

## **QUÍMICA VERDE: UN NUEVO ENFOQUE AMBIENTAL PARA LA SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS Y SUS DERIVADOS**

**Jadileyg Gabriela León**

Facultad de Ciencias Básicas. Escuela de Ciencias Químicas. Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia. Avenida Central del Norte 39-115, 150003. Tunja. Boyacá. Colombia.

[gaby\\_leon826@hotmail.com](mailto:gaby_leon826@hotmail.com)

<u>PALABRAS CLAVE</u>	<u>RESUMEN:</u>
Química Verde	La química verde se enfoca en procesos que están asociados con la prevención de la contaminación ambiental mediante el diseño de nuevas metodologías para la síntesis de productos químicos que no sean perjudiciales para el medio ambiente. Como producto de esta metodología ambiental, se proponen nuevas rutas sintéticas de compuestos heterocíclicos, para isoquinolinas y sus derivados, obteniéndose procesos que minimicen el consumo de energía, la producción de residuos o el uso de materiales corrosivos, explosivos, volátiles y no biodegradables. En el presente trabajo, se estudian nuevas vías de síntesis de isoquinolinas y sus derivados utilizando catalizadores y compuestos orgánicos, como mecanismos para la obtención de estos heterociclos.
Química Orgánica	
Heterociclos	
Isoquinolinas	

### **GREEN CHEMISTRY: A NEW APPROACH TO ENVIRONMENTAL SYNTHESIS ISOQUINOLINES AND THEIR DERIVATIVES**

#### KEYWORDS

Green Chemistry  
Organic Chemistry  
Heterocycles  
Isoquinolines

**ABSTRACT:** Green chemistry focuses on processes that are associated with the prevention of environmental pollution through the development of new methodologies for the synthesis of chemicals that aren't harmful to the environment. As a result of this environmental methodology, new synthetic routes heterocyclic compounds are proposed, to isoquinolines and their derivatives, obtaining processes that minimize energy consumption, waste production or the use of corrosive materials, explosives, volatiles and non-biodegradable. In this paper, new synthetic routes are studied isoquinolines and their derivatives using catalysts and organic compounds, such as mechanisms for obtaining these heterocycles.

#### **INTRODUCCION**

Actualmente, las investigaciones científicas en la síntesis de compuestos orgánicos, han tenido un nuevo enfoque como el fin de prevenir o minimizar la contaminación generada a partir de la obtención de compuestos químicos. Esta nueva estrategia ambiental se denomina Química Verde y surge como una necesidad para evitar la formación de desechos contaminantes y propiciar la economía de tiempo y de recursos. Se propone por medio de esta nueva actividad, diseñar pasos sintéticos alternativos que no requieran sustratos o disolventes tóxicos, así como diseñar nuevas metodologías sintéticas, en las cuales se utilicen fuentes de energía no convencionales. [1]

La química orgánica heterocíclica es una rama muy grande e importante de la química orgánica. Muchos de los compuestos naturales están constituidos por heterociclos que son de importancia fundamental para los sistemas vivos. [2]

Estos compuestos heterocíclicos tienen una amplia gama de aplicaciones: en sistemas catalíticos, en la industria farmacéutica y de agroquímicos. Una de las principales razones del uso de esta clase de compuestos es que es posible modificar su funcionalidad al modificar sutilmente su estructura. [3]

En este grupo de heterociclos se encuentran las isoquinolinas, son compuestos benzopiridínicos, cuya estructura está formada por la fusión de un anillo de benceno y uno de piridina. Las isoquinolinas son sustancias incoloras, funden a 24°C y su punto de ebullición es a 242°C [4], tienen baja solubilidad en agua, pero se disuelven en etanol, acetona,

éter dietílico, disulfuro de carbono, y disolventes orgánicos. Son los alcaloides más abundantes, no sólo en cuanto a su variedad estructural sino también por su distribución. [5]

Son importantes debido a que sus estructuras se encuentran en muchos alcaloides que presentan actividad biológica. [6] Las isoquinolinas se utilizan en la química farmacéutica como agentes anestésicos, antidepresivos, desinfectantes y vasodilatadores entre otros. Por lo anterior el método de síntesis de isoquinolinas es importante y se han ido modificando protocolos que no son apreciables en la química verde.

La isoquinolina se aisló por primera vez del alquitrán de hulla en 1885 por Hoogewerf y Van Dorp. Se aisló por medio de una cristalización fraccionada de sulfato ácido. Posteriormente, en 1914, Weissgerber desarrolló un método más rápido por medio de una extracción selectiva del alquitrán de hulla. [7]

Entre las estrategias de síntesis para la formación de isoquinolinas se encuentran los métodos de: Pummerer [8], Bischler-Napieralski [9], Friedel-Craft [10], Horner [11] y Pictet-Spengler [12],

En este artículo se describen métodos y rutas de obtención de isoquinolinas y sus derivados, enfocados en la química verde. Esta metodología tiene como objetivos, generar sustancias que tengan poca o ninguna toxicidad, minimizar la formación de subproductos, uso de catalizadores reutilizables y diseñar productos químicos de tal manera que al finalizar su función no persistan en el medio ambiente sino que se transformen en productos de degradación inocuos.

## DISCUSION DE RESULTADOS

### Rutas de síntesis catalizadas

Con el fin de contribuir con la química verde, se crea la necesidad de mejorar sistemas catalíticos y eliminar tecnologías contaminantes para ser sustituidas por alternativas benignas.

Una línea actual en la catálisis implica el desarrollo de sistemas catalíticos reutilizables y favorables con el medio ambiente [13]. Los catalizadores sólidos ácidos tales como óxidos metálicos, óxidos metálicos sulfatados, arcillas y zeolitas son de hecho una alternativa más favorable para estos problemas.

Actualmente se está trabajando en la aplicabilidad de las zeolitas, arcillas y óxidos de metal común sobre la síntesis química fina [14]. La transposición de Beckmann constituye una ruta común, empleada en la química orgánica para transformar cetoximas en amidas. Sin embargo, esta ruta plantea problemas medioambientales y operacionales significativos, tales como la generación de sales no deseables y corrosión del equipo [15]. Para resolver estos inconvenientes, se han propuesto catalizadores sólidos ácidos. Entre los catalizadores heterogéneos típicos para esta reacción se encuentran catalizadores sólidos ácidos tales como las zeolitas [16], [17], entre otros. Estos catalizadores tienen un bajo impacto ambiental, un bajo coste de reacción e implican un proceso simple.

### Hacia una síntesis verde de isoquinolina: transposición de Beckmann de E, E-cinnamaldoxima sobre H-zeolitas.

Recientemente, Thomas et al. [18] han reportado el método de transposición de Beckmann para obtener isoquinolina a partir de cinnamaldoxima utilizando H-zeolitas, K-10 arcilla y algunos óxidos metálicos. Este estudio se hizo con condiciones optimizadas de temperatura, velocidad espacial y catalizador.

La Cinnamaldoxima, bajo condiciones de reacción ambientales de los catalizadores se sometió a la migración de electrones de nitrógeno (transposición de Beckmann), seguido por una ciclación intramolecular para dar isoquinolina. Se generaron reacciones colaterales que incluían deshidratación de cinnamaldoxima para obtener cinnamo-nitrilo e hidrólisis para obtener cinamaldehído. (Figura 1)

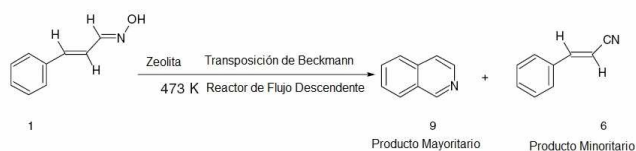


Figura 1. Mecanismo de transposición de Beckmann.

Se observó que la formación de isoquinolina fue favorable en catalizadores de zeolita. Estos catalizadores fueron susceptibles para la desactivación y la disminución en el porcentaje de conversión de la oxima. Además de esto, los catalizadores pudieron ser reciclados, sin pérdida de actividad y cambio de producto.

### Transposición de Beckmann de E, E-cinnamaldoxima en tierra rara intercambiada con zeolitas HFAU-Y (Ce3+, La3+, y RE3+): Un proceso verde eficiente para la síntesis de isoquinolina.

Como parte de esta investigación, Thomas et al. [19] plantean un protocolo de estado sólido de lecho fijo para la síntesis de isoquinolina. Se presenta la transposición de Beckmann en fase de vapor de

cinnamaldoxima a isoquinolina sobre tierras raras para intercambio con zeolitas HY, con el intento de racionalizar los resultados en base a las propiedades físico-químicas. (Figura 2)

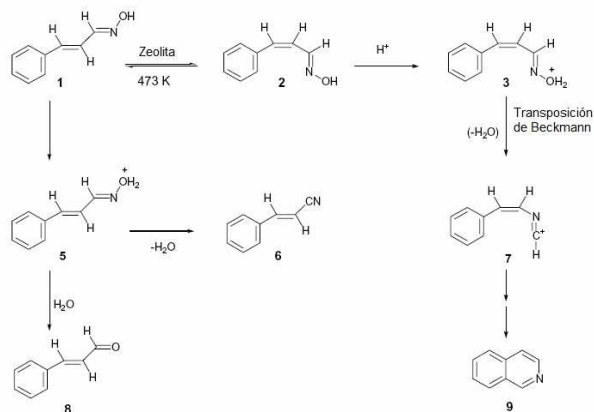


Figura 2. Mecanismo de transposición de Beckmann con zeolita HY.

En este estudio, Thomas et al. [19] realizan una novedosa aplicación de catalizadores sólidos ácidos en la transposición de Beckmann de E, E-cinnamaldoxima para la síntesis de un compuesto heterocíclico importante, la isoquinolina. La E, E-cinnamaldoxima bajo condiciones de reacción ambientales sobre catalizadores de zeolita se somete a transposición de Beckmann para producir isoquinolina con rendimientos de 86 a 95%. La H-Y zeolita produce una máxima cantidad del producto deseado (rendimiento 95,6%). Esta reacción es simple, eficaz, no implica cualquier otro aditivo, y no es perjudicial para el medio ambiente.

Otro de los métodos más potentes para la construcción de estos compuestos heterocíclicos es la ciclación Pictet-Spengler. [20]. La reacción consiste en la condensación de un derivado de β-feniletilamina con un compuesto carbonilo, generando una imina (base de Schiff), que se somete a ciclación a través una sustitución electrófila aromática intramolecular, produciendo el derivado de isoquinolina, como se ilustra en la Figura 3.

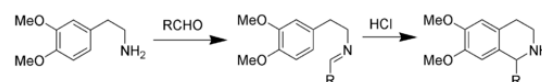


Figura 3. Mecanismo de ciclación Pictet-Spengler.

### Preparación en un solo paso de tetrahydroisoquinolinas 1-sustituidos a través de la reacción de Pictet-Spengler utilizando catalizadores de zeolita:

Se ha estudiado ampliamente la aplicación de sólidos ácidos y bases (minerales de arcillas naturales y modificadas, montmorillonitas, zeolitas, óxidos mixtos, hidróxidos dobles en capas) como catalizadores eficaces en la síntesis orgánica debido a que son catalizadores importantes desde el punto de vista medioambiental. [21]

La Ersorb-4 (E4), [22] es una zeolita de tipo adsorbente débilmente ácido con un tamaño de poro de 4 Å. Puede adsorber moléculas pequeñas como el agua, el ácido clorhídrico, amoníaco, metanol, etc. Tiene varias ventajas: es ecológico, no tóxico, recuperables, reutilizables y de bajo costo. Recientemente se informó de que E4 mostró una buena actividad en diferentes reacciones de condensación.

Hegedüs, et al. [22] estudiaron la reacción de Pictet-Spengler que se llevó a cabo utilizando una zeolita con pequeño tamaño de poro. (Figura 4)

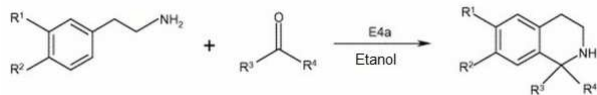


Figura 4. Mecanismo Pictet-Spengler catalizado por zeolita.

Se obtiene el derivado de la isoquinolina por medio de la reacción de Pictet-Spengler utilizando la zeolita E4 como catalizador para este mecanismo. Este catalizador es fácilmente separable y reciclable, tiene altas conversiones y un tiempo de reacción más corto que cuando se emplea el ácido acético o ácido trifluoroacético.

Utilizando este mismo método de Pictet-Spengler se han estudiado una variedad de reacciones orgánicas en agua o medios acuosos desde el punto de vista de la química verde. Estos métodos han recibido atención debido a las propiedades físicas y químicas del agua. En las reacciones acuosas comúnmente reportadas, se utilizan catalizadores combinados de ácido de Brønsted-tensoactivo (BASC) que desempeñan un papel importante no sólo para la activación del sustrato, sino también para solubilizar los sustratos orgánicos generados por la formación de dispersiones coloidales.

**Síntesis de isoquinolinas a través de reacciones de Pictet-Spengler catalizadas por combinación de ácido de Brønsted-tensoactivo en medios acuosos.**

La eficiencia de los BASC para reacciones de deshidratación en agua, conllevaron a Saito, et al. [23] a examinar las reacciones de Pictet-Spengler para obtener tetrahydroisoquinolinas e isocromanos en medio acuoso, utilizando el ácido perfluorooctanosulfónico (PFOSA) como BASC para catalizar la reacción de manera eficiente. Además de ello, se adicionó a la reacción 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) haciendo que este proceso se acelere.

Este método contribuye a la síntesis de compuestos de isocromano y tetrahydroisoquinolina, y es eficiente desde el punto de vista de la reducción de disolvente orgánico.

La reacción de Pictet-Spengler es útil para la síntesis de derivados de la isoquinolina. Actualmente, se ha estudiado este tipo de reacción con catalizadores heteropoliácidos y heteropoliácidos soportados.

**Síntesis de N análogos de la sulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina catalizada por ácido tungstosfórico.**

Pingaew, et al. [24] desarrollaron un protocolo sencillo y respetuoso con el medio ambiente para la síntesis de N -sulfonil- 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas utilizando la reacción de Pictet-Spengler en presencia de ácido tungstosfórico.(Figura 5)

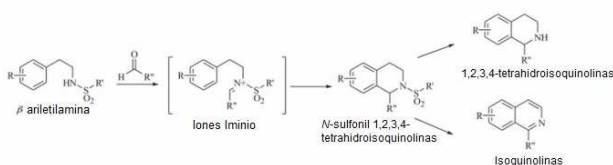


Figura 5. 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas e isoquinolinas obtenidas a partir de N -sulfonil- 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas.

Una de las metodologías más eficaces para sintetizar el núcleo isoquinolina es la reacción de Pictet-Spengler catalizada por ácido. [25] El protocolo implica la ciclación de iones iminio derivados de la condensación de derivados de  $\beta$ -ariletilamina con aldehídos. Las 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas se pueden obtener fácilmente por desulfonilación

reductiva [26], mientras que, las isoquinolinas a través de procesos tándem de  $\beta$ -eliminación y aromatización [27]. Sin embargo, muchos de estos procedimientos Pictet-Spengler sufren desventajas, por el uso de catalizadores corrosivos, sensibles y costosos, y condiciones ácidas extremas, además de la preparación de catalizadores carbonilos protectores, que es un proceso tedioso.

Para evitar estas limitaciones, se desarrolló un procedimiento suave y novedoso para la síntesis del núcleo isoquinolina utilizando catalizadores heteropoliácidos (HPA) que han ganado mucha atención como catalizadores versátiles en síntesis orgánica debido a su propiedad con el medio ambiente, actividades catalíticas altas, disponibilidad comercial, alta estabilidad a la humedad y el aire, y la facilidad de manejo [28] [29]. Estos catalizadores se han aplicado a la síntesis de compuestos heterocíclicos en particular y son una estrategia ecológica para llevar a cabo reacciones de Pictet-Spengler.

**Preparación eficiente de N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas y análogos de anillo usando un catalizador reciclable  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O/SiO_2$ .**

Pasquale, et al. [30] describen la preparación y caracterización de un catalizador HPA-tipo Wells-Dawson con la fórmula  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$  (WD), soportado en sílice (WD40). Este es usado como un catalizador ácido reciclable en la síntesis de N-sulfonil-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinas y análogos de anillo. (Figura 6)



Figura 6. Procedimiento de síntesis de N - (3,4-dichlorobenzylsulfonyl) - 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina.

Este catalizador HPA-tipo Wells-Dawson  $H_6P_2W_{18}O_{62} \cdot 24H_2O$ , es un catalizador eficiente y reciclable para la síntesis de moléculas biológicamente importantes. La reacción de Pictet-Spengler en presencia de este catalizador soportado en sílice permite preparar compuestos heterocíclicos con muy buenos rendimientos (60% a 95%), dando como resultado una alternativa limpia y útil, que tiene las ventajas de una metodología más verde con simplicidad operativa, el uso de un catalizador sólido reutilizable y no corrosivo, condiciones de reacción suaves, tiempos de reacción bajas, y buenos rendimientos.

Catalizadores heterogéneos también hacen parte de las vías de síntesis de isoquinolinas y sus derivados.

Los armazones organometálicos (MOF) han surgido como una clase relativamente nueva de materiales porosos, cristalinos, construidos a partir de los iones metálicos o clusters metálicos y conectores orgánicos multidireccionales [31] [32]. Como los MOF contienen ambos componentes inorgánicos y orgánicos en la estructura de red, conduce a propiedades físicas especiales, se consideran como materiales prometedores para aplicaciones potenciales en varios campos.

**Alquilación de C-1 de tetrahydroisoquinolina por reacción  $A^3$  usando un catalizador organometálico heterogéneo eficiente de  $Cu_2(BPDC)_2(BPY)$ .**

Zheng et al. [33] han desarrollado una reacción catalizada para formar tetrahydroisoquinolinas alquiladas-C1 con alta regioselectividad. Aunque los resultados interesantes se han obtenido para la

transformación, el desarrollo de enfoques ambientalmente más benignos sigue siendo el objetivo de la investigación. Para lograr procesos más ecológicos, los catalizadores sólidos deben ser explorados para la transformación, estos deben tener ventajas en cuanto a la facilidad de manejo, reciclaje y reutilización.

Dang et al. [34], mejoraron este procedimiento y presentan una reacción heterogénea catalizada por cobre de tetrahydroisoquinolina, aldehídos, y alquinos para formar derivados alquilados-C1 con alta regioselectividad utilizando el armazón organometálico de  $\text{Cu}_2(\text{BPDC})_2(\text{BPY})$  como catalizador reciclable. (Figura 7)

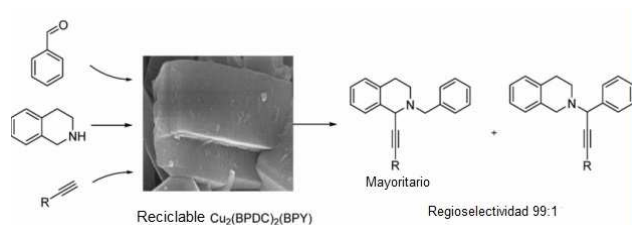


Figura 7. Reacción heterogénea catalizada por  $\text{Cu}_2(\text{BPDC})_2(\text{BPY})$ .

El  $\text{Cu}_2(\text{BPDC})_2(\text{BPY})$  demostró poseer alta actividad catalítica y regioselectividad en la reacción  $\text{A}^3$  de tetrahydroisoquinolina, aldehídos, y alquinos para formar derivados alquilados-C1. Este catalizador podría ser separado de la mezcla de reacción por centrifugación, recuperado y reutilizado varias veces sin una degradación significativa en la actividad catalítica.

Como estrategia de estudio y cumpliendo parámetros de la química verde, se han desarrollado catalizadores verdes que intervienen en reacciones de síntesis para las isoquinolinas y sus derivados. Se realizaron estudios por medio de reacciones de Friedel-Crafts y Pictet-Spengler, además de una reacción catalizada por un material carbonoso reutilizable, como se expone posteriormente.

***O*-Bencenodisulfonimida usada como catalizador ácido reutilizable para una síntesis fácil, eficiente, y verde de tetrahydroisoquinolinas y tetrahydro- $\beta$ -carbolinas a través de la reacción Pictet-Spengler.**

Por lo general, los ácidos de Bronsted o ácidos de Lewis se emplean como catalizadores para promover la reacción de Pictet-Spengler, que implican la ciclación de iones de iminio (o iminas) resultantes de la reacción de deshidratación de los derivados de 2-ariletilamina con aldehídos.

El uso de *o*-bencenodisulfonimida en cantidades catalíticas funciona como un ácido de Bronsted seguro, no volátil, y no corrosivo en algunas reacciones orgánicas catalizadas por ácidos.

Barbero, et al. [35] proponen una síntesis simple, eficiente y verde de tetrahydroisoquinolinas y tetrahydro- $\beta$ -carbolinas bajo el protocolo de Pictet-Spengler en presencia de *o*-bencenodisulfonimida que actúa como un catalizador ácido de Bronsted reutilizable. (Figura 8)

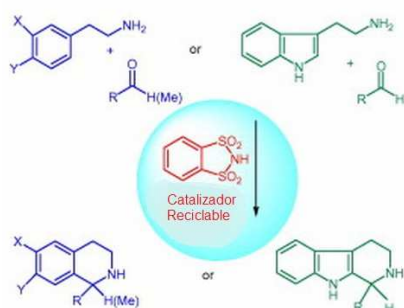


Figura 8. Mecanismo de Pictet-Spengler para la síntesis de tetrahydroisoquinolinas y tetrahydro- $\beta$ -carbolinas

Las condiciones de reacción fueron leves y los rendimientos del producto objetivo se lograron. El catalizador fue fácilmente recuperado y purificado, listo para ser utilizado en reacciones adicionales con ventajas económicas y ecológicas.

***Ácido algínico biopolimérico: Catalizador verde reciclable eficiente para la reacción de Friedel-Crafts de indoles con isoquinolina-1,3,4-trionas en agua.***

El ácido algínico puede actuar como un catalizador ácido de Bronsted para la activación de la cetona en una adición de Friedel-Crafts con indol. La isoquinolina-1,3,4-triona y sus derivados se han utilizado como productos intermedios versátiles para diversas transformaciones orgánicas.

Como parte de este trabajo de investigación hacia el desarrollo de métodos eco-sostenibles para las funcionalizaciones de derivados de indol, [36] Srivastava, et al. [37] dan a conocer un método simple, suave, práctico y amigable con el medio ambiente para la síntesis de derivados de la 4-hidroxi-4-indolilisoquinolina-1,4-diona a través de una hidroxialquilación de Friedel-Crafts de indoles N-protegidos/sin protección con una variedad de isoquinolina-1,3,4-trionas en agua a temperatura ambiente usando una cantidad catalítica de ácido algínico, un biopolímero catalizador ácido de Bronsted heterogéneo, barato, no tóxico, disponible de forma natural. (Figura 9)

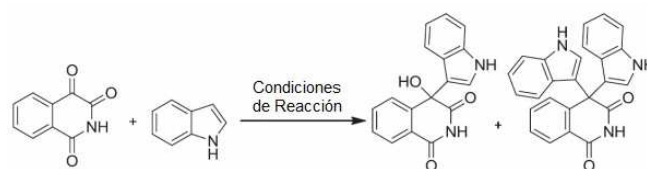


Figura 9. Reacción de Friedel-Crafts de isoquinolina-1,3,4-trionas en agua.

Los derivados de hidroxindolil resultantes se han utilizado eficientemente como electrófilos en una alquilación de Friedel-Crafts de indoles en posiciones de C-2/3 utilizando el mismo catalizador en condiciones suaves para proporcionar altos rendimientos de 4, 4-diindolilisoquinolina-1,3 (2H, 4H) -dionas.

***Síntesis fácil y eficiente de los derivados pirazoloisoquinolina y pirazolopiridina utilizando material carbonoso recuperable como catalizador sólido ácido.***

Se ha informado de métodos sintéticos para preparar derivados pirazoloisoquinolina y pirazolopiridina. [38] Estos métodos presentan desventajas tales como baja quimioselectividad, el uso de disolventes orgánicos, el requisito de un aparato especial (tal como microondas, ultrasonidos), y la dificultad en la recuperación y reutilización de los catalizadores.

Recientemente, materiales carbonosos sulfonados han recibido atención por su potencial como catalizadores ácidos. [39] Este tipo de catalizadores tienen muchas ventajas en catálisis de reacciones orgánicas por su eficiencia, fácil reciclaje, simplicidad operativa y no perjudican el medio ambiente. [40]

Chen, et al. [41] crearon un nuevo método para la síntesis de derivados pirazoloisoquinolina y pirazolopiridina por medio de la condensación en un solo paso de aminopirazoles, aldehídos, y ciclocetonas, usando un catalizador ácido sólido de material carbonoso ( $\text{C-SO}_3\text{H}$ ), fácilmente disponible, de alto rendimiento, barato y reutilizable.

Este catalizador tiene una actividad mucho mayor que los catalizadores convencionales ácidos sólidos y líquidos. El catalizador de material

carbonoso en este estudio fue recuperado y utilizado repetitivamente durante 4 ciclos y sólo después de este ciclo, se observó una mínima pérdida del 6% en su actividad catalítica.

Con la aparición del concepto de química verde, las transformaciones orgánicas fotoredox catalizadas han estado atrayendo mucha atención en los últimos años, debido a que estas transformaciones exhiben reactividades particulares. [42]

**Trifluorometilación selectiva y alquilación de tetrahydroisoquinolinas utilizando irradiación de luz visible por Rosa de Bengala.**

Una variedad de fotosensibilizadores a base de metales y colorantes orgánicos, se han estudiado como catalizadores fotoredox para transformaciones orgánicas bajo irradiación de luz visible [43]. Entre estas transformaciones, la reacción de acoplamiento cruzado dehidrogenativa oxidativa (CDC) es una estrategia atractiva. En este caso, la generación de productos intermedios de ion iminio mediante el uso de luz visible, catálisis fotoredox seguido por reacciones con pronucleófilos de carbono daría productos alfa-sustituídos. [44]

La  $\alpha$ -trifluorometilación de tetrahydroisoquinolinas es una transformación de gran alcance en la síntesis orgánica debido a que derivados de 1-trifluorometiltetrahydroisoquinolina, son compuestos bioactivos muy importantes [45]. Con base en lo anterior, Fu, et al. [46] diseñaron nuevas reacciones para la síntesis de heterociclos fluorados, por medio de una  $\alpha$ -trifluorometilación y  $\alpha$ -alquilación de tetrahydroisoquinolinas usando Rosa de Bengala como fotocatalizador en condiciones de reacción sin metal y aire como oxidante. (Figura 10)

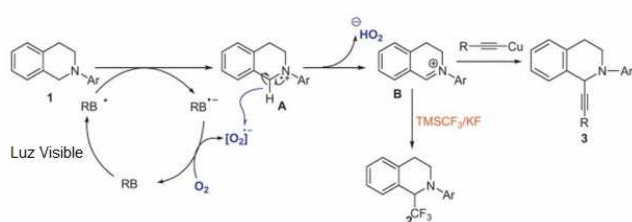


Figura 10. Reacción de Trifluorometilación selectiva y alquilación de tetrahydroisoquinolinas

Se desarrolló una reacción aeróbica, simple y eficaz, libre de metal catalítico para la oxidación directa  $\alpha$ -trifluorometilación y  $\alpha$ -alquilación de N-aril tetrahydroisoquinolinas por medio de irradiación de luz visible, para la formación de heterociclos fluorados. El proceso mostró considerables ventajas sintéticas en términos de diversidad de productos y la simplicidad operativa, viabilidad, así como las condiciones de reacción suaves utilizando la luz visible como la fuente de energía.

Procesos tándem de reacciones catalizadas por metales de transición han suministrado un algoritmo prometedor para abordar el requisito de ensamblar moléculas complejas a partir de materiales de partida simples de manera iterativa. El desarrollo de procesos de síntesis económicos simultáneamente benignos y de rápido acceso en condiciones suaves es de alta demanda.

Se describen dos métodos de síntesis, utilizando estos procesos, para la obtención de isoquinolinas y sus derivados.

**Procesos Tándem catalizados por AgI: Acceso regioselectivo a sustituidos fusionados de Benzimidazo [2,1-a] isoquinolinas, naftiridinas, tienopiridinas y quinoxalinas en agua.**

Rustagi, et al, [47] estudiaron la síntesis tándem regioselectiva de diversos compuestos sustituidos fusionados: benzimidazo [2,1-a] isoquinolinas, naftiridinas, tienopiridinas y quinoxalinas desde  $\alpha$ -alquilaldehydos y arilaminas, utilizando Ag<sup>I</sup> como catalizador en agua.

Muchas síntesis orgánicas se han llevado a cabo en disolventes modernos ambientalmente benignos. En particular, las reacciones de compuestos orgánicos insolubles en agua que tienen lugar en suspensión acuosa, es decir, "en agua", están ganando atención considerable debido a su alta eficiencia. [48] El agua, en contraste con disolventes de reacción orgánicos comunes, es un medio respetuoso con el medio ambiente y de bajo costo, que a menudo tiene un efecto sin precedentes sobre la velocidad y selectividad de las reacciones orgánicas a través de interacciones hidrofóbicas y el enriquecimiento de sustratos orgánicos en entornos hidrófobos locales.

La metodología desarrollada se ha ampliado para llevar a cabo ciclaciones dobles en procesos tándem para obtener poliheterociclos de fácil acceso, que pueden ser útiles para el rápido montaje de sistemas con conjugación extendida.

**Síntesis de isoquinolinas por iminación y posterior iminoanulación catalizada por paladaciclo de alquinos internos.**

La anulación catalizada por paladio de alquinos internos se ha convertido en una herramienta fiable y versátil para la síntesis conveniente de heterociclos derivados, tales como isoquinolinas e indoles [49].

En las últimas décadas, el desarrollo de reacciones de metales de transición catalizada para las construcciones del esqueleto de heterociclos, y en particular procesos catalizados por paladio han recibido mucha atención.

Los procesos tándem, tienen lugar a varias reacciones en una sola operación sintética, permitiendo la obtención de moléculas complejas con una alta economía atómica.

En este estudio, Yang, et al. [49] desarrollaron los catalizadores paladacíclicos como una familia de catalizadores versátiles, que tienen aplicación en diversas reacciones para una síntesis fácil de compuestos heterocíclicos. (Figura 11)

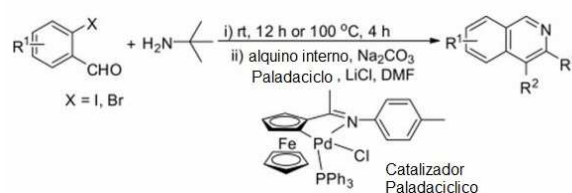


Figura 11. Mecanismo de reacción de iminación e iminoanulación catalizada

Las isoquinolinas y sus derivados también se pueden obtener a partir de compuestos orgánicos. Se plantean dos rutas sintéticas, estudiadas para este fin.

**Rutas de síntesis de isoquinolinas a partir de compuestos orgánicos.**

**Ensamblaje de ureas 1-(4-haloisoquinolin-1-il) a través de una reacción de 2-alquilbenzaldoxima, carbodiimida, y haluro en agua.**

Para promover un protocolo verde para la generación de isoquinolinas funcionalizadas, Lai, et al. [50] describen la síntesis de ureas 1-(4-haloisoquinolin-1-il) funcionalizadas a través de un procedimiento en un

solo recipiente a partir de 2-alquinilbenzaldoxima, carbodiimida, y un haluro en agua. (Figura12)

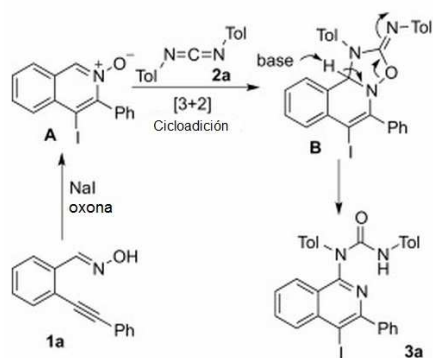


Figura 12. Un posible mecanismo para la generación de urea 1-(4-iodoquinolin-1-yl), 3<sup>a</sup>, a través de una reacción de 2-alkynylbenzaldoxime; 1a, carbodiimida; 2a, y yoduro.

El proceso implica la generación de iones de halonio in situ mediante el empleo de NaI/oxona o NaBr/oxona como los promotores. Este proceso verde procede eficientemente, con una variedad de sustituyentes y una capacidad para generar los productos deseados. Además, debido a que los haluros y algunos de los oxidantes son solubles en agua, se ha concebido un ciclación electrófila de 2-alquinilbenzaldoxima con hipohalito generado in situ y la siguiente ciclación [3 + 2] con carbodiimida podría ser factible en agua.

Este fragmento de 2-alquinilbenzaldoxima ha llamado la atención recientemente, el uso de este bloque versátil, podría producir varios derivados de isoquinolina, dando cabida a una amplia variedad de funciones, lo que permite aumentar drásticamente la complejidad molecular en tan sólo unos pasos de síntesis.

#### Oxidación de 1-benzildihidroisoquinolinas o 1-benziltetrahidroisoquinolinas a 1-benzoilisoquinolinas utilizando dióxígeno.

La 1-benzoilisoquinolina (BzIQ) es un compuesto común que se encuentra en una variedad de productos farmacéuticos de origen natural. Se ha estudiado un método de oxidación-ambiental benigno de heterociclos, que describe una oxidación de un solo paso de 1-bencil-3,4-dihidroisoquinolinas (BnDHIQs) y 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (BnTHIQs) a 1-benzoilisoquinolina BzIQs utilizando dióxígeno como oxidante. (Figura 13)



Figura 13. Síntesis de BzIQs a través de una oxidación de un solo paso de BnDHIQs usando dióxígeno.

Gan, et al, [51] iniciaron la investigación utilizando BnDHIQ como sustrato modelo para establecer un procedimiento general. La BnDHIQ se sintetizó por reacción de Bischler-Napieralski a partir de la condensación de 3,4-dimetoxifeniletanamina y ácido fenilacético. A continuación, se

seleccionaron una serie de condiciones de reacción para la oxidación usando dióxígeno. El BzIQs se obtuvo sin problemas en rendimientos totalmente aceptables. Por lo tanto, este procedimiento ofrece una ruta sencilla en la síntesis de BzIQs a partir de ácidos fenilacético y feniletanaminas.

#### REFERENCIAS

- [1] H. Rodríguez, M. Suárez, O. Reyes, O. Martín, E. Ochoa. "Síntesis no convencionales de heterociclos nitrogenados con potenciales propiedades bioactivas". Laboratorio de Síntesis Orgánica, Facultad de Química, Universidad de La Habana. *Biotecnología Aplicada*. Vol. 24. **2007**.
- [2] C. Barthelemy, M. Conargo, S. Esteban. *Química Heterocíclica*. Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid. **2015**, 460-500.
- [3] Proyecto Ciencia. "Introducción a la Química Heterocíclica".
- [4] C. Barthelemy, M. Conargo, S. Esteban. "Química Heterocíclica". Universidad Nacional de Educación a Distancia. Madrid. **2015**, 460-500.
- [5] S. Pandeya, A. Tyagi. "Synthetic approaches for quinoline and isoquinoline S.N". Department of Pharmaceutical Chemistry, S.I.T.M, LKO, India. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. Vol. 3. **2011**.
- [6] M. Sainbur. "Heterocyclic Chemistry". *The Royal Society of Chemistry*. **2001**.
- [7] J. Guy, W. Jackson. "Isoquinoline and the isoquinoline-reds". *J. Chem. Soc., Trans*. Vol. 121. **1922**, 1029-1033.
- [8] J. Toda, A. Sonobe, T. Ichikawa, T. Saitoh, Y. Horiguchi, T. Sano. "Synthesis of 4-aryl-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines via Pummerer-type cyclization of N-(arylmethyl)-N-methyl-2-aryl-2-(phenylsulfinyl) acetamides". *Arkivoc*. **2000**, 165-180.
- [9] E. Awuah, A. Caprett. "Strategies and synthetic methods directed toward the preparation of libraries of substituted isoquinolines". *J. Org. Chem*. Vol. 75. **2010**, 5627-5634.
- [10] N. Philippe, F. Denivet, J. Vasse, J. Sopkova-de Olivera, V. Levacher, G. Dupas. "Highly stereoselective Friedel-Crafts type cyclization. Facile access to enantiopure 1,4-dihydro-4-phenyl isoquinolinones". *Tetrahedron*. Vol. 59. **2003**, 8049-8056.
- [11] A. Couture, E. Deniau, S. Lebrun, P. Grandclaudon, P. "Total syntheses of (±)-cherylline and (±)-latifine". *J. Chem. Soc. Perkin Trans*. Vol. 1. **1999**, 789-794.
- [12] E. Larghi, M. Amongero, A. Bracca, T. Kaufman, T. "The intermolecular Pictet-Spengler condensation with chiral carbonyl derivatives in the stereoselective syntheses of optically-active isoquinoline and indole alkaloids". *Arkivoc*. **2005**, 98-153.
- [13] A. Corma, H. García, H. "Lewis acids: From conventional homogeneous to green homogeneous and heterogeneous catalysis". *Molecules*. Vol.15. **2010**, 2070-2078.
- [14] B. Thomas, S. Prathapan, S. Sugunan. "Effect of pore size on the catalytic activities of K-10 clay and H-zeolites for the acetalization of ketones with methanol". *Applied Catalysis A: General*. Vol. 277. **2004**, 247-252.
- [15] "Encyclopedia of Chemical Technology". Wiley, New York, 4th ed., **1992**, 827-838.
- [16] G. Heitmann, G. Dahlhoff, J. Niederer, W.F. Hölderich. "Active sites of a [B]-ZSM-5 zeolite catalyst for the Beckmann rearrangement of cyclohexanone oxime to caprolactam". *Journal of Catalysis*. Vol. 194. **2000**, 122-129.

- [17] T. Takahashi, M. Nishi, Y. Tagawa, T. Kai. "Catalyst deactivation of high-silica HZSM-5 in the Beckmann rearrangement reaction of cyclohexanone oxime". *Microporous Materials*. Vol. 3. **1995**, 467-471.
- [18] B. Thomas, U. Prabhud, S. Prathapana, S. Sugunana. "Towards a green synthesis of isoquinoline: Beckmann rearrangement of E,E-cinnamaldoxime over H-zeolites". *Microporous and Mesoporous Materials*. Vol.102. **2007**, 138-150.
- [19] B. Thomas, S. Prathapan, S. Sugunan. "Beckmann rearrangement of E,E-cinnamaldoxime on rare earth exchanged (Ce<sup>3+</sup>, La<sup>3+</sup>, and RE<sup>3+</sup>) HFAU-Y zeolites: An efficient green process for the synthesis of isoquinoline". *Microporous and Mesoporous Materials*. Vol. 84. **2005**, 137-143.
- [20] A. Pictet, T. Spengler, *Berichte*. Vol. 44. **1911**, 2030-2036
- [21] P. Laszlo. "Chemical reactions on clays". *Science*. Vol. 235. **1987**, 1473-1477
- [22] A. Hegedüs, Z. Hell. "One-step preparation of 1-substituted tetrahydroisoquinolines via the Pictet-Spengler reaction using zeolite catalysts". *Tetrahedron Letters*. Vol. 45. **2004**, 8553-8555.
- [23] A. Saito, M. Takayama, A. Yamazaki, J. Numaguchi, Y. Hanzawa. "Synthesis of tetrahydroisoquinolines and isochromans via Pictet-Spengler reactions catalyzed by Bronsted acid-surfactant-combined catalyst in aqueous media". *Tetrahedron*. Vol. 63. **2007**, 4039-4047.
- [24] R. Pingaew, S. Prachayasittikul, S. Ruchirawat, V. Prachayasittikul. "Tungstophosphoric acid catalyzed synthesis of N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline analogs". *Chinese Chemical Letters*. Vol. 24. **2013**, 941-944.
- [25] E. Larghi, M. Amongero, A. Bracca, T. Kaufman. "The intermolecular Pictet-Spengler condensation with chiral carbonyl derivatives in the stereoselective syntheses of optically active isoquinoline and indole alkaloids". *Arkivoc*. Vol. 12. **2005**, 98-153.
- [26] G. Romanelli, D. Ruiz, J. Autino, H. Giaccio. "A suitable preparation of Nsulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and their ring homologs with a reusable Preyssler heteropolyacid as catalyst". *Mol. Divers*. Vol. 14. **2010**, 803-807.
- [27] J. Dong, X. Shi, J. Yan. "Efficient and practical one-pot conversions of Ntosyltetrahydroisoquinolines into isoquinolines and of N-tosyltetrahydro-b-carbolines into b-carbolines through tandem b-elimination and aromatization", *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 6987-6992.
- [38] T. Ueda, H. Kotsuki. "Heteropoly acids: green chemical catalysts in organic synthesis". *Heterocycles*. Vol. 76. **2008**, 73-97.
- [29] G. Romanelli, J. Autino. "Recent applications of heteropolyacids and related compounds in heterocycles synthesis". *Mini-Rev. Org. Chem*. Vol. 6. **2009**, 359-366.
- [30] G. Pasquale, D. Ruiz, J. Autino, G. Baronetti, H. Thomas, G. Romanelli. "Efficient and suitable preparation of N-sulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and ring analogues using recyclable H6P2W18O62.24H2O/SiO2 catalyst". *C. R. Chimie*. Vol. 15. **2012**, 758-763.
- [31] X. Zhang. "A note on the group bargaining solution". *Mathematical social sciences*. Vol. 57. **2009**, 155-160.
- [32] B. Chen, S. Xiang, G. Qian. "Metal-organic frameworks with functional pores for recognition of small molecules". *Accounts of Chemical Research*. Vol. 43. **2010**, 1115-1124.
- [33] Q. Zheng, W. Meng, G. Jiang, Z. Yu. "CuI-catalyzed C1-alkynylation of tetrahydroisoquinolines (THIQs) by A<sup>3</sup> reaction with tunable iminium ions". *Organic Letters*. Vol. 15. **2013**, 5928-5931.
- [34] G. Dang, D. Le, T. Truong, N. Phan. "C1-alkynylation of tetrahydroisoquinoline by A<sup>3</sup> reaction using metal-organic framework Cu<sub>2</sub>(BPDC)<sub>2</sub>(BPY) as an efficient heterogeneous catalyst". *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. Vol. 400. **2015**, 162-169.
- [35] M. Barbero, S. Bazzi, S. Cadamuro, S. Dughera, S. "o-Benzenedisulfonimide as a reusable acid catalyst for an easy, efficient, and green synthesis of tetrahydroisoquinolines and tetrahydro-b-carbolines through Pictet-Spengler reaction". *Tetrahedron Letters*. Vol. 55. **2010**, 6356-6359.
- [36] A. Srivastava, S. Singh, S. Samanta. "(±)-CSA catalyzed Friedel-Crafts alkylation of indoles with 3-ethoxycarbonyl-3-hydroxyisoindolin-1-one: An easy access of 3-ethoxycarbonyl-3-indolyloisoindolin-1-ones bearing a quaternary α-amino acid moiety". *Tetrahedron Letters*. Vol. 54. **2013**, 1444-1448.
- [37] A. Srivastava, A. Yadav, S. Samanta. "Biopolymeric alginic acid: an efficient recyclable green catalyst for the Friedel-Crafts reaction of indoles with isoquinoline-1,3,4-triones in water". *Tetrahedron Letters*. Vol. 56. **2015**, 6003-6007.
- [38] A. Afghan, M. Baradarani, J. Joule. "Efficient syntheses of 1,3-unsubstituted 1H-pyrazolo[3,4-b] quinolines". *Arkivoc*. Vol. 2. **2009**, 20-30.
- [39] K. Nakajima, M. Okamura, J. Kondo, K. Domen, T. Tatsumi, S. Hayashi, M. Hara. "Amorphous carbon bearing sulfonic acid groups in mesoporous silica as a selective catalyst". *Chemistry of Materials*. Vol. 21. **2009**, 186-193.
- [40] M. Heravi, E. Hashemi, Y. Beheshtiha, K. Kamjou, M. Toolabi, N. Hosseintash. "Solvent-free multicomponent reactions using the novel N-sulfonic acid modified poly(styrene-maleic anhydride) as a solid acid catalyst". *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*. Vol. 392. **2014**, 173-180.
- [41] Z. Chen, Y. Shi, Q. Shen, H. Xu, F. Zhang. "Facile and efficient synthesis of pyrazoloisoquinoline and pyrazolopyridine derivatives using recoverable carbonaceous material as solid acid catalyst". *Tetrahedron Letters*. Vol. 56. **2015**, 4749-4752.
- [42] D. Ravelli, D. Dondi, M. Fagnoni, A. Albini. "Photocatalysis. A multifaceted concept for green chemistry". *Chemical Society Reviews*. Vol. 38. **2009**, 1999-2011.
- [43] M. Ischay, Z. Lu, T. Yoon. "Cycloadditions by oxidative visible light photocatalysis". *Journal of the American Chemical Society*. Vol. 132. **2010**, 8572-8574.
- [44] M. Rueping, C. Vila, R. Koenigs, K. Poschary, D. Fabry. "Dual catalysis: Combining photoredox and Lewis base catalysis for direct Mannich reactions". *Chemical Communications*. Vol. 47. **2011**, 2360-2362.
- [45] P. Bravo, M. Crucianelli, A. Farina, S. Meille, A. Volonterio, M. Zanda. "Stereoselective total synthesis of enantiomerically pure 1-trifluoromethyl tetrahydroisoquinoline alkaloids". *European Journal of Organic Chemistry*. **1998**, 435-440.
- [46] W. Fua, W. Guoa, G. Zoub, C. Xua. "Selective trifluoromethylation and alkynylation of tetrahydroisoquinolines using visible light irradiation by Rose Bengal". *Journal of Fluorine Chemistry*. Vol. 140. **2012**, 88-94.
- [47] V. Rustagi, R. Tiwari, A. Kumar. "Agl-Catalyzed Cascade Strategy: Regioselective Access to Diversely Substituted Fused Benzimidazo [2,1-a]isoquinolines, Naphthyridines, Thienopyridines, and Quinoxalines in Water". *European Journal of Organic Chemistry*. **2012**, 4590-4602.

- [48] S. Narayan, J. Muldoon, M. Finn, V. Fokin, H. Kolb, K. Sharpless. "On Water: Unique Reactivity of Organic Compounds in Aqueous Suspension". *Angewandte Chemie*. Vol. 117. **2005**, 3339–3343.
- [49] F. Yang, J. Zhang, Y. Wu. "Facile synthesis of isoquinolines by imination and subsequent palladacycle-catalyzed iminoannulation of internal alkynes". *Tetrahedron*. Vol. 67. **2011**, 2969-2973.
- [50] L. Lai, H. Wang, J. Wu. "Facile assembly of 1-(4-haloisoquinolin-1-yl)

ureas via a reaction of 2-alkynylbenzaloxime, carbodiimide, and halide in water". *Tetrahedron*. Vol. 70. **2014**, 2246-2250.

- [51] H. Gan, Y. Lu, Y. Huang, L. Ni, J. Xu, H. Yao, X. Wua. "Oxidation of 1-benzylidihydroisoquinolines or 1-benzyltetrahydroisoquinolines with dioxygen to 1-benzoylisoquinolines". *Tetrahedron Letters*. Vol. 52. **2011**, 1320–1324.