

AMPLIACIÓN DE QUÍMICA ORGÁNICA AVANZADA. QUÍMICA DE HETEROCICLOS

Capítulo 6. Biciclos condensados de compuestos heterociclos aromáticos de seis eslabones.

Bibliografía

Heterocyclic Chemistry. M. Sainsbury. The Royal Society of Chemistry, 2001. ISBN 0-85404-652-6.

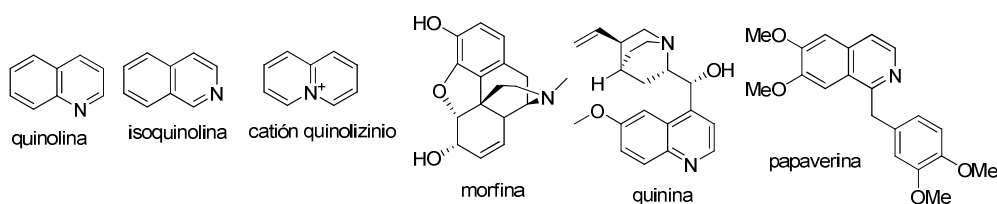
Heterocyclic Chemistry. J. A. Joule, K. Mills, G. F. Smith. Stanley Thornes, 1972. ISBN 0-7487-4069-4

Contenido

Quinolinas e isoquinolinas: propiedades. Reactividad química: S_EAr , S_NAr . Reacciones en cadenas laterales. Reacciones de quinolinio e isoquinolinio. Síntesis de quinolinas e isoquinolinas. Otros ciclos.

6.1. Quinolinas e isoquinolinas: propiedades.

Existen dos estructuras neutras formadas por la fusión de un anillo de benceno y otro de piridina (benzopiridinas) y son quinolina (benzo[b]piridina) e isoquinolina (benzo[c]piridina). El isómero con carga es la benzo[d]piridina denominado catión quinolizinio.

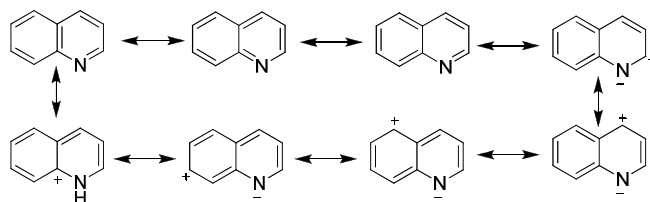


Las quinolinas e isoquinolinas son heterociclos muy importantes ya que sus estructuras se encuentran en muchos alcaloides que presentan actividad biológica. La quinina, agente antimalarico, es un ejemplo de alcaloide quinolinico. Por otro lado la morfina, una tetrahydroisoquinolina, es un alcaloide que se encuentra en el látex (savia) de la cápsula de las semillas de la amapola o adormidera (*papaver somniferum*). La morfina y su diacetal, la heroína, se utilizan para el control del dolor severo. La papaverina también se extrae de la adormidera y se utiliza como relajante muscular.

Las propiedades químicas de estas estructuras vienen determinadas, en gran medida, por la unidad de piridina. Debido a la presencia del par electrónico del nitrógeno que no participa en la nube π del ciclo, son heterociclos con carácter básico, quinolina $pK_a = 4,9$ y

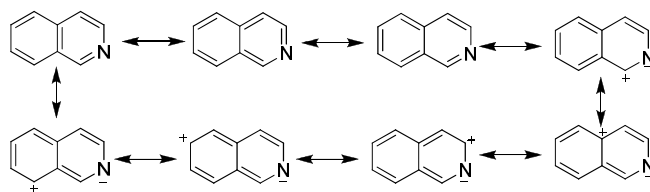
isoquinolina $pK_a = 5,4$. Por ello presentan tendencia a unirse con electrófilos por el sitio del nitrógeno.

Las estructuras resonantes neutras de quinolina muestran dos contribuciones de marcado carácter quinonoide y una estructura donde el anillo del heteroátomo existe en la forma de 1,3-dieno. La presencia de la piridina se refleja en las formas canónicas aniónicas de las cuales las más importantes son las que mantienen el benceno intacto con carga positivas en C-2 y C-4.



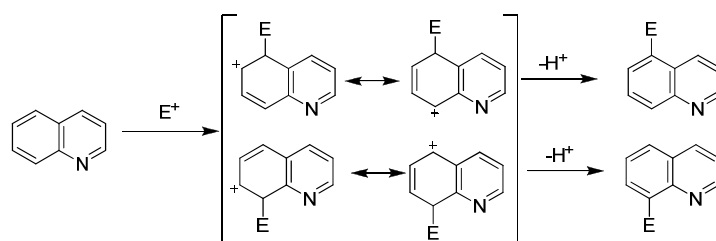
Las longitudes de enlace están de acuerdo con las estructuras resonantes mostradas de tal forma que las distancias 1,2-, 5,6-, y 7,8- son más cortas que las distancias C-C en el benceno. Hay también presente un momento dipolar de 2.19 D en la dirección del átomo de nitrógeno.

En el caso de isoquinolina se observa un comportamiento muy similar, siendo la posición C-1 la única que mantiene la integridad del carbociclo.

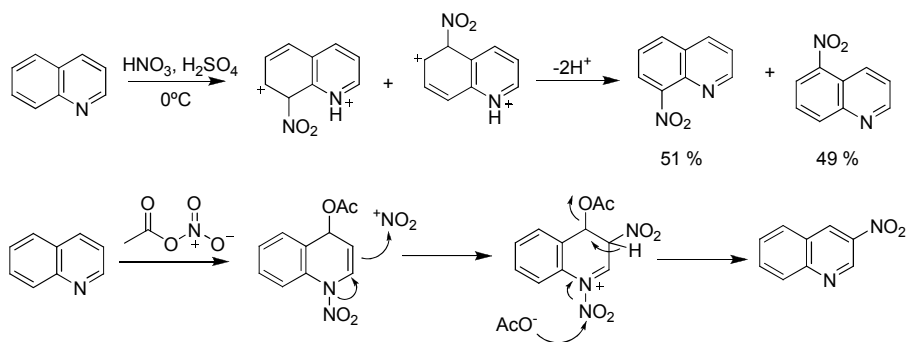


6.2. Reactividad química: S_EAr , S_NAr .

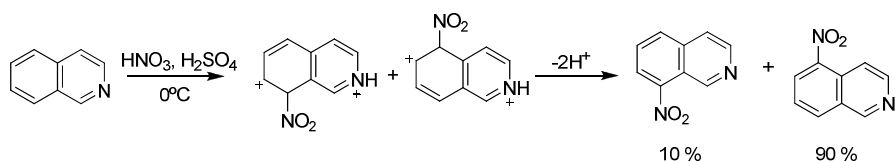
Al tratarse de un sistema bicíclico, tanto quinolina como isoquinolina, puede observarse la reacción sobre el anillo de benceno o sobre el anillo de piridina. Al estar el segundo desactivado para las S_EAr , este tipo de sustitución se da sobre el anillo bencénico; preferentemente en las posiciones C-5, y C-8.



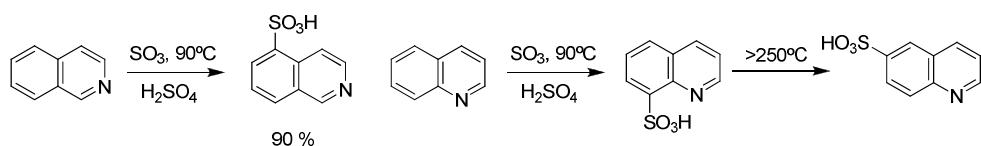
Los ácidos de Brönsted y de Lewis reaccionan tanto en quinolina como en isoquinolina en el nitrógeno para formar la sal de correspondiente con lo que se plantea la cuestión sobre la naturaleza de la especie sustrato, si es la (iso)quinolina o el catión (iso)quinolinio. Por ejemplo, la nitración de quinolina con H_2SO_4 , HNO_3 a $0^\circ C$ se da en C-5 y C-8 en igual proporción. La primera reacción es la protonación de la quinolina. La adición en C-5 y C-8 mantienen el anillo de piridina. Sin embargo usando nitrato de acetilo a $20^\circ C$ se obtiene 3-nitroquinolina. Ambas reacciones se dan por caminos diferentes; en el segundo caso se procede a través de una adición 1,4.



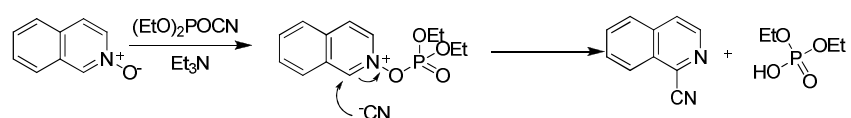
En el caso de isoquinolina tenemos el mismo comportamiento con la salvedad de que el isómero C-5 se obtiene en mayor proporción. En este ciclo no es posible la adición 1,4.



La sulfonación con óleum a 90°C en quinolina produce preferentemente el ácido 8-sulfónico pero debido al efecto estérico con el nitrógeno cercano a mayores temperaturas isomeriza a la posición C-5. En isoquinolina, la sulfonación se da exclusivamente en C-6.

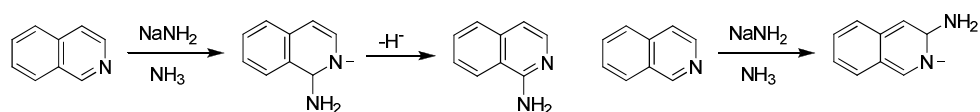


La reactividad de N-óxidos en estos ciclos es muy similar a la descrita para piridina. La nitración de N-óxido de isoquinolina se da en C-5 y C-8 a través de la especie oxígeno protonado. La reacción con cianofosfonato de dietilo convierte tanto N-óxido de quinolina como de isoquinolina en el correspondiente cianoderivado.

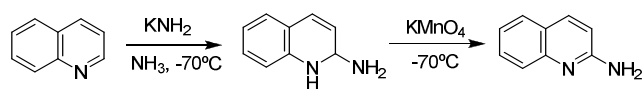


Los haluros de alquilo y los haluros de acilo reaccionan directamente con el nitrógeno básico para dar sales de *N*-alquil o *N*-acil(iso)quinolinio. Mientras las sales de *N*-alquilo son estables, las de *N*-acilo son inestables y tienden a hidrolizar rápidamente incluso con el agua atmosférica.

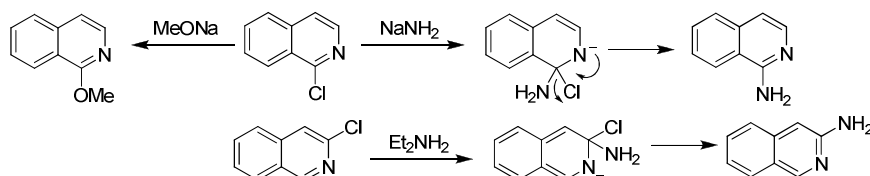
La S_NAr en ambos ciclos se da en posiciones α al nitrógeno. En isoquinolina la posición vecina C-3 no es activa debido a que el intermedio rompe la aromaticidad del anillo benzénico.



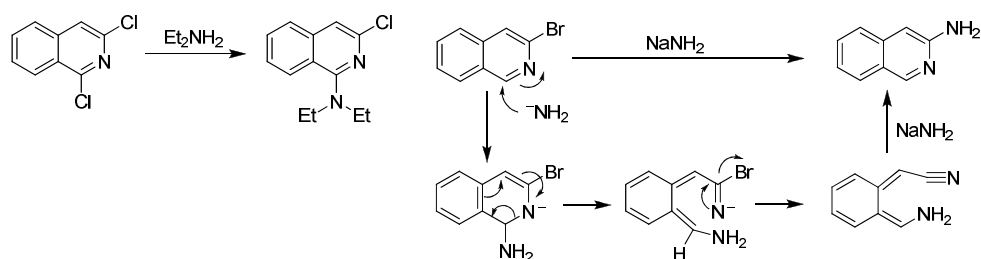
En la **reacción de Chichibabin**, quinolina reacciona con potasamida (KNH_2) en amoníaco líquido a -70°C para dar 2-amino-1,2-dihidroquinolina que es oxidada con permanganato potásico a la misma temperatura para obtener 2-aminoquinolina.



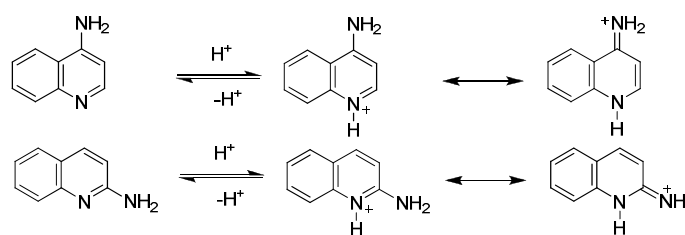
La presencia de halógeno en el ciclo favorece la sustitución aromática tanto en quinolina como en isoquinolina.



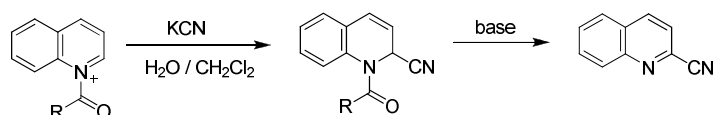
La reacción es regioselectiva con aminas menos nucleófilas. En el caso de 3-bromoisoquinolina el mecanismo implica un ataque en C-1 seguido de una apertura del ciclo que finalmente evoluciona a 3-aminoisoquinolina. Este mecanismo se denomina ANRORC (adición nucleófila con apertura y cierre de ciclo).



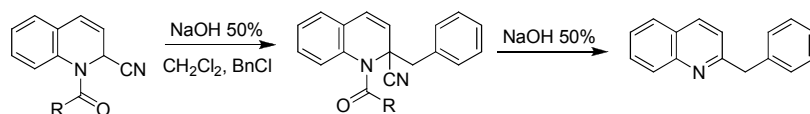
El mecanismo de reacción pudo determinarse utilizando marcaje isotópico en el nitrógeno. Los amino derivados existen como amino tautómeros y la forma imino no se observa. En medio ácido reaccionan a través del nitrógeno del heterociclo. Las formas protonadas de 2 y 4-aminoquinolina presentan formas resonantes, pero 4-aminoquinolina es más básica que el isómero en C-2, posiblemente debido a la cercanía de las cargas en el correspondiente catión.



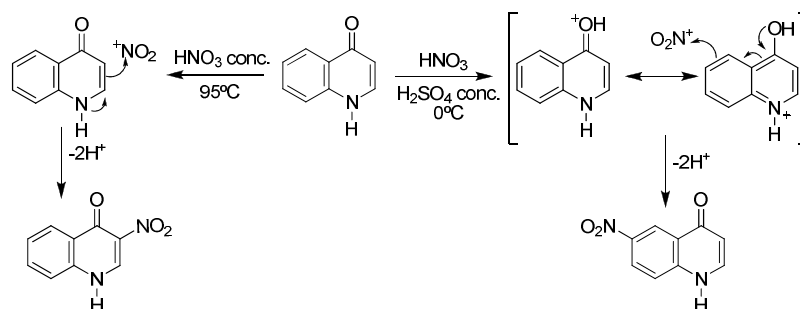
Las sales de *N*-acilo o *N*-sulfonil(iso)quinolinio puede ser atrapadas con el ión cianuro para formar un intermedio conocido como **aducto de Reissert**. La eliminación el grupo acilo o sulfonilo mediante hidrólisis básica forma el correspondiente nitrilo, 2-cianoquinolina o 1-cianoisoquinolina.



La posición C-2 en el caso del aducto de Reissert de la quinolina presenta un hidrógeno ácido que puede ser abstraído con una base (KOH o NaOH). La carga negativa está estabilizada por el grupo ciano y el nitrógeno vecinal. Puede utilizarse esta reacción para funcionalizar la posición C-2 en quinolina y C-1 en isoquinolina.

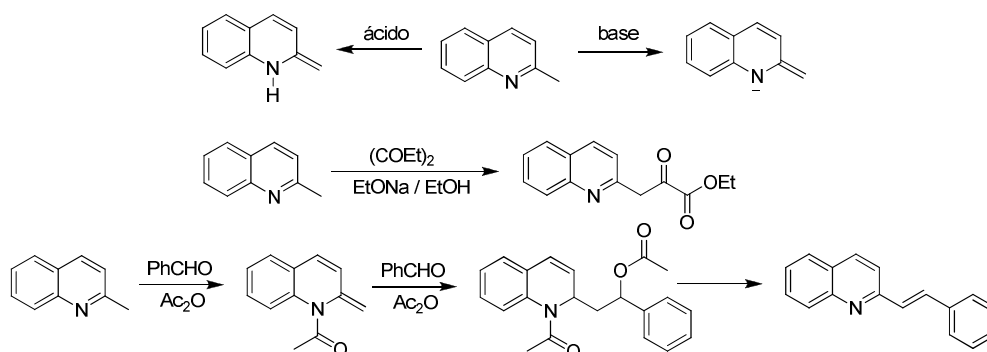


Los quinolinoles y isoquinolinoles en el cual el oxígeno no está en posición diferente a 2 y 4 para quinolina y 1 y 3 para isoquinolinonas están en forma hidroxilo. Las 2- y 4-quinolinolas y 1-isoquinolinona están en su forma ceto como indica su nomenclatura. En el caso de 3-oxiisoquinolina ambas estructuras (hidroxilo y ceto) tienen una misma estabilidad tal que la especie mayoritaria depende del disolvente; en medio no polar aprótico se encuentra en forma hidroxilo (especie sin color) y en medio polar prótico está en forma ceto (especie con color amarillo). Las reacciones de S_EAr sobre las (iso)quinolinonas depende del pH de la reacción produciéndose la protonación del oxígeno del carbonilo. A menor pH se observa reactividad sobre este catión.

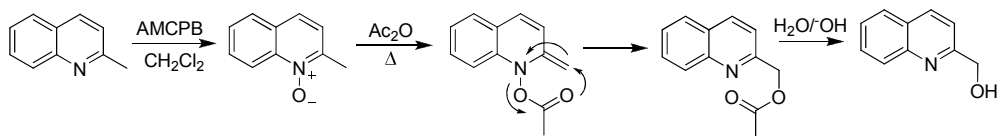


6.3. Reacciones en cadenas laterales.

Los 2-alkil y 4-alkilquinolina así como 1-alkilisoquinolina presentan posiciones que pueden ser activadas tanto en medio ácido como básico. La especie activada es una enamina.



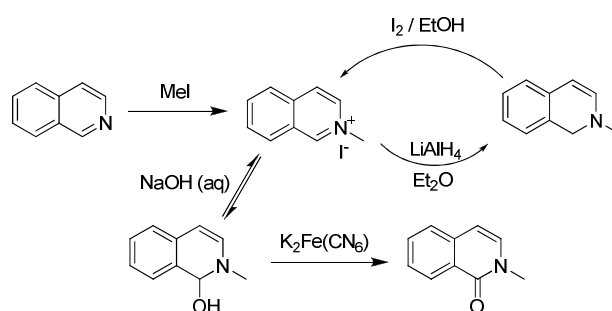
La función *N*-óxido favorece la reactividad de la posición alquímica fundamentalmente en la posición C-2. En el caso de 1-acetoxi-2-metil-quinolinio se observa una transposición del grupo acetoxi.



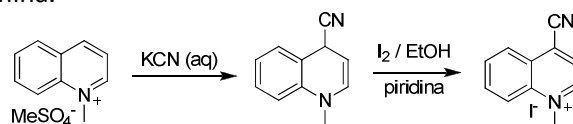
Estas reacciones también se observan en 4-alkilquinolina. De igual forma en el caso de isoquinolina, aunque tan solo en los derivados 1-alkilisoquinolina.

6.4. Reacciones de quinolinio e isoquinolinio.

La propiedad característica de estas sales es facilidad para reaccionar con nucleófilos los cuales se adicionan en las posiciones C-2 en quinolinas y C-1 en isoquinolina. Aniones como hidróxido, hidruro y nucleófilos organometálicos se añaden con facilidad. Los productos resultantes, dihidroheterociclos, se oxidan o disproporcionan si no se manejan con cuidado.

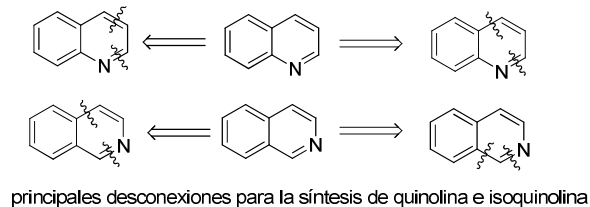


En quinolina, la posición más reactiva es la C-2, en condiciones reversible, se puede obtener el aducto termodinámico en C-4 donde la conjugación con el nitrógeno se consigue a través de la formación de una enamina.



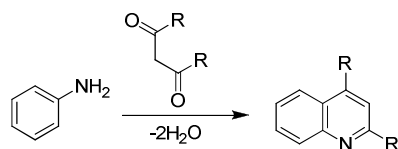
6.6. Síntesis de quinolina e isoquinolinas.

Hay tres aproximaciones generales a la síntesis de quinolinas e isoquinolinas partiendo de precursores no heterocíclicos.

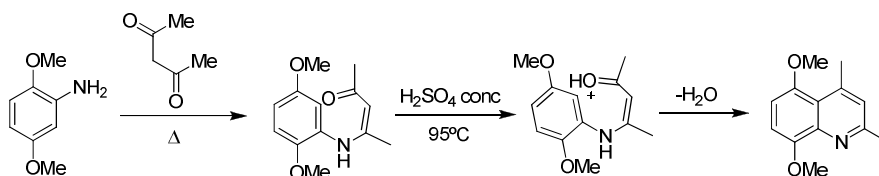


6.6.1. Quinolinas a partir de arilaminas y compuestos 1,3-dicarbonílicos.

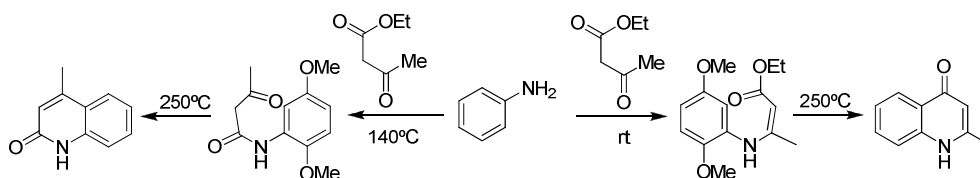
Anilinas reaccionan con compuestos 1,3-dicarbonílicos para dar intermedios que tras ciclar en medio ácido generan el heterociclo.



La **síntesis de Combes** implica la reacción de compuestos carbonílicos con arilaminas en ácido concentrado. La etapa de ciclación es una sustitución electrófila desde el oxígeno de la amino-enona seguida de pérdida de agua.

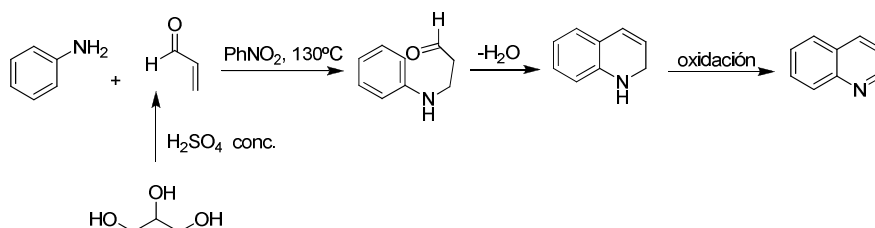


La **síntesis de Conrad-Limpach-Knorr** es muy similar a la anterior pero usa β -cetoésteres como material de partida para obtener quinolonas. Anilina y β -cetoesteres reaccionan a baja temperatura para dar el producto cinético, 4-quinolonas. A mayor temperatura se obtienen 2-quinolonas.

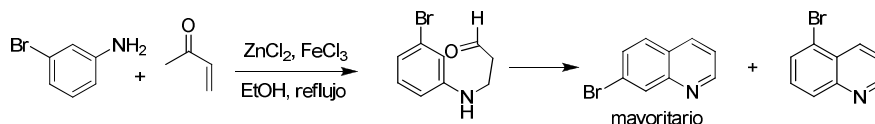


6.6.2. Quinolinas a partir de arilaminas y carbonilos α,β -insaturados.

Las anilinas reaccionan con sistemas carbonílicos α,β -insaturados en presencia de un agente oxidante para dar quinolinas. Es posible utilizar glicerol para generar in situ acroleína necesaria para obtener quinolinas no sustituidas. La **síntesis de Skraup** utiliza anilina, glicerol en ácido sulfúrico concentrado y un agente oxidante suave. Nitrobenceno o ácido arsénico son los reactivos clásicos en esta reacción.

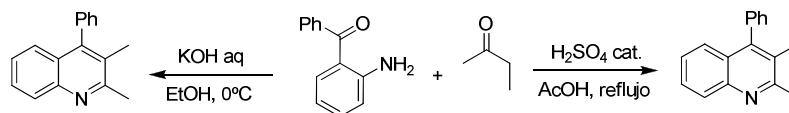


Anilinas con sustituyentes en posición meta pueden orientar a quinolinas sustituidas en C-5 y C-7. En general, sustituyentes electrón dadores orientan la formación de ciclo en posición para (quinolinas C-7 sustituidas). *Meta*-haloanilinas orientan preferentemente a C-7. Por otro lado, sustituyentes electrón atrayentes orientan a la meta.



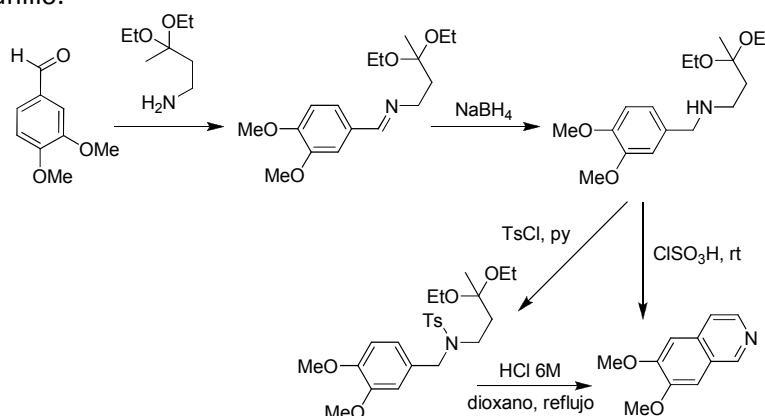
6.6.3. Quinolininas a partir de orto-acilarilaminas y compuestos carbonilos.

La síntesis de Friedländer se basa en la condensación de una cetona o aldehído que poseen un grupo α -metileno y *orto*-acilarilaminas con catálisis ácido o básica. La orientación de la condensación depende de la orientación del enolato o enol formado.



6.6.4. Isoquinolininas a partir de arilaldehídos y aminoacetales.

Aldehídos aromáticos reaccionan con aminoacetal (2,2-dietoxietanamina) para generar intermedios imínicos que pueden ciclar en medio ácido para dar isoquinolininas. La **síntesis de Pomeranz-Fritsch** se lleva a cabo en dos pasos. En el primero, el aldehído reacciona con el aminoacetal para formar la imina. Las condiciones para la ciclación suelen ser requerir el uso de ácidos concentrados y altas temperaturas. En estas condiciones la hidrólisis de la imina puede ser un problema por lo que puede llevarse a cabo una reducción con NaBH₄ o H₂/Pt. Como el proceso de ciclación es electrofílico, éste se favorece con sustituyentes electrón dadores en el anillo.

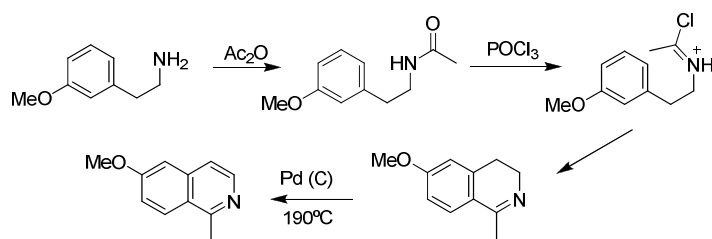


La reacción es factible con aldehídos aromáticos. El uso de cetonas aromáticas hace el proceso menos eficiente.

6.6.6. Isoquinolininas a partir de ariletilaminas.

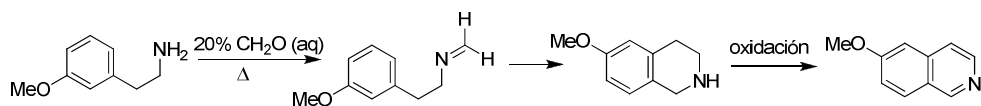
La formación de iminas o amidas a partir de ariletilaminas representa un intermedio importante para la síntesis de tetrahidroisoquinolininas en el primer caso y dihidroisoquinolininas en el segundo. Estas estructuras pueden oxidarse para formar isoquinolininas. Dentro de este tipo de síntesis podemos encontrarnos con varios métodos diferentes.

La **síntesis de Bischler-Napieralski** se basa en la reacción de feniletilamina con el cloruro de ácido. La amida formada puede ciclar utilizando un agente activador como pentóxido de fósforo (P₄O₁₀), oxiclorigo de fósforo o PCl₆. El producto final es una dihidroisoquinolina que puede oxidarse en presencia de paladio, azufre o sulfuro de difenilo.

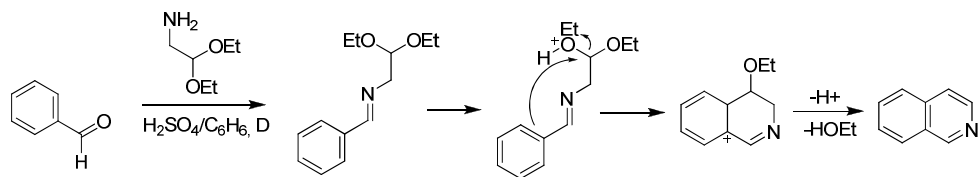


La etapa de ciclación, como en las síntesis anteriores, es un ataque electrófilo sobre el anillo de benceno. Este tipo de reacción están influenciados por la presencia de grupos dadores de electrones por lo que la ciclación se observa con preferencia en posiciones *para*.

La **síntesis de Pictet-Spengler** utiliza ariletilaminas y aldehídos en medio ácido para generar un intermedio tipo reacción de Mannich para dar 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas. Dado que el intermedio de reacción es menos reactivo que el obtenido con la síntesis de Bischler-Napieralski, es necesario que las ariletilaminas estén activadas con grupos dadores en el anillo bencénico.

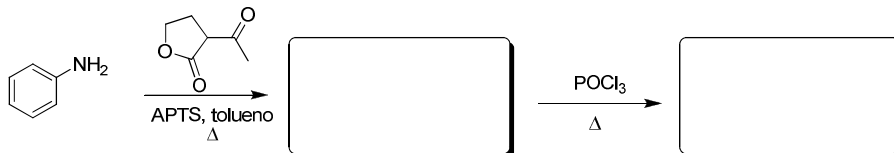


La síntesis de Pomeranz-Fritsch parte de derivados de benzaldehídos y dietilacetal de aminoacetaldehído para introducir el heteroátomo de nitrógeno. Esta síntesis permite obtener isoquinolinas sin sustituyentes en el heterociclo.

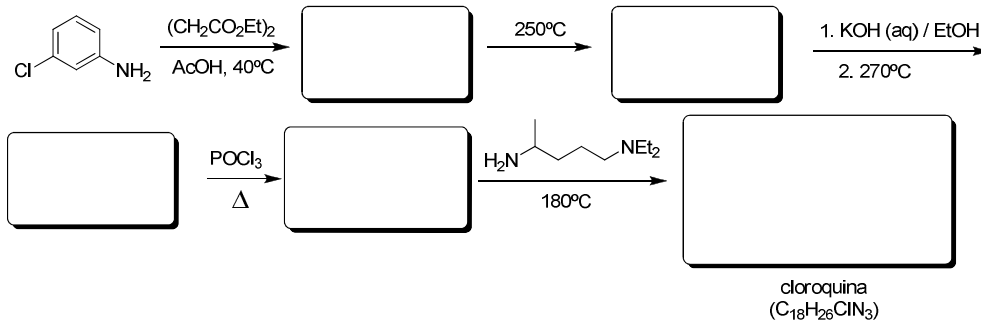


Problemas

1.- Completar la siguiente ruta sintética para obtener un derivado de quinolina con propiedades antimaláricas.



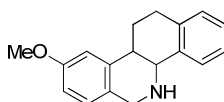
2.- Completar la siguiente ruta sintética para obtener la cloroquina un agente antimalárico.



3.- Proponer una estructura para el producto de reacción entre 4-amino-2-metilquinolina y benzaldehído en Ac₂O a reflujo y posterior tratamiento con H₂O.

4.- Proponer una síntesis de 6,7-dimetoxi-1-(4-metoxibencil)isoquinolina, a partir de 6,7-dimetoxiisoquinolina y cloruro de *p*-metoxibencilo.

5.- Proponer una síntesis del siguiente heterociclo a partir de *p*-metoxibenzaldehído y 1-(2-bromoetil)-3-metoxibenceno.



6.- Completar la siguiente síntesis de papaverina.

