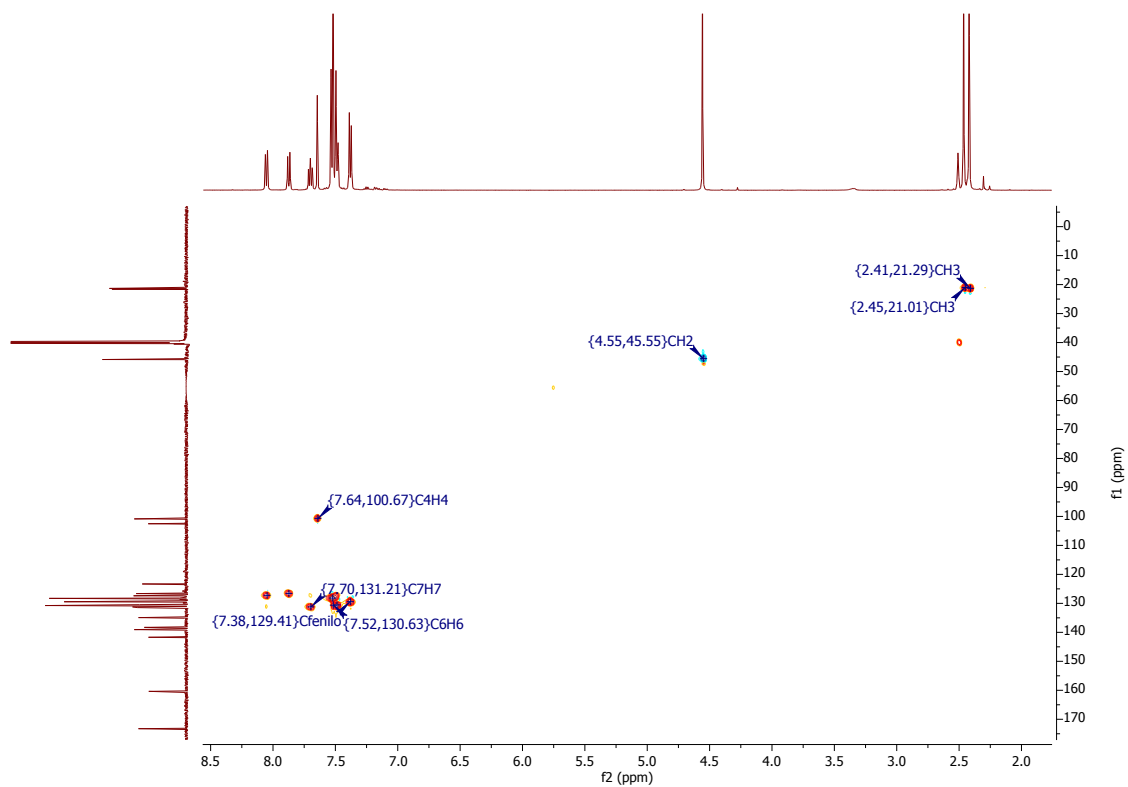


Fig.3.20. Espectro de correlación C-H *g*-HSQC para **10o**

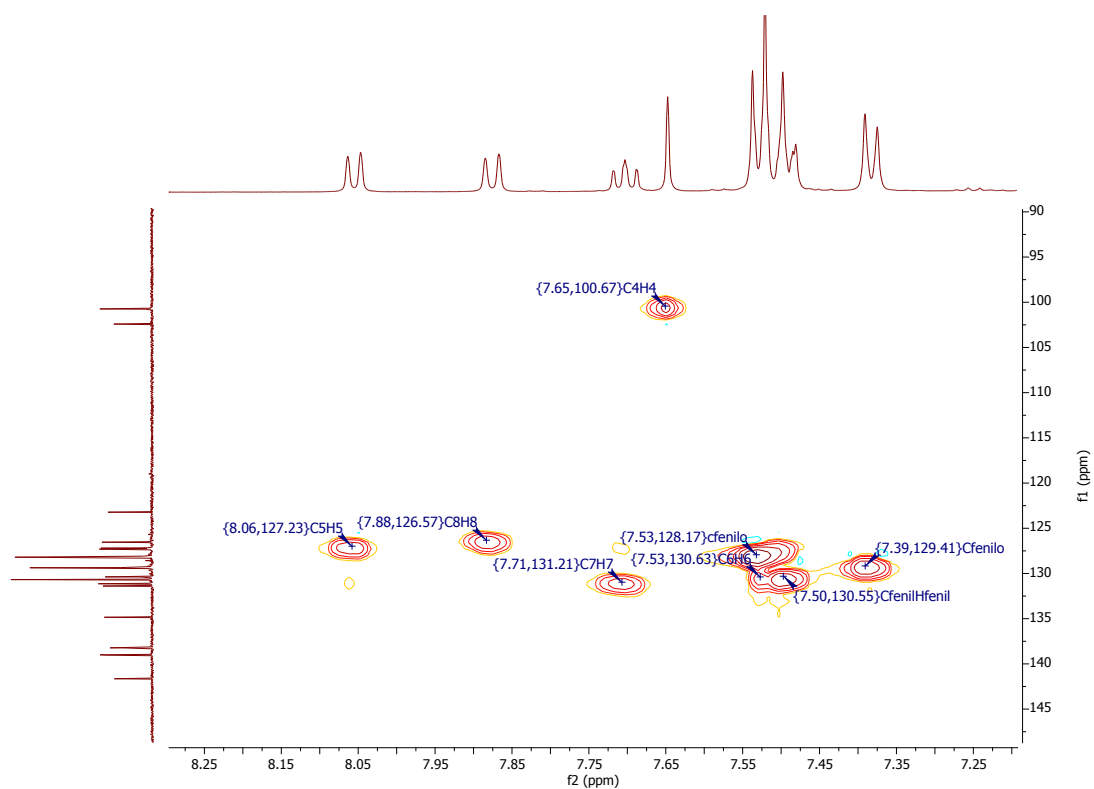


Fig.3.21. Ampliación de la zona de hidrógenos y carbonos aromáticos para **10o**

De esta forma, pueden las siguientes asignaciones para C e H:

f1(ppm)	f2 (ppm)	Anotaciones
21.29	2.42	CH₃
21.01	2.46	CH₃
45.55	4.56	CH₂
129.41	7.39	C-fenilo H-fenilo
130.55	7.50	C-fenilo H-fenilo
130.63	7.53	C-6 H-6
128.17	7.53	C-fenilo H-fenilo
100.67	7.65	C-4 H-4
131.21	7.71	C-7 H-7
126.57	7.88	C-8 H-8
127.23	8.05	C-5 H-5

Para las asignaciones de los carbonos cuaternarios se empleó la técnica bidimensional de HMBC. En la **Fig.3.22** se observa la zona ampliada de los acoplamientos C-H en la zona de los aromáticos.

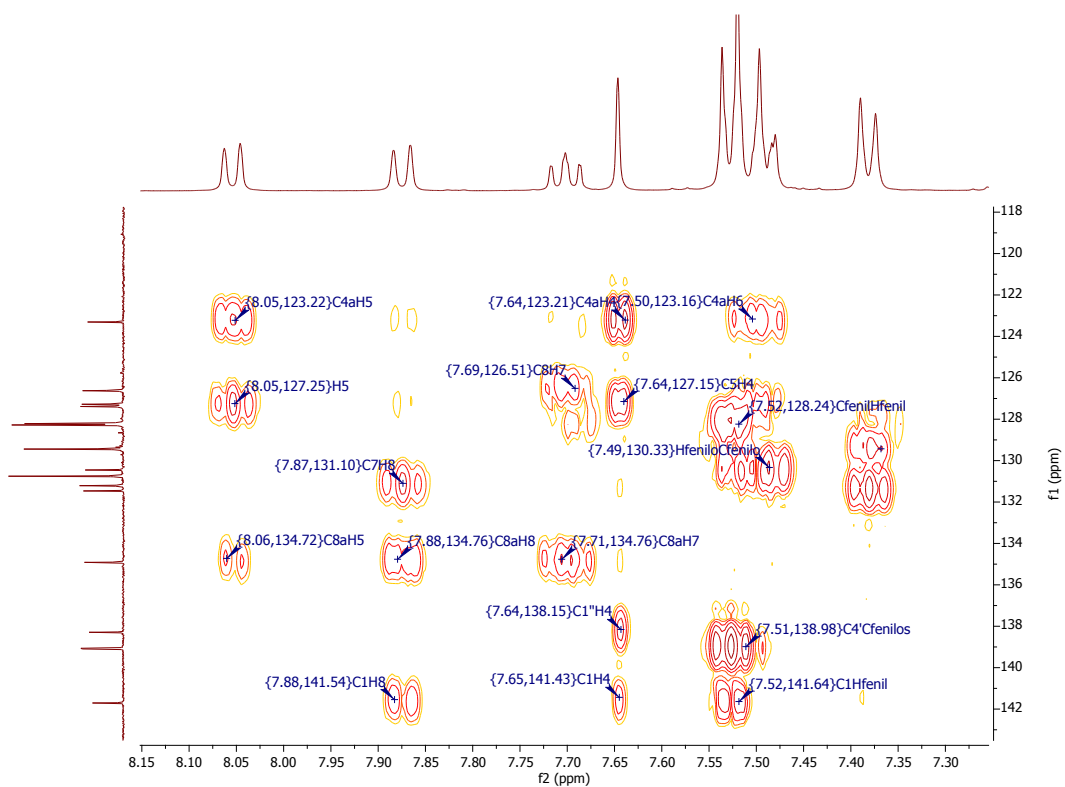


Fig. 3.22 Espectro ampliado de correlación C-H HMBC para **10o**

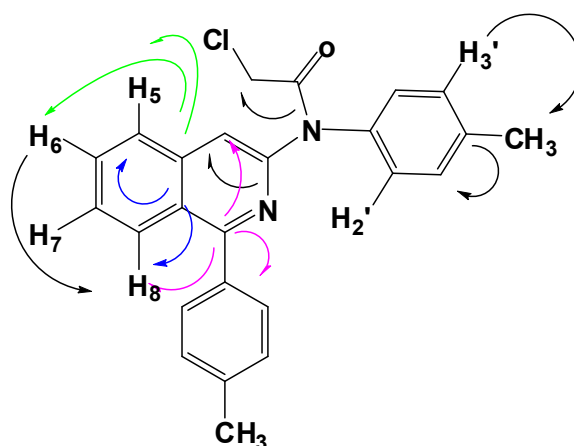
De esta forma, se interpretan las siguientes asignaciones:

- El carbono a 173.12 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del CH₂ (4.55ppm) a través de dos enlaces.
- El carbono a 141,54 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 8 (7,88ppm), con el hidrogeno 4 (7.65ppm) y con los H del anillo (7.52 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono a 138.98 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del grupo metilo (2.47 ppm) a través de dos enlaces.
- El carbono a 138.95 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno del grupo metilo (2.42 ppm) a través de dos enlaces y con los hidrógenos del anillo (7.51 ppm)

- El carbono a 138.15 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 4 (7.64 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono a 134.76 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 8 (7.88 ppm) a través de 2 enlaces, con el hidrógeno 7 (7.71 ppm) y con el hidrógeno 5 (8.06 ppm) a través de 3 enlaces.
- El carbono N° 7 (131.2 ppm) tiene unido el hidrógeno 7 directamente (7.71 ppm); interacciona con el hidrógeno 8 (7,88 ppm) a través de dos enlaces.
- El carbono N° 5 (127.15 ppm) tiene el hidrógeno 5 directamente unido (7,69 ppm); interacciona con el hidrógeno 4 (7.69 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono N° 8 (126.51 ppm) tiene unido el hidrógeno 8 directamente (7.88 ppm); interacciona con el hidrógeno 7 (7,70 ppm) a través de dos enlaces.
- El carbono a 123.20 ppm no tiene hidrógeno directamente unido; interacciona con el hidrógeno 5 (8.05ppm) y con el hidrógeno 4 (7.69 ppm) a través de dos enlaces y con el hidrogeno 6 (7.52ppm) a través de 3 enlaces.
- El carbono N° 4 (100.69 ppm), tiene el hidrógeno 4 directamente (7.64 ppm); interacciona con el hidrógeno 5 (8.05 ppm) a través de tres enlaces.
- El carbono del grupo metilo (21.50ppm) tiene sus hidrógenos unidos (2.42ppm) interacciona con los hidrógenos del anillo (7.37ppm) a traves de 2 enlaces.

Con estos resultados pueden asignarse las señales a C=O (173.12 ppm), C-1 (141.54 ppm), C-4a (123.20 ppm), 138.98, 138.95 ppm (C4' y C4''), 138.15 ppm (C1''), C-8a (134.76 ppm), C-1' (136.53 ppm) y 129.43 130.33 128.24 ppm a los C-fenilos.

En la siguiente figura se esquematiza algunos de los acoplamientos C-H.



5--metil-3-(4--metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]isoquinolina (11i)

En el espectro de ^1H RMN se observó tres señales a campos altos, un singulete en $\delta=2.37$ ppm que integra para 3 protones correspondientes a los H del grupo metilo sustituido en el anillo isoquinolínico, otro singulete en 2.90 ppm, que también integra para 3 protones y que puede asignarse al grupo metilo sustituido sobre el anillo bencénico del grupo tolil y una multiplete en 1.30 ppm que integra para 4 protones y que puede asignarse al grupo etano. El Hidrógeno del NH se visualiza como un singulete ancho en 7.05 ppm. **Fig. 3.23.**

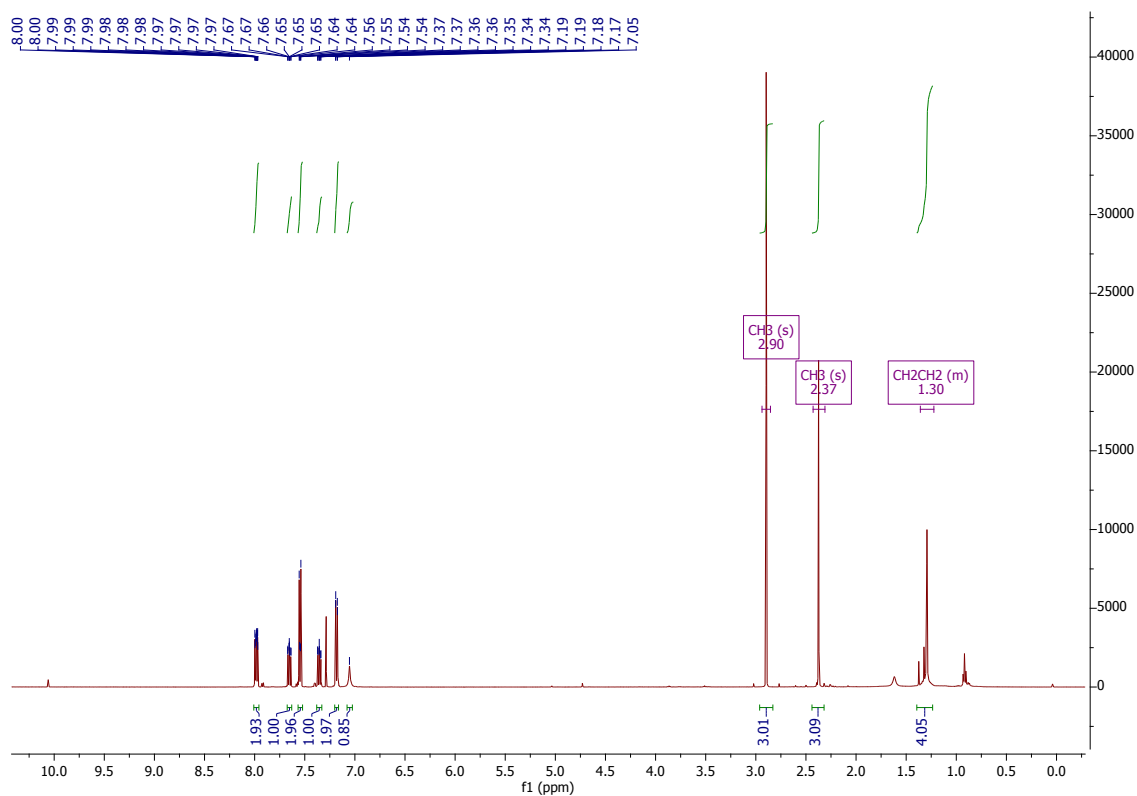


Fig. 3.23. Espectro de ^1H RMN para 5-metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-c]isoquinolina

En campos bajos pueden apreciarse señales que integran para 9H que corresponderían a los hidrógenos aromáticos de multiplicidad variable.

La **Fig. 3.24** muestra la zona ampliada entre 6.8 y 8.1 ppm con el fin de visualizar las señales correspondientes a los H aromáticos.

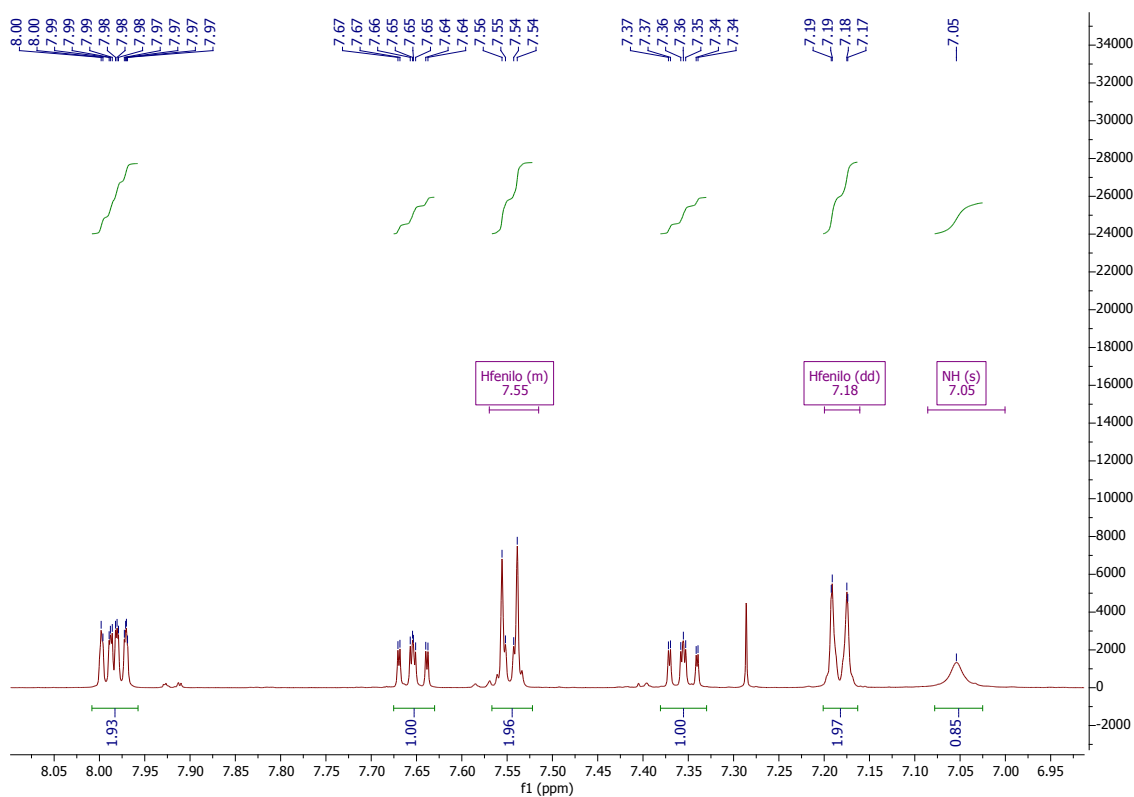


Fig. 3.24. Ampliación de la zona entre 6.8-8.1 ppm

En la zona ampliada solo pueden reconocerse dos señales, la correspondiente a los hidrógenos aromáticos a 7.18 ppm (un doble doblete) y a 7.55 ppm (un multiplete). Las restantes señales se describen como un multiplete a 7.36 ppm que integra para 1 hidrógeno, un doble doblete a 7.66 ppm

correspondiente a un hidrógeno y un multiplete que se presenta a 7.98-7.99 ppm correspondiente a 2 hidrógenos.

Para estos H el espectro g-COSY (**Fig. 3.25**) completó el análisis y la asignación.

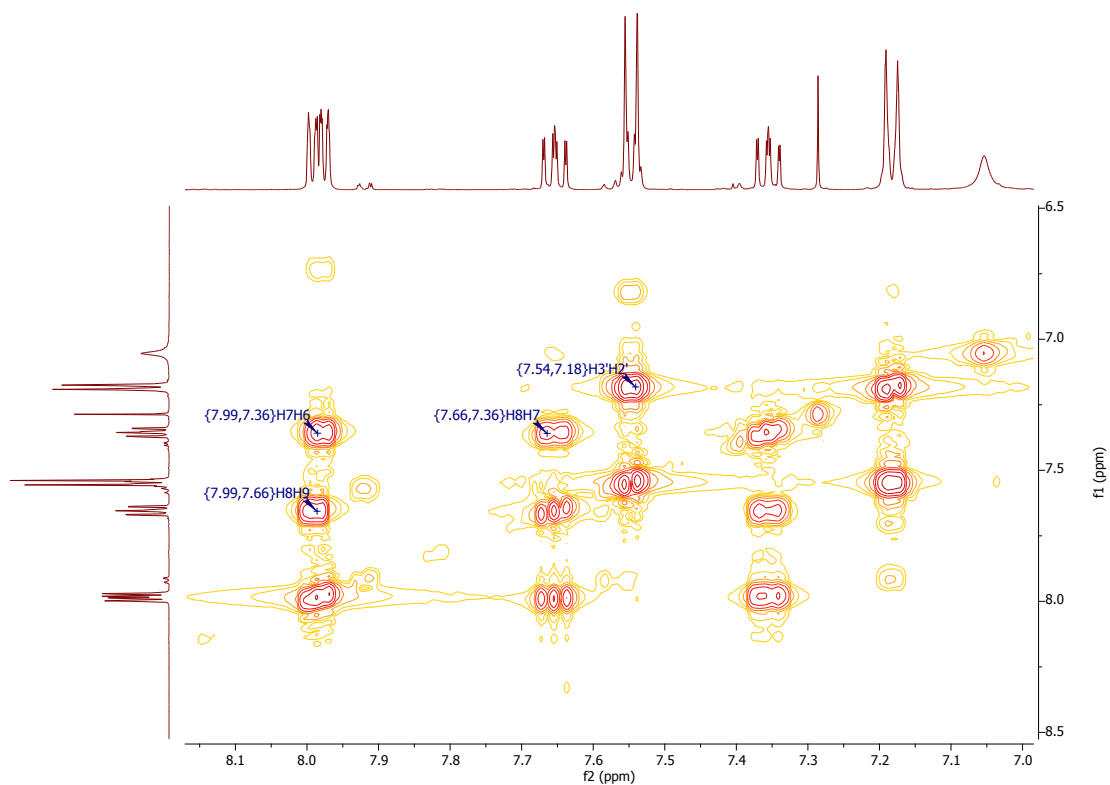


Fig. 3.25. Ampliación de la zona de hidrógenos en el espectro H-H g-COSY de **11i**

Con las correlaciones vistas pueden asignarse el H-7 en $\delta= 7.36$ ppm (m) en base a la correlación observada con el H-6 (en $\delta= 7.99$ ppm) y el H-8 que se presenta como un doble doblete a $\delta= 7.66$ ppm. Pueden asignarse el H-9 en $\delta= 7.98$ ppm (m) en base a la correlación observada con el H-8 (en $\delta= 7.66$ ppm).

Los carbonos se asignaron mediante técnicas de correlación bidimensional. Mediante el estudio del espectro de correlación C-H *g*-HSQC, se asignaron los carbonos a los hidrógenos detectados. **Fig. 3.26.**

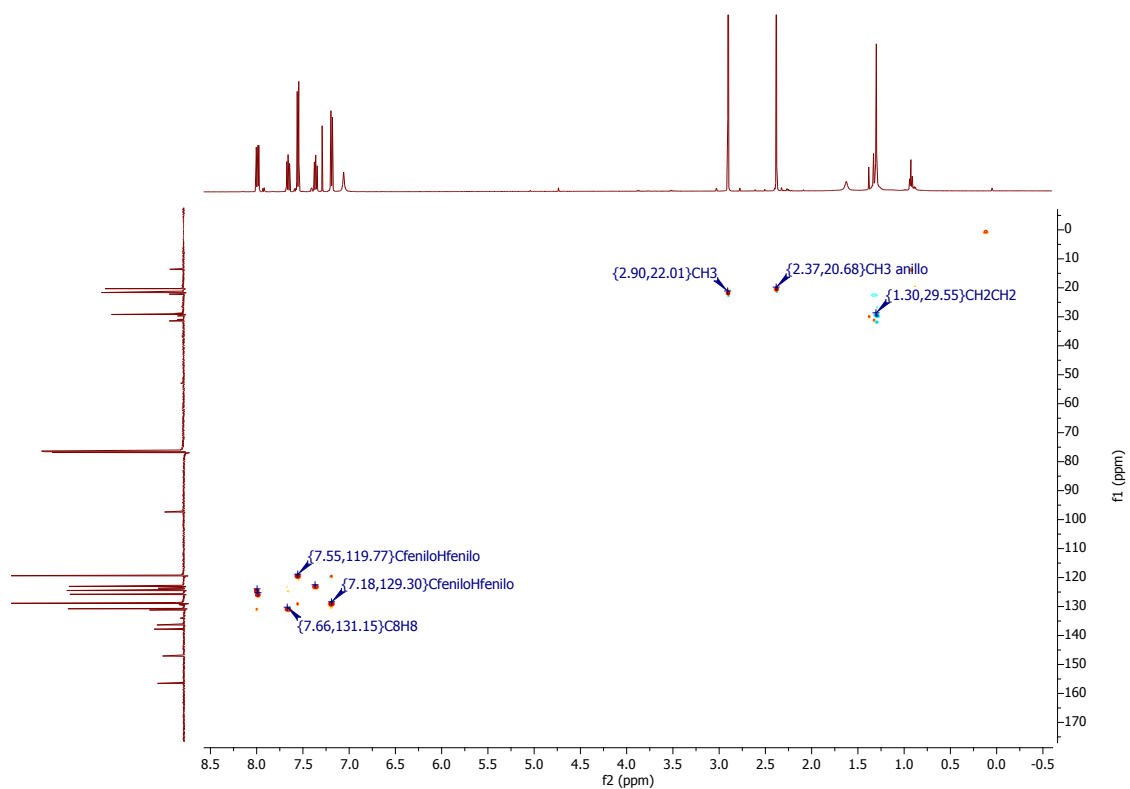


Fig. 3.26. Espectro de correlación C-H g-HSQC para 5-metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]isoquinolina

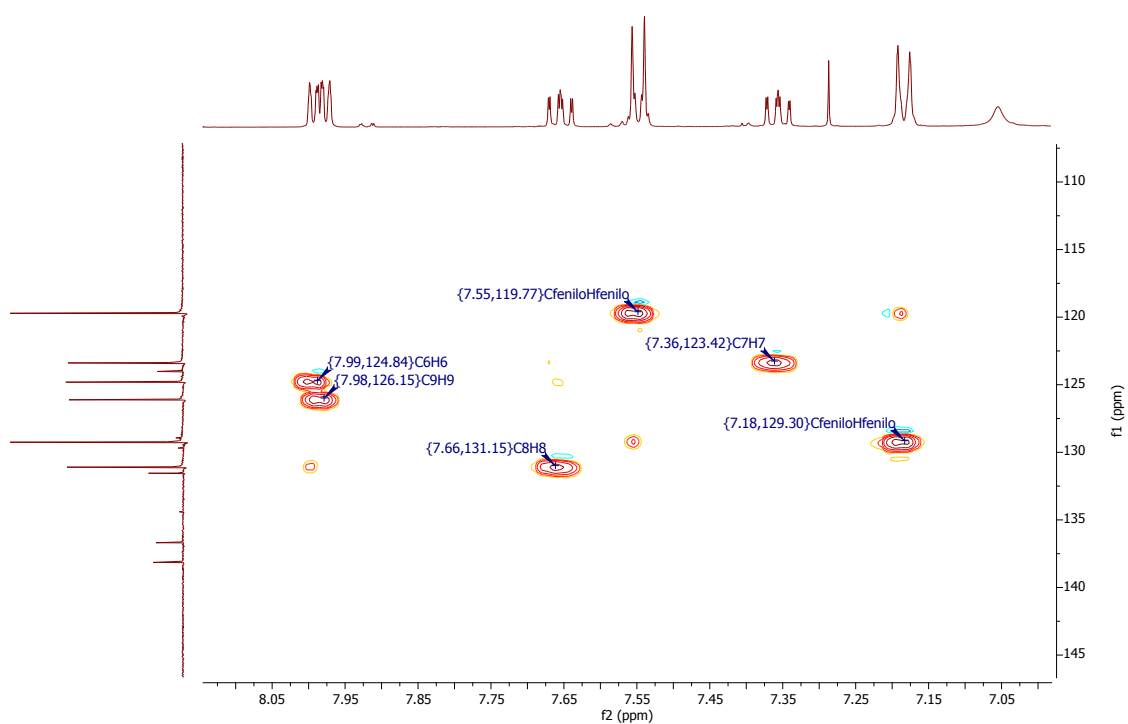


Fig. 3.27. Ampliación de la zona de hidrógenos y carbonos aromáticos para **11i**

Con esto las asignaciones para C e H son:

f1 (ppm)	f2 (ppm)	Anotaciones
29.55	1.30	CH₂CH₂
20.68	2.37	CH₃ anillo
22.01	2.90	CH₃
129.30	7.18	C3' H3'
123.42	7.36	C7 H7
119.77	7.55	C2' H2'
131.15	7.66	C8 H8
126.15	7.98	C9 H9
124.84	7.99	C6 H6

Para la asignación de los carbonos cuaternarios se empleó la técnica de correlación bidimensional HMBC. **Fig. 3.28**

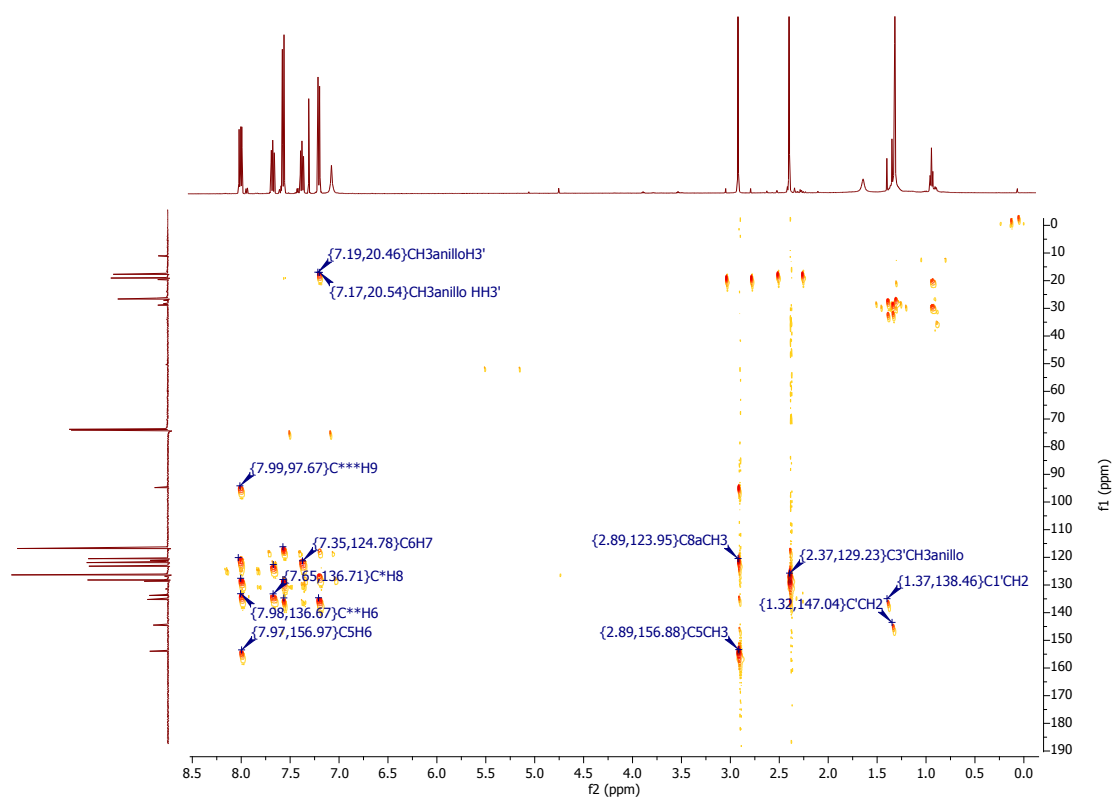
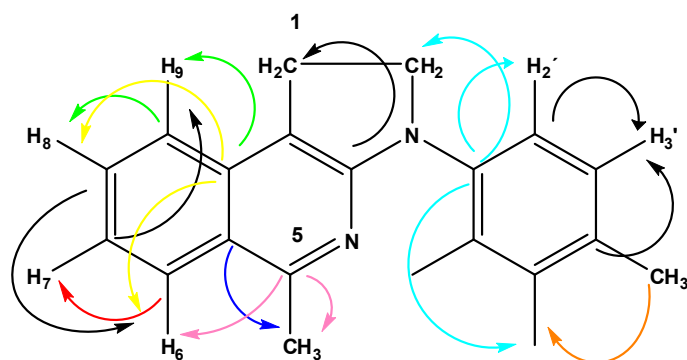


Fig. 3.28. Espectro de correlación C-H HMBC para 5-metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]isoquinolina

En el siguiente esquema se muestran algunos de los acoplamientos C-H:



Según lo antes estudiado se resume en la siguiente tabla, los acoplamientos a 2 y 3 enlaces.

f1 (ppm)	f2 (ppm)	Anotaciones
20.68	7.19	CH₃anillo→H3'
97.67	7.99	C4→H5
119.69	7.55	C2'→H3'
123.62	8.00	C7→H9
123.95	2.89	C5a→CH₃
124.78	7.35	C6→H7
126.13	7.65	C9→H8
129.23	2.37	C3'→CH₃ anillo
131.10	7.98	C8→H6
131.54	7.55	C4'→H3'
136.7	7.98	C9a→H6
	7.65	C9a→H8
138.19	7.18	C1'→H2'
	7.54	C1'→H3'
	1.37	C1'→CH₂
147.04	1.32	C3a→CH₂
156.97	2.89	C5→CH₃
	7.97	C5→H8

4. Resumen y Conclusiones

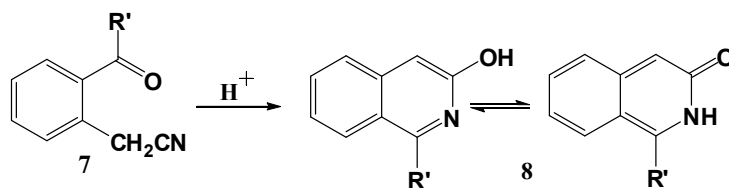
En este trabajo se estudió la síntesis de derivados de isoquinolinas empleando catalizadores heterogéneos y otras metodologías tendientes a optimizar estos procesos, de manera de minimizar la producción de residuos, disminuir los tiempos de reacción así como la formación de productos secundarios, todo esto dirigido hacia el desarrollo de métodos benignos hacia el medio ambiente.

Los compuestos seleccionados fueron 2*H*-isoquinolin-3-onas 1-sustituidas (**8**) y 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas (**9**).

Finalmente sobre las 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas se estudió su reactividad frente a algunos reactivos con el objetivo de obtener pirrolo [2,3-*c*]isoquinolinas sustituidas.

Síntesis de 2*H*-isoquinolin-3-onas (8**)**

La síntesis de estos compuestos fue estudiada previamente en nuestro laboratorio a través de ciclización intramolecular de 2-acilfenilacetnitrilos (**7**) empleando para tal fin resinas de intercambio iónico Amberlyst 15, Amberlyst XN 1010 y ácidos minerales como H₂SO₄ y CH₃SO₃H.



En base a estos antecedentes y a otros estudios realizados relacionados con la obtención de cetonas aromáticas por acilación de Friedel Crafts de derivados aromáticos, se planteó la obtención de las cetonas (**7**), usadas como sustratos en la síntesis de 2*H*-isoquinolin-3-onas (**8**), a partir de ácidos benzoicos *orto* sustituidos empleando catálisis heterogénea.

En una primera instancia se llevaron a cabo reacciones de acilación de benceno con ácido 2-metilbenzoico (**1**) y su éster etílico (**2**) como agentes acilantes, empleando como catalizadores heterogéneos P₂O₅/SiO₂, HClO₄/SiO₂, ZrO₂, resinas **Amberlyst 15** y **zirconia sulfatada**. El producto final, la 2-metilbenzofenona se sometería a bromación y posterior cianuración para dar los 2-acilfenilacetnitrilos (**7**). La elección de los mismos se basó en información de la literatura respecto a su uso en reacciones de Friedel-Crafts empleando ácidos benzoicos.

De estos dos agentes acilantes el ácido 2-metilbenzoico (**1**) fue el único que presentó una reactividad moderada frente al sistema catalítico P₂O₅/SiO₂ en su reacción frente a benceno. Al emplear bencenos sustituidos su uso no fue

satisfactorio dando lugar a la formación de más de un producto de difícil separación. Los restantes catalizadores no presentaron actividad.

Con estos resultados se estudió la reacción entre el ácido 2-cianometilbenzoico (**5**) y benceno, empleando como catalizadores **P₂O₅/SiO₂**, **HClO₄/SiO₂**, **ZrO₂**, resinas Amberlyst 15, zirconia sulfatada y líquidos iónicos (**TMBSA**, **[TEBSA][HSO₄]** y **[EtPy]⁺[CF₃COO]⁻**).

Los catalizadores fueron usados variando las proporciones de los mismos obteniendo como resultado una buena actividad en relación a la formación de la cetona esperada (**7**), siendo los más efectivos **[TEBSA][HSO₄]**, **[EtPy]⁺[CF₃COO]⁻**, y **ZrO₂/SO₄²⁻**. Con el empleo de los restantes catalizadores se obtuvieron rendimientos inferiores.

Con **ZrO₂/SO₄²⁻** se obtuvo un resultado significativo ya que extendiendo los tiempos de reacción pudo observarse por análisis en CCD que la cetona formada comenzó a consumirse dentro de la mezcla de reacción formándose un nuevo producto. Luego del aislamiento, por análisis de resonancia magnética nuclear pudo comprobarse que la cetona formada (**7a**) había experimentado ciclización intramolecular en el medio de reacción para dar la 1-fenil-2*H*-isoquinolin-3-ona (**8**) en buen rendimiento, siendo este último producto uno de los objetivos en este trabajo de tesis, convirtiéndose esta síntesis en un proceso “one pot”, con ventajas dadas en una disminución notable en los tiempos de reacción, así como en la cantidad de los reactivos necesarios y volúmenes de solvente.

Merece también mencionarse el uso de **ZrO₂**. La aplicación de este catalizador mostró la formación de la cetona (**7**) que con el transcurso del tiempo dio lugar también al producto de ciclización, la 1-fenil-2*H*-isoquinolin-3-ona (**8**). De todas maneras, el tiempo para alcanzar este resultado fue mayor y el rendimiento netamente inferior.

Debido a esto se eligió a la zirconia sulfatada como catalizador para la síntesis de 2*H*-isoquinolin-3-onas (**8**) por su menor tiempo de reacción (6 hs) con una relación 1:1 de catalizador /sustrato. Se realizaron reacciones con otros derivados aromáticos obteniéndose muy buenos a moderados rendimientos de los productos de acuerdo a las características del derivado aromático utilizado.

El catalizador fue recuperado y reutilizado en cuatro procesos consecutivos con una pérdida mínima en el rendimiento (8 %).

Síntesis de 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas

Estos compuestos habían sido obtenidos previamente en nuestro laboratorio a partir de reacción de 2-acilfenilacetoneitrilos (**7**) con aminas primarias alifáticas y aromáticas empleando ácido trifluoroacético como catalizador con buenos rendimientos pero con la desventaja de que los tiempos de reacción eran muy extensos (del orden de 48 a 160 h). Debido a esto se buscó optimizar esta síntesis reemplazando el TFA por catalizadores heterogéneos y además el empleo de metodologías que permitan obtenerlos en menores tiempos de reacción.

En una primera instancia se evaluaron diferentes catalizadores heterogéneos buscando la optimización de este proceso para la reacción de 2-benzoilfenilacetoneitrilo (**7a**) con anilina en etanol para dar 1-fenil-3-fenilaminoisoquinolina (**9c**). Frente a experiencias previas en la primera parte de este trabajo en relación a la observación de la ciclización intramolecular de 2-acilfenilacetoneitrilos (**7**) al emplear algunos catalizadores heterogéneos se eligieron **HClO₄/SiO₂** y **P₂O₅/SiO₂** como candidatos potenciales para efectuar la reacción dado que los mismos son además de fácil preparación en el laboratorio y presentan un gran número de aplicaciones.

Se comenzó con ensayos de evaluación buscando en primera instancia la proporción óptima de catalizador a ser usada.

Se concluyó que las mejores condiciones para llevar a cabo esta reacción son: una relación de catalizador/sustrato de 0.3:1 para el **HClO₄/SiO₂** y de 0.1:1 para **P₂O₅/SiO₂** realizando las reacciones a 80°C con un exceso de la amina (2 mmoles).

En una segunda etapa se realizaron las reacciones con 2 sustratos (**7a**, R: fenil y **7b**, R: metil) y 4 aminas (metilamina, *n*-butilamina, anilina y *p*-toluidina) analizando comparativamente su uso con el empleo de catálisis homogénea, obteniéndose ocho 3-aminoisoquinolinas. Se observó una mejor actividad para el **P₂O₅/SiO₂** en relación al uso de **HClO₄/SiO₂** en tiempos de reacción similares. Respecto al uso de ácido trifluoroacético como catalizador se concluyó que, el **P₂O₅/SiO₂** aportó rendimientos y tiempos de reacción similares con buena selectividad, una menor formación de subproductos, pudiendo recuperarse la aminoisoquinolina sin reaccionar.

Con este catalizador y bajo las condiciones de reacción optimizadas se sintetizaron otras aminoisoquinolinas (**9**) empleando tres sustratos (**7c**, R: etil, **7d**, R: bencil y **7e**, R: *p*-tolil) además de los dos empleados anteriormente y diferentes aminas, obteniéndose un número total de quince compuestos, cinco de

los cuales ya habían sido obtenidos en trabajos previos, siendo las otras diez aminoisoquinolinas nuevas. Los rendimientos fueron muy buenos para aquellos productos provenientes de sustratos y aminas con sustituyentes alquílicos, siendo inferiores para aquellos con sustituyentes aromáticos, lo que podría indicar que el factor estérico jugó un rol importante en la reacción.

Se emplearon también catalizadores líquidos heterogéneos, en este caso líquidos iónicos. Con estos se diseñó un método de obtención a partir del ácido 2-cianometilbenzoico (**5**), que fue transformado en la cetona (**7**) por reacción con benceno. Completada la reacción, se separa el líquido iónico extrayendo la mezcla de reacción con éter, en el cual LI es insoluble. La cetona sin purificar, con trazas de LI se sometió a reacción con aminas con formación de la 3-aminoisoquinolina correspondiente (**9**). El catalizador que aportó los mejores resultados fue **[TEBSA][HSO₄]**, empleándose en una relación 1:1 respecto a los reactivos, pero sin variación en los extensos tiempos de reacción necesarios. Las ciclocondensaciones con metilamina y butilamina (**9a** y **9b**) arrojaron los mejores rendimientos.

Si bien los catalizadores sólidos y líquidos demostraron poseer ventajas en lo que respecta a selectividad y desarrollo de la técnica, obteniendo un menor volumen de residuos, recuperación del reactivo y otras ventajas que permitieron un considerable acercamiento hacia procesos más amigables con el medio ambiente, esta reacción siguió siendo un proceso que demanda un largo tiempo de reacción.

Debido a esto, se intentó modificar este proceso llevando a cabo las reacciones empleando irradiación de microondas.

Los primeros ensayos se realizaron en un horno a microondas doméstico a fin de examinar el comportamiento de la reacción en términos globales empleando 2-propanoilfenilacetnitrilo (**7c**) y *p*-toluidina en presencia de **P₂O₅/SiO₂** en proporciones variables comprobando que la reacción podía llevarse a cabo aún sin el empleo de catalizador, en ausencia de solvente y con una duración de 2 h.

En estas condiciones se llevaron a cabo la síntesis de ocho 3-aminoisoquinolinas con rendimientos de moderados a bajos según el sustrato y la amina empleada en un tiempo de dos horas.

Se utilizó finalmente un horno a microondas para síntesis para realizar estas reacciones variando la temperatura de la muestra. Los ensayos se realizaron con solvente debido a requerimientos técnicos del equipo. Se encontró que los mejores resultados se obtuvieron a una temperatura de 180°C con un tiempo de reacción de 40 minutos. Los rendimientos para siete compuestos obtenidos fueron variables entre el 30-56 %. La gran ventaja del método radica en la notable

disminución del tiempo de reacción, ej: para el compuesto **9d** (R: fenil, R': p-tolil) de 168 hs la reacción pasó a completarse en 40 minutos. El rendimiento para la misma fue del 36 % empleando irradiación de microondas en comparación con el 42% empleando calentamiento convencional. Por último, otra ventaja es la mínima formación de subproductos, lo que hace posible la separación de la mezcla y la recuperación del reactivo que puede ser utilizado en un segundo ciclo, sumado esto al hecho de no emplear catalizadores.

Reactividad de 3-aminoisoquinolinas (9)

En esta última parte del trabajo se estudió la reacción de 3-aminoisoquinolinas (**9**) frente a: cloruro de cloroacetilo y 1,2-dibromoetano.

Para la reacción con cloruro de cloroacetilo se emplearon como sustratos siete ejemplos de 3-aminoisoquinolinas (**9**) con sustituyentes alquílicos y arílicos sobre el N.

De los ejemplos ensayados solo presentaron reactividad dos sustratos, 1-Metil-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**) y 1-(4-metilfenil)-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9o**), los que dieron lugar a dos nuevos productos de *N*-acilación (**10i**) y (**10o**) en rendimientos moderados con una buena recuperación de la 3-aminoisoquinolina de partida.

Sin embargo no se pudo llegar a la formación del compuesto esperado por reacción de alquilación sobre el anillo aromático, debido posiblemente a una alta estabilidad de la amida formada.

De los restantes ejemplos, aquellos que poseían sustituyentes alquílicos sobre el nitrógeno (R': Me y R': *n*-butil) mostraron una elevada reactividad, con formación de mezclas de productos muy complejas. Para aquellas sustituidas con R= fenilo sobre el N se observó la formación de un producto muy polar que fue atribuido a la formación de la sal cuaternaria del reactivo (**9**). Luego del aislamiento se recuperó el reactivo de partida.

Finalmente la reacción frente a 1,2-dibromoetano fue realizada empleando CO₃Na₂ sólido como base. Se llevaron a cabo reacciones con varios sustratos (**9**) obteniéndose el producto esperado para 1-Metil-*N*-(4-metilfenil)isoquinolin-3-amino (**9i**) para dar 5-metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]isoquinolina (**11i**). Los restantes sustratos no mostraron reactividad.

Todos los compuestos conocidos fueron caracterizados mediante resonancia magnética nuclear de carbono e hidrógeno. Los compuestos nuevos

fueron caracterizados mediante RMN empleando técnicas de correlación homo y heteronuclear.

Las conclusiones mas importantes de este trabajo que pueden mencionarse son:

- Se prepararon exitosamente seis 2*H*-isoquinolin-3-onas mediante el empleo de **ZrO₂/SO₄²⁻** a través de una síntesis “one pot” con importantes ventajas entre ellas, una disminución de los pasos de reacción, una notable reducción de los tiempos para completar la misma y rendimientos de muy buenos a moderados. De los seis compuestos mencionados, tres son nuevos.
- El catalizador antes mencionado fue recuperado y reutilizado en cuatro ciclos sin cambio apreciable en el rendimiento de los productos obtenidos.
- La reacción entre 2-acilfenilacetonitrilos y aminas para dar 3-aminoisoquinolinas 1-sustituidas se desarrolló de manera exitosa, con buenos rendimientos aunque con extensos tiempos de reacción mediante el empleo de un catalizador de sencilla preparación, **P₂O₅/SiO₂** con la obtención de quince compuestos, de los cuales diez son nuevos.
- Empleando irradiación de microondas se logró disminuir el prolongado tiempo de reacción (entre 48 y 160 h). Se obtuvieron ocho 3-aminoisoquinolinas con buenos rendimientos con un tiempo de 40 minutos para completar cada reacción. En adición estas reacciones se llevaron a cabo sin empleo de catalizador.
- Las reacciones, ya sea efectuadas con calentamiento convencional o con irradiación de microondas, presentaron alta selectividad con una mínima formación de subproductos y recuperación del reactivo de partida, el que fue empleado en ciclos posteriores.
- Se estudió la reactividad de 3-aminoisoquinolinas frente a dos reactivos. Estas reacciones dieron por resultado la formación de tres nuevos compuestos, dos de ellos fueron producto de *N*-acilación sobre el nitrógeno del grupo amino y el tercero se alquiló sobre el N del grupo amino exocíclico con posterior sustitución sobre el C-4 de la isoquinolina dando lugar a la formación de 5-metil-3-(4-metilfenil)-2,3-dihidro-1*H*-pirrolo[2,3-*c*]isoquinolina.

Este Trabajo de Tesis ha dado lugar a las siguientes publicaciones y congresos nacionales e internacionales:

Trabajos publicados:

-"P₂O₅/SiO₂: a Simple and Effective Catalyst for the Synthesis of N-substituted 1- Alkyl and 1-Aryl 3-Aminoisoquinolines"

Leticia Méndez, Alicia S. Cánepa, Rubén Rimada y Rodolfo D. Bravo.

Letters in Organic Chemistry, vol.10 240-244, 2013.

-"A Convenient One-Pot Synthesis of 1-aryl-substituted 2H-isoquinolin-3-ones"

Leticia Méndez, Alicia S. Cánepa, Gonzáles M. Gloria and Rodolfo D. Bravo.

Tetrahedron Letters, vol.53, 6,688-690, 2012.

Presentaciones en Congresos Nacionales

-"Síntesis asistida por microondas de 3-aminoisoquinolinas 1-Sustituidas".

Méndez J. Leticia, Rimada Rubén, Cánepa Alicia S., Bravo Rodolfo D..

XVIII Simposio Nacional de Química Orgánica, Córdoba, Argentina.

Noviembre 2011. Resumen.

-"Optimización de la síntesis de 3-aminoisoquinolinas empleando catálisis heterogénea y microondas".

Méndez Leticia

XVIII Jornadas de jóvenes investigadores, Santa Fe, Argentina.

Octubre 2010. Artículo completo.

-"Síntesis "one-pot" de 1-aryl-2H-isoquinolin-3-onas".

Méndez Leticia, Cánepa Alicia S. y Bravo Rodolfo D.

XVII Simposio Nacional de Química Orgánica, Mendoza, Argentina.

Noviembre 2009. Resumen.

-"Uso de catalizadores eco-compatibles en la síntesis de 3-aminoisoquinolinas".

Méndez Leticia, Cánepa Alicia y Bravo Rodolfo D.

XVII Simposio Nacional de Química Orgánica, Mendoza, Argentina.

Noviembre 2009. Resumen.

-“Síntesis de 3-aminoisoquinolinas empleando catalizadores eco-compatibles”.

Méndez Leticia, Cánepa Alicia y Bravo Rodolfo D.

XVII Jornadas de jóvenes investigadores, Entre Ríos, Argentina.

Octubre 2009. **Artículo completo.**

Presentaciones en Congresos Internacionales

- “Síntesis de 3- amionoisoquinolinas empleando líquidos iónicos”

Méndez Leticia; Cánepa Alicia y Bravo Rodolfo.

Congreso Latinoamericano de Química, CLAQ-2012, Cancún, México.

Octubre, 2012. Artículo Completo.