

27 2c1



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"SINTESIS DE DERIVADOS DE LA ISOQUINOLINA; INHIBIDORES POTENCIALES DE LA SECRECION GASTRICA"



EXAMENES PROFESIONALES FAC. DE QUIMICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

Q U I M I C O

P R E S E N T A :

ANTONIA MONROY ESTRADA



MEXICO, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1990



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

| | | |
|-----|--------------------|----|
| 1.- | INTRODUCCION | 1 |
| 2.- | GENERALIDADES | 3 |
| 3.- | DISCUSION | 21 |
| 4.- | PARTE EXPERIMENTAL | 44 |
| 5.- | CONCLUSIONES | 56 |
| 6.- | BIBLIOGRAFIA | 57 |

I N T R O D U C C I O N

La investigación en este campo es muy amplia y se continúa probando y haciendo estudios con diferentes compuestos químicos siempre con el afán de encontrar fármacos antiulcera con propiedades similares a las ya descritas antes, pero sin efectos colaterales.

Con base a las consideraciones anteriores, el objetivo de este trabajo es sintetizar compuestos derivados de la isoquinolina como posibles agentes antiulcerosos.

Aunque no existe una similitud estructural con los compuestos hasta ahora reportados, como inhibidores de la secreción gástrica y los derivados de la isoquinolina, se consideró a la isoquinolina, por ser un compuesto que tiene un pKa del orden del - Omeprazol, el cual actúa como agente inhibidor de la enzima H^+/K^+ ATP asa (enzima que induce la secreción del ácido gástrico) se espera tenga actividad farmacológica similar a los compuestos hasta ahora reportados.

Los compuestos citados en este trabajo serán evaluados biológicamente en un futuro.

GENERALIDADES

El término úlcera péptica¹ denota cualquier pérdida tisular en el esófago (úlcera esofágica), el estómago (úlcera gástrica) o el duodeno (úlcera duodenal) .

Una úlcera empieza con ulceraciones menores que se extienden a través de la mucosa gástrica (en la capa de la mucosa se produce el jugo gástrico) y pueden no progresar ; pero a veces crecen y en los casos más graves, incluso, llegan a perforar la pared del estómago o del intestino.

Aunque la etiología² exacta de una úlcera péptica no se ha entendido hasta ahora, se sabe que la presencia de ácido y pepsina provocan estas lesiones.

Los individuos con úlcera sufren de hiperacidez e hipersecreción, es decir; una secreción de jugo gástrico mayor que lo normal, el ácido y la pepsina, que como ya se mencionó antes , son los factores causantes de la úlcera y se definen como factores agresivos de la mucosa.

Los síntomas oscilan desde molestias ligeras hasta dolor muy intenso. Todos los malos hábitos de la alimentación, el abuso en el consumo de alcohol, cigarros, estupefacientes, algunos medicamentos y café pueden producir perturbaciones tales como la hiperacidez, gastritis y la sensación de ardor en el esófago. Por otra parte, otros de los factores que contribuyen a la formación de una úlcera son los llamados disturbios emocionales, entre otros están : las tensiones nerviosas y el estrés , los cuales provocan que la secreción ácida del estómago aumente ocasionando con esto irritación en la mucosa que a su vez indu

ce la formación de úlceras. La secreción ácida^{3,9} en células parietales de la mucosa puede ser regulada por la histamina, la gastrina, la acetilcolina y la estimulación del nervio vago.

En conclusión, se cree que los factores agresivos al no estar en balance con los mecanismos protectores de la mucosa, provocan las lesiones, es decir, una deficiencia en el sistema defensivo podría predisponer al individuo a una úlcera.

Recientemente se le ha dado un interés relevante a esta enfermedad, de ahí la publicación de varios artículos que tratan sobre los factores defensivos de la mucosa gastrointestinal y gastroduodenal^{4,7}, el entendimiento en el balance entre factores agresivos y factores defensivos de la mucosa intestinal y gástrica es necesario para dar una explicación racional de la eficacia de los fármacos^{2,8} usados para contrarrestar los efectos agresivos.

Entre los compuestos que hasta ahora se conocen como agentes antiulcerosos se tienen : las prostanglandinas⁸, estas se caracterizan por sus efectos mucoprotectores y antisecretorios. El término mucoprotección o también llamado citoprotección, en general significa la protección de la mucosa gástrica al ser administrada la prostanglandina en dosis moderadas, lo cual induce a la antisecreción.

Estudios histológicos revelan que en individuos que ingieren etanol, se destruye por completo la capa mucosa de sus células epiteliales⁶.

Al ser tratados con dosis moderadas de prostanglandinas; se observó que había una protección en la zona periférica de células de la mucosa seguida de una restitución de la superficie celular.

En otras investigaciones se ha estudiado la protección de la mucosa intestinal por prostanglandinas⁷

Otros agentes que se usan para el tratamiento de la úlcera son los compuestos bloqueadores de los receptores H-2 de la histamina^{10,11}; entre ellos se encuentran la cimetidina¹² y la ranitidina¹³; fármacos que bloquean con eficacia la secreción del ácido en células parietales. Sin embargo los pacientes que han sido tratados con medicamentos de este tipo tienden a una reincidencia ulcerosa, es decir que hay una curación incompleta debido a que no se completa la inhibición de la secreción del ácido durante la terapia.

En la constante insistencia por encontrar nuevos fármacos con actividad antiulcerosas, se han sintetizado otros compuestos como es el Omeprazol¹⁴, que se caracteriza por inhibir la enzima $H^+ / K^+ ATP$ así que se encuentra en células parietales y la cual provoca la secreción del ácido gástrico. Las ventajas de esta vía terapéutica son: a) Hay una neutralización completa del ácido producido en el estómago a pesar de cualquier estímulo de tipo histaminérgico, gastrinérgico o provocado por el nervio vago, b) Se remarca la selectividad por el tejido, es decir estos compuestos actúan selectivamente.

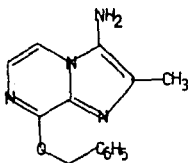
A su vez, los compuestos inhibidores de la enzima $H^+ / K^+ ATP$ así se dividen en inhibidores irreversibles e inhibidores reversibles^{15,16}, de la enzima.

En el primer caso estan compuestos como el Omeprazol y otros compuestos con estructura de benzimidazoles sustituidos que se caracterizan por acumular selectivamente en células parietales la ATP asa alcalina bajo condiciones ácidas inhibiendo la secreción del ácido pero provocando una inacidéz estomacal total, lo cual trae como consecuencia que en terapias antiulcergas, los pacientes tratados con dosis constantes de estos fármacos, presenten efectos colaterales, entre otros están la toxicidad neurológica, la atrofia muscular, etc., es por ello que algunos de estos fármacos se han discontinuado.

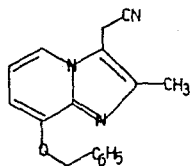
Los inhibidores reversibles de la enzima H^+ / K^+ ATP asa también tienen efectos antisecretorios y citoprotectoras. A diferencia de los inhibidores irreversibles, estos inhiben la enzima pero no neutralizan completamente la ácidéz estomacal, sino que controlan la secreción ácida de manera que pueda regular la producción de la enzima H^+ / K^+ ATP asa y al mismo tiempo no permite una acumulación de ácido, lo cual provocaría la lesión.

Hasta el momento se ha comprobado que estos compuestos disminuyen los efectos colaterales.

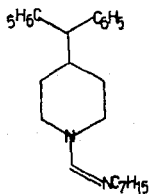
Algunos inhibidores de la enzima H^+ / K^+ ATP asa se muestran en el esquema 1.



SCH 32651



SCH 28080

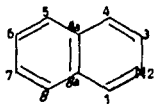


FENOTIMINA

(ESQUEMA 1)

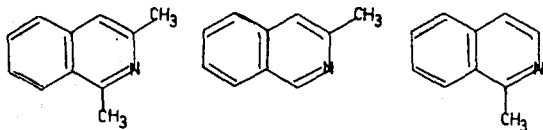
PARTE QUIMICA

La isoquinolina (esquema 2) fue reportada por primera vez por Hoogewerff y Drop¹⁷ quienes la aislaron en pequeñas cantidades a partir de carbon de hulla.



(ESQUEMA 2)

De igual manera otras isoquinolinas metiladas (esquema 3) se han aislado a partir del alquitran de hulla ; aunque existen otros recursos naturales como son el petr3leo y algunas plantas que contienen alcaloides con estructura de isoquinolina o de una parte reducida de ella.

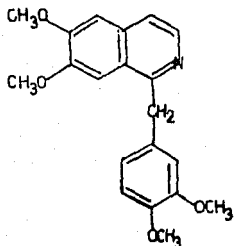


(ESQUEMA 3)

La fuente más económica para obtener la isoquinolina, sigue siendo a partir del carbón de hulla.

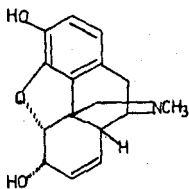
El anillo heterocíclico de la isoquinolina se encuentra con frecuencia en una gran variedad de alcaloides y también frecuentemente se halla en compuestos medicinales.

Más de 20 alcaloides se han aislado de una planta llamada la adormidera (amspola) y muchos de estos alcaloides presentan en su estructura el anillo de la isoquinolina o una parte reducida de ella. (esquema 4)



Papaverina

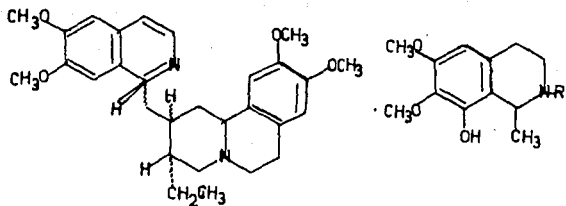
(Antiespasmódico,
extraído de la adormidera)



Morfina

(Analgésico, derivado
de la tetrahydroisoqui
nolina).

(ESQUEMA 4)



Emetina

(Medicamento usado en
tratamientos de hepatitis,
disentería amibiana, aislada
de la ipecacuana).

Anhalonidina : R = H

(empleado en asma y
angina de pecho).

Peyotina : R = Me

(Alcaloide soporífero
del cactus mexicano
denominado Peyote).

(ESQUEMA 4)

Reacciones de la isoquinolina

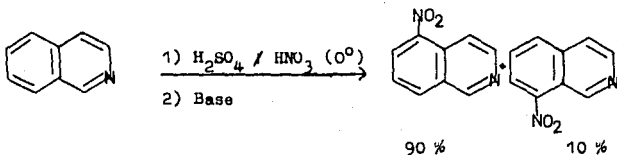
Las propiedades de la isoquinolina son muy parecidas a las de la quinolina y son una combinación de las propiedades de la piridina y el naftaleno.

Como en la quinolina la reactividad se debe al efecto del átomo del nitrógeno y esta confinado principalmente al anillo en el cual se encuentra, en semejanza a la piridina y el naftaleno :

- 1) Forma sales con ácidos fuertes.
- 2) Se alquila en el nitrógeno con agentes alquilantes para dar sales N-alquilisoquinolinas.
- 3) Forma N-óxidos con perácidos.
- 4) Es reducido con facilidad catalíticamente o químicamente.
- 5) Se oxida de diferentes formas, pero con mayor facilidad que la quinolina .
- 6) Se pueden llevar al cabo en ella reacciones de apertura de anillo, análogas a las de la piridina y la quinolina.

Sustitución Electrofilica

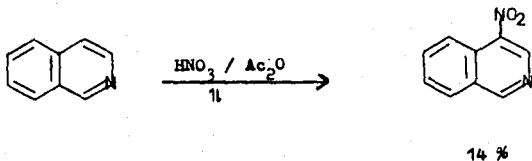
1.- Nitración¹⁸ (esquema 5).



(ESQUEMA 5)

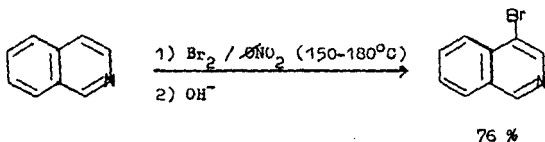
Esta reacción se lleva al cabo por la vía de la forma protonada, desactivando el anillo heterocíclico para efectuar la sustitución en C-5 y C-8 como isómeros.

Bajo condiciones neutras, la nitración¹⁹ se lleva al cabo en C-4. (esquema 6)



(ESQUEMA 6)

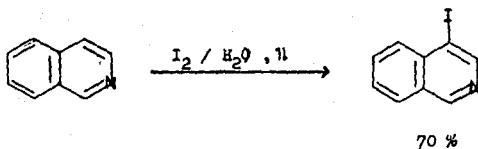
2.- Bromación²⁰ y otras halogenaciones (esquema 7)



(ESQUEMA 7)

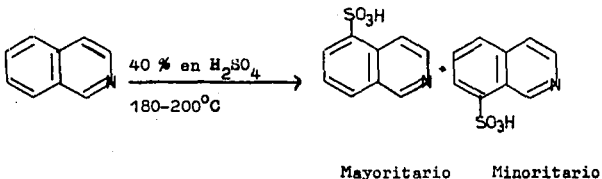
Esta reacción probablemente precede de forma análoga a la sugerida para la nitración bajo condiciones neutras. (esquema 6).

Iodaciones²¹ : Se llevan acabo bajo condiciones suaves (esquema 8)



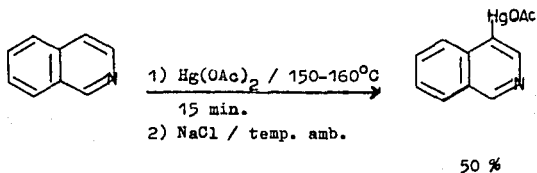
(ESQUEMA 8)

3.- Sulfonaciones^{22,23} (esquema 9)



(ESQUEMA 9)

4.- Mercuraciones²⁴ (esquema 10)

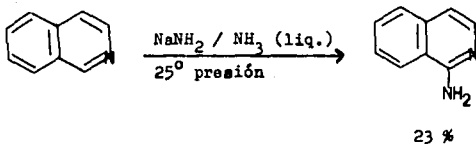


(ESQUEMA 10)

Sustituciones nucleofílicas

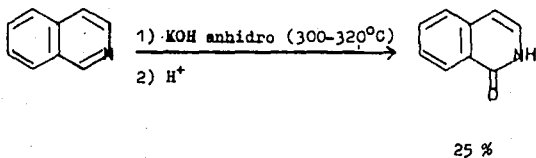
Generalmente se observa ataque de los nucleófilos en el carbono 1 de la isoquinolina y de sus derivados, a menos que esta posición se encuentre ocupada .

Por ejemplo en la Aminación (reacción de Chichibabin)²⁵ se obtiene la 1-Amino-isoquinolina (esquema 11)



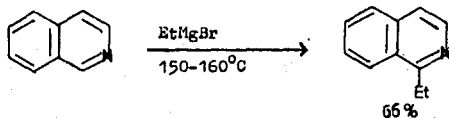
(ESQUEMA 11)

Hidroxilaciones²⁶ (esquema 12)



(ESQUEMA 12)

Alquilaciones^{27,28} (esquema 13)



(ESQUEMA 13)

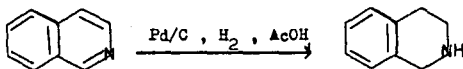
La sustitución en la isoquinolina se puede llevar a cabo fácilmente cuando se tienen buenos grupos salientes en C-1, C-3 o C-4.

Sustitución por radicales libres

Hasta el momento no se ha hecho un estudio sistemático acerca de las reacciones por radicales libres en isoquinolina.

Reducción²⁹

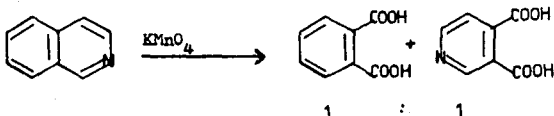
Se reduce más fácilmente el anillo piridínico que el bencénico, (esquema 14) dando la 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina en cantidades cuantitativas.



(ESQUEMA 14)

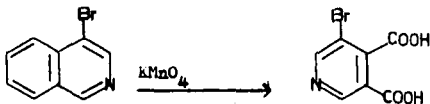
Oxidación.

La isoquinolina es menos resistente a la oxidación que la quinolina²⁹ (esquema 15).



(ESQUEMA 15)

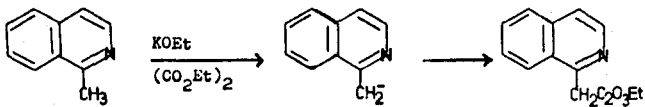
Cuando se tienen en el anillo heterocíclico sustituyentes desactivantes, se obtiene principalmente un anillo piridínico²⁹ (esquema 16)



(ESQUEMA 16)

Reacciones de condensación

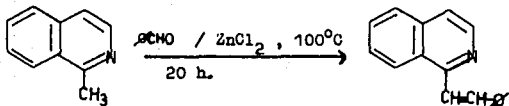
Como en las series piridínicas; para que se lleven a cabo los reacciones de condensación es necesario tomar en cuenta que debe haber un grupo metilo (o cualquier otro grupo activante) en el anillo heterocíclico (esquema 17)



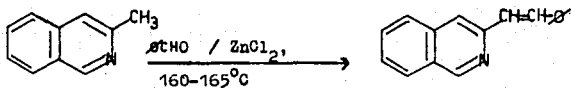
52 %

(ESQUEMA 17)

Sin embargo, no hay reacción con un grupo metilo en posición C-3³⁰, un grupo C-1 es más reactivo que en la posición C-3, ejemplo (esquema 18)



70 %

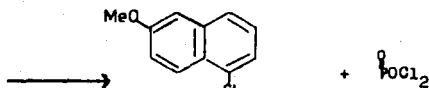
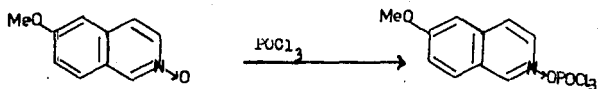


3-8 %

(ESQUEMA 18)

Reacciones del N-óxido de la isoquinolina³¹

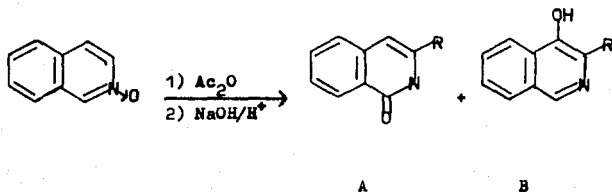
Estas reacciones son análogas a las de los N-óxidos de la quinolina y de piridina, por ejemplo con POCl_3 ³¹ (esquema 19) .



(ESQUEMA 19)

Se puede observar que el ataque no se lleva a cabo en C-3, debido a que la reactividad en C-1 es mayor.

Cuando se lleva a cabo la reacción con anhídrido acético, el producto de reacción depende del sustituyente ³² (esquema 20)



| | <u>A</u> | <u>B</u> |
|--------------------|----------|----------|
| R= H | 60 % | 9 % |
| R= CH ₃ | 53 % | 9 % |
| R= Cl | 1 % | 61 % |

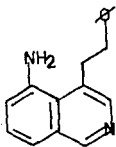
(ESQUEMA 20).

DISCUSSION

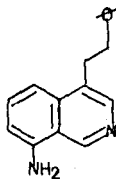
La síntesis de compuestos derivados de isoquinolinas sustituidas en C-4, C-5 y C-8 por diferentes grupos como : halógeno, nitro , arilo, amino y alquilo, se llevó al cabo por reacciones de sustitución electrofílica en el anillo heterocíclico, reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio y reducciones catalíticas en general.

Los productos finales se dividen en tres tipos :

- (a) Compuestos disustituídos en C-4, C-5 (5) y C-4, C-8 (7) como posibles agentes antiulcerosos (esquema 21)



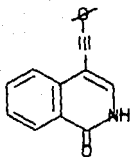
(5)



(7)

(ESQUEMA 21)

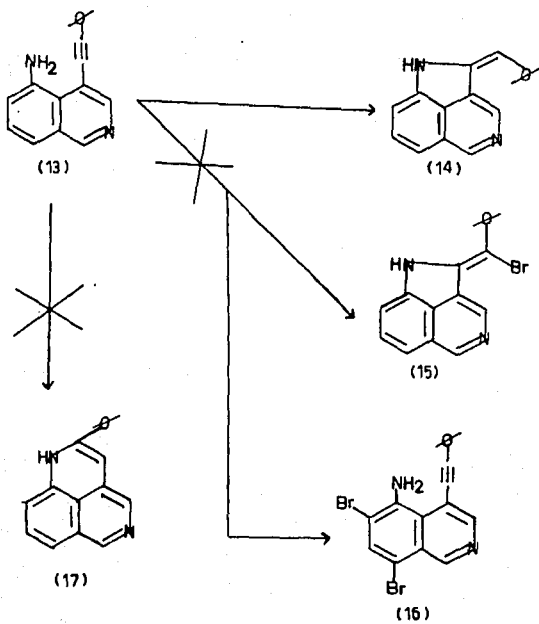
- (b) Isocarbostirilo monosustituído en C-4 (11), compuesto derivado de isoquinolina (esquema 22)



(ESQUEMA 22)

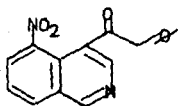
- (c) Compuesto 1H-2-benciliden-pirrole [4,3,2, d,e] isoquinolina (14) (esquema 23), derivado de productos intermedios obtenidos en la ruta de síntesis de compuestos (a) (ver esquema 32)

También se reportan intentos infructuosos para obtener productos de ciclación (15), (17), obteniéndose un producto no deseado (16).

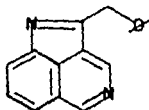


(ESQUEMA 23)

Un último intento para obtener el producto ciclado (19), no se pudo llevar al cabo debido al bajo rendimiento del compuesto anterior (18) (esquema 23a)



(18)

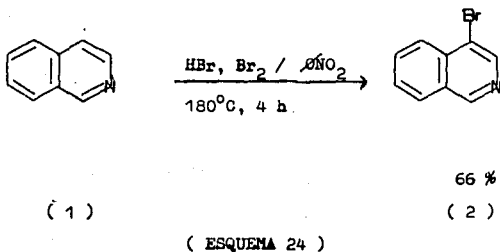


(19)

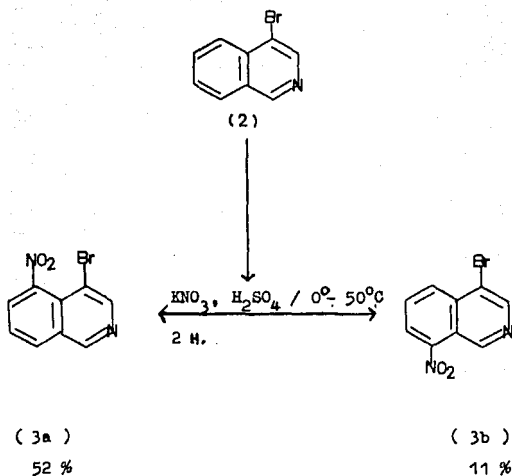
(ESQUEMA 23a)

(a) Compuestos disustituídos en C-4, C-5 y C-4, C-8

La primera ruta de síntesis para obtener los compuestos (5) y (7) (ver esquema 21) se inició con una reacción de sustitución electrofílica en el C-4 de la isoquinolina (1), la cual se hizo reaccionar con ácido bromhídrico y bromo en nitrobenzono para obtener 66 % de rendimiento del compuesto (2) reportado previamente por Kress y Constantino²⁰ (esquema 24).



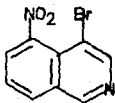
El compuesto (2) a su vez se sometió a reacción con nitrato de potasio en ácido sulfúrico siguiendo el método reportado por Lefevre¹⁸, obteniéndose los compuestos isoméricos en C-5 (3a) y C-8 (3b)³³ en un 52 y 11 % en rendimiento respectivamente (esquema 25) .



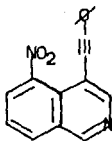
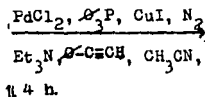
(ESQUEMA 25)

Las constantes espectroscópicas de los compuestos (3a) y (3b) corresponden a las reportadas⁵⁶.

El siguiente paso fue una reacción de acoplamiento que se llevó al cabo entre el compuesto (3a) y fenilacetileno, en presencia del complejo catalítico : cloruro de paladio, trietil amina y ioduro de cobre (I), siguiendo el método reportado por Taylor E.A.³⁴. Se obtuvo el compuesto deseado (4) en un rendimiento de 87 % (esquema 26).



(3a)



(4)

87 %

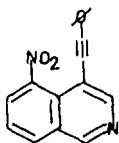
(ESQUEMA 26)

En el espectro de RMN del compuesto (4) se observa en 7.79-7.36 ppm un multiplete que integra para cinco hidrógenos del fenilo y un protón del heterociclo (H_8), en 8.00 ppm un doblete que integra para un protón (H_7 , $J=8$ Hz), en 8.23 ppm un doblete que integra para un protón (H_3).

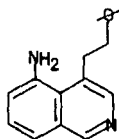
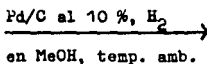
El espectro de I.R. muestra en 1360 cm^{-1} una banda (C-N), en 1535 cm^{-1} una banda característica del grupo ($\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{N}}=\text{O}$) y en 2220 cm^{-1} una banda pequeña que caracteriza al grupo ($\text{-C}\equiv\text{C-}$).

Por espectrometría de masas se obtiene el ión molecular 274 M^+ , que corresponde al peso molecular del compuesto (4).

El compuesto (4) se sometió a una hidrogenación catalítica³⁵ con Pd/C al 10 % en metanol ; en esta reacción se efectuó la reducción simultánea del grupo $-\text{NO}_2$ y de la triple ligadura para obtener el compuesto esperado (5) en un 62 % de rendimiento (esquema 27).



(4)



(5)

62 %

(ESQUEMA 27)

El espectro de RMN del compuesto (5) muestra dos multipletes a 2.95-3.26 ppm y a 3.39-3.62 ppm que integra para dos protones cada uno y que corresponden a los dos grupos (-CH₂-) demostrando la reducción de la triple ligadura.

En 4.00-4.45 ppm se observa una banda ancha que integra para dos protones del grupo (NH₂) que desaparece al intercambiar con D₂O.

En el espectro de I.R. a 1370 cm⁻¹ se observa una banda característica del grupo (C-N), en 1455 cm⁻¹ una banda que corresponde al grupo (-CH₂-), en 1580 y 1625 cm⁻¹ se observan dos bandas correspondientes al grupo (C-N) y en 3390 y 3480 cm⁻¹ se ven dos absorciones que caracterizan al grupo (NH₂).

El espectro de masas de (5) muestra el ión molecular 248 M⁺ que corresponde a su peso molecular.

A fin de seguir una secuencia lógica, el compuesto (3b) se hizo reaccionar bajo condiciones idénticas a las que se utilizaron para llevar al cabo la reacción de acoplamiento en el compuesto isomérico (3a).

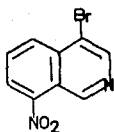
Al igual que en el compuesto (3a) la reacción de sustitución en C-4 por el grupo fenilacetileno dió el correspondiente compuesto (6) en un rendimiento de 75 % ; este compuesto (6) se sometió a hidrogenación catalítica para obtener el compuesto (7) (esquema 28) en un 51 % de rendimiento.

Las constantes espectroscópicas que se describen en se guida corroboraron la identidad del compuesto (6).

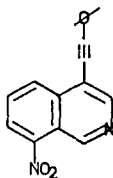
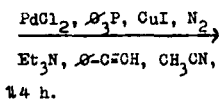
En el espectro de RMN se observa un multiplete a 7.36-7.80 ppm que integra para cinco protones del fenilo, en 7.84 ppm se ve un triplete que integra para un protón (H_6 , $J=8$ Hz), en 8.40 ppm se observa un doblete que integra para un protón (H_5 , $J=8$ Hz), también en 8.71 ppm se tiene un doblete que integra para un protón y corresponde a (H_7 , $J=8$ Hz).

El espectro de I.R. muestra una banda característica del grupo (C-N) en 1345, en 1530 cm^{-1} se observa una absorción que corresponde al grupo ($\overset{\text{O}}{\parallel}\text{N-O}$). La banda correspondiente al grupo ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) se aprecia como un pico pequeño en 2220 cm^{-1} .

La espectrometría de masas indica que el ión molecular 274 M^+ corresponde al peso molecular del compuesto deseado (6) además el análisis elemental confirmó la estructura de éste compuesto.

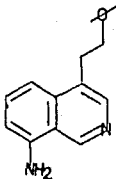
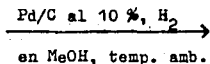


(3b)



(6)

75 %



(7)

51 %

(ESQUEMA 28)

Para el compuesto (7), el espectro de RMN muestra un multiplete a 2.99-3.32 ppm que integra para cuatro protones correspondientes a dos grupos metileno, 4.40-5.00 ppm se observa una banda ancha que integra para dos protones (-NH₂), la cual desaparece al intercambiar con D₂O; en este caso, los grupos metileno indican la reducción de la triple ligadura y el grupo NH₂

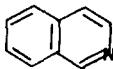
indica la reducción del grupo NO_2 . En 6.76 ppm se tiene un doblete que integra para un protón (H_7 , $J=7$ Hz). El desplazamiento del protón (H_7) a campo alto fue inducido por el grupo NH_2 , que actúa como electrodonador.

El espectro de I.R. muestra absorciones que caracterizan al grupo (C-N) en 1370, 1570 y 1625 cm^{-1} ; en 1451 cm^{-1} se observa una banda que corresponde al grupo ($-\text{CH}_2-$) en 3400 y 3480 cm^{-1} se aprecian dos bandas características de la amina primaria.

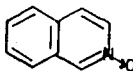
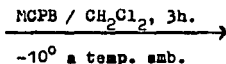
La espectrometría de masas y el análisis elemental están de acuerdo con la estructura del compuesto esperado (7).

(b) Isocarbostirilo monosustituido en C-4.

Para obtener isocarbostirilos monosustituídos en C-4 (11), se partió de isoquinolina (1), la cual se oxidó al N-óxido correspondiente (8) en el átomo de nitrógeno por el método reportado por Greig y Purushothaman³⁶. El compuesto (8) se obtuvo en 97 % de rendimiento (esquema 29).



(1)

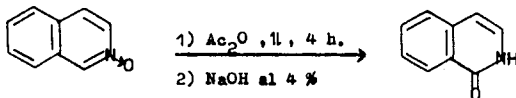


(8)

97 %

(ESQUEMA 29)

El compuesto (8) se hizo reaccionar con anhídrido acético por el método descrito por Robinson y Robinson³⁷, para obtener el compuesto (9) con un 17 % en rendimiento (esquema 30).



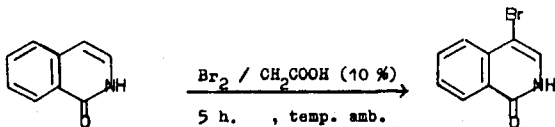
(8)

(9)

17 %

(ESQUEMA 30)

Este último compuesto (9), por una reacción de sustitución electrofílica con bromo en solución de ácido acético, dió el producto ya reportado (10) por Horning, Lacasse y Muchowski³⁸ con un 80 % de rendimiento (esquema 31).



(9)

(10)

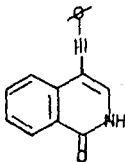
80 %

(ESQUEMA 31)

Las constantes espectroscópicas de (10) están de acuerdo con las reportadas.

El compuesto (10) se hizo reaccionar con fenilacetileno en presencia del complejo catalítico Pd (0), formado por : $(C_6H_5)_3P)_4 Pd (0)$, CuI (I), Et_3N , en CH_3CN , por una reacción de acoplamiento que procedió con buenos resultados : 98 % en rendimiento del producto deseado (11).

Un intento infructuoso para llevar a cabo esta misma reacción se hizo en presencia del complejo catalítico : $PdCl_2 (CuI (I), Et_3N en CH_3CN)$, la falla probablemente se debió a que la cantidad de catalizador fue muy baja.



(11)

98 %

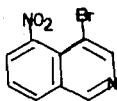
En el espectro de RMN del compuesto (11) se observa un multiplete en 7.39-7.69 ppm que integra para siete protones : cinco hidrógenos del fenilo; H_6, H_7 del heterociclo. Un doblete a 8.40 ppm que integra para un protón (H_3 , $J=8 Hz$), una banda ancha a 11.5 ppm que integra para un protón ($-N-H$) que desaparece al intercambiar con D_2O .

El espectro de I.R. muestra una banda de absorción a 1600 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$), en 2190 cm^{-1} se ve una señal muy pequeña ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) y a 3380 cm^{-1} una banda ($-\text{N}-\text{H}$).

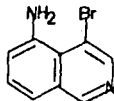
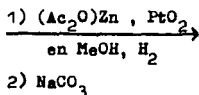
En espectroscopía de masas el ión molecular 245 M^+ corresponde al peso molecular del compuesto esperado (11).

(c) Compuesto 1H-2-benciliden-pirrolo [4,3,2, d,e]iso
quinolina.

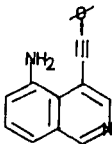
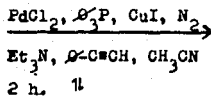
Una ruta para obtener los compuestos tricíclicos del tipo : (14), (15) y (17) (esquema 32), partió de un producto intermediario (3a) obtenido previamente (ver esquema 25).



(3a)

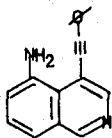


(12)

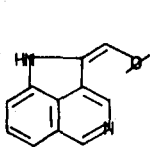
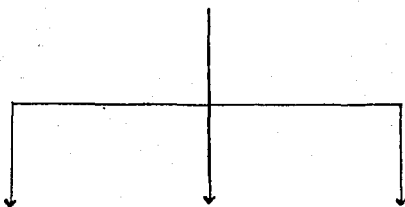


(13)

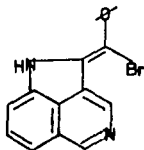
(ESQUEMA 32)



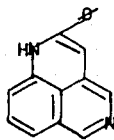
(13)



(14)



(15)



(17)

(ESQUEMA 32)

El compuesto (3a) se sometió a una reacción de hidrogenación catalítica con óxido de platino en presencia de acetato de zinc en metanol, reduciéndose selectivamente el grupo NO_2 a la amina primaria (12)^{39,40}, en 66 % de rendimiento.

A partir de este compuesto (4-bromo-5-aminoisquinolina) (12) se efectuó el coplamiento en C-4 con fenilcetileno bajo condiciones idénticas a las reacciones de acoplamiento descritas previamente, para dar el producto (13) con un rendimiento de - 88 % .

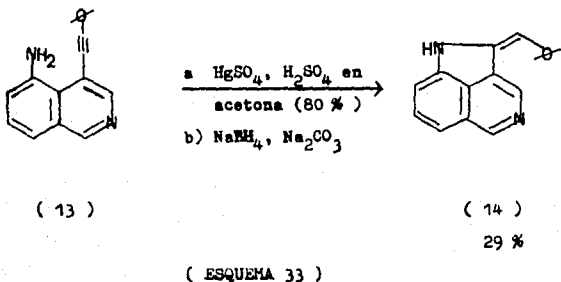
Las señales que caracterizan al compuesto (13) están definidas por su espectro de RMN en donde se observa una banda a 5.79 ppm que integra para dos protones correspondientes al grupo amino y desaparece al intercambiar con D_2O , en 6.93-6.79 ppm se tiene un multiplete que integra para un protón (H_6) y en 7.29-7.70 ppm se observa un multiplete que integra para siete protones : cinco del fenilo , H_7 y H_8 del heterociclo.

En el espectro de I.R. se observa a 1360 cm^{-1} y a 1560 cm^{-1} bandas que caracterizan al grupo (C-N), en 2190 cm^{-1} se ve una banda muy débil que corresponde al grupo ($-\text{C}\equiv\text{C}-$) y en $3380, 3470\text{ cm}^{-1}$ se encontraron dos bandas que caracterizan a la amina primaria.

Tanto la espectrometría de masas como el análisis elemental correspondieron a la estructura del compuesto (13) (ver esquema 32).

En el compuesto (13) se probaron tres tipos de reacciones para tratar de obtener los compuestos tricíclicos (14), (15) y (17).

En la primera reacción, la 5-amino-4-fenilacetilenoquinolina (13) se hizo reaccionar con sulfato de mercurio II y ácido sulfúrico en acetona acuosa³⁵ (esquema 33).



Se obtuvo el compuesto tricíclico (14) como un sólido rojo, en 29 % de rendimiento. Esta sustancia al exponerse al aire o calentarse se descompone.

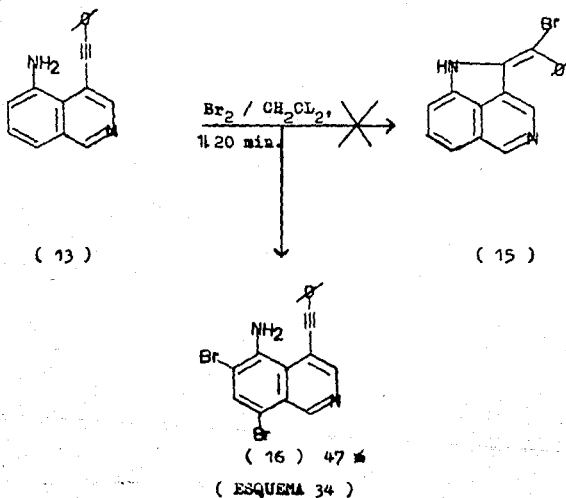
El espectro de RMN muestra a 5.88 ppm un singulete que integra para un protón (=C-H), a 6.47 ppm se aprecia un doblete que integra para un protón (H₃, J=8 Hz), a 7.09 ppm se tiene un triplete que integra para un protón (H₇, J=8 Hz), de 7.29-7.55 ppm se observa un multiplete que integra para los cinco protones del fenilo, a 7.66-8.20 ppm muestra una banda

ancha (N-H) que desaparece al intercambiar con D_2O .

En el espectro de I.R. se observa a 1490 y 3410 cm^{-1} bandas que corresponden a la amina secundaria.

El ión molecular 244 M^+ corresponde al peso molecular del compuesto (14).

También se intentó la ciclación del compuesto (13) con bromo en cloruro de metileno⁴¹ a reflujo, con el objetivo de obtener el compuesto (15) (ver esquema 34), pero las condiciones de reacción favorecieron la sustitución en el anillo bencénico, obteniéndose (16) en un rendimiento del 47 % y nada del compuesto deseado (15).



El espectro de RMN del compuesto (16) muestra una banda ancha a 6.06-6.31 ppm que integra para dos protones de la amina y desaparece al intercambiar con D_2O , a 7.37-7.61 ppm se observa un multiplete que integra para cinco protones del fenilo ; en 7.88 ppm se tiene un singulete que integra para un protón (H_3).

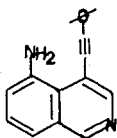
En el espectro de I.R. se observan a 1570 y 1550 cm^{-1} dos bandas que corresponden al grupo amino , a 2190 cm^{-1} sale una banda característica del grupo acetileno; en 3330 y 3430 cm^{-1} se tienen dos bandas del grupo amino.

Otro intento infructuoso para obtener compuestos del tipo (17) (esquema 35), se efectuó sometiendo el compuesto (13) a una hidrogenación catalítica parcial para después hacer la adición de la amina sobre la doble ligadura.

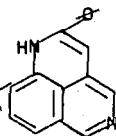
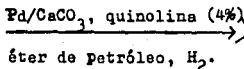
La reducción de Lindlar^{42,43}, se trató de efectuar bajo diferentes condiciones:

- (a) Pd/CaCO₃, quinolina (4 %) en éter de petróleo,
- (b) Pd/CaCO₃, quinolina (4%) en acetato de etilo y
- (c) Pd/BaSO₄, en acetato de etilo.

En ningún caso hubo reacción.



(13)

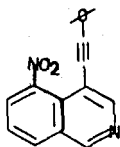


(17).

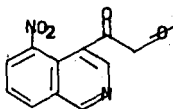
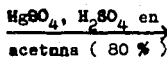
(ESQUEMA 35)

El último intento para obtener un compuesto del tipo (19) se realizó a partir de un intermediario (18), el cual se podría obtener a partir de (3a) (ver esquema 32), pensando en reducir el compuesto (18) a la amina correspondiente y atacar simultaneo de ésta a la cetona, formando el compuesto tricíclico (19).

El compuesto (3a) se sometió a una reacción con sulfato de mercurio II y ácido sulfúrico en acetona acuosa³⁵, para hidratar la triple ligadura. La cetona correspondiente (18) se obtuvo únicamente en 9 % de rendimiento (esquema 36) y por tanto no se continuó con la secuencia de reacciones propuestas.

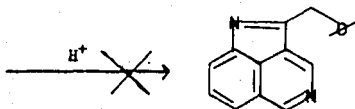


(3a)



(18)

9 %



(19)

(ESQUEMA 36)

El espectro de RMN de (18) muestra una señal a 4.66 ppm que integra para dos protones (-CH₂-), a 7.81-7.50 ppm se tiene un multiplete que integra para tres protones del fenilo, a 7.76 ppm un doblete que integra para un protón (H₈, J=9 Hz), a 8.03 ppm se aprecia un doblete que integra para un protón (H₇, J=9 Hz) y de 7.96-8.19 ppm sale un multiplete que inte -

gra para dos protones del fenilo; a 8.29 ppm se observa un doblete que integra para un protón (H_6 , $J=9$ Hz), a 8.55 ppm se aprecia un singulete que integra para un protón (H_3) y a 9.36 ppm esta un singulete que integra para un protón (H_1).

El espectro de I.R. muestra a 1350 cm^{-1} y a 1520 cm^{-1} dos bandas de absorción correspondientes al grupo ($\overset{O}{\parallel}N=O$) y a 1635 cm^{-1} se aprecia una banda característica del grupo (C=O).

PARTE EXPERIMENTAL

El curso de reacciones se siguió por cromatografía en capa delgada usando como adsorbente gel de sílice G.P. 254 tipo 60 de Merck y se usaron como reveladores : luz ultravioleta , vapores de yodo y sulfato de cerio (solución 0.5 % en H_2SO_4 al 20 %)

Las separaciones y purificaciones de los productos se realizaron en placas preparativas para cromatografía en capa delgada de gel de sílice G.F. 254 tipo 60 de Merck y por cromatografía en columna en gel de sílice de 230 mallas o de 70-230 mallas de Merck.

Los puntos de fusión reportados fueron determinados en un aparato Mel-temp., están en grados centígrados y no están corregidos.

La terminología usada en este reporte para identificar las señales en los espectros de RMN, U.V., I.R. se le da el siguiente significado : J= constante de acoplamiento, s= simplete, d= doblete, t= triplete , m= multiplete. λ =máximo de absorción, ϵ = coeficiente de extinción molecular. ppm = partes por millon.

Los espectros de absorción en el U.V. fueron determinados en un espectrofotómetro Beckman DU-7 ;empleando como disolvente metanol.

Los espectros de I.R. se determinaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 1420 ; usando como disolvente cloroformo.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se determinaron en un aparato: espectrofotómetro analítico Varian EM-390 a 90 Mhz, usando como referencia interna tetrametil-silano y como disolventes: cloroformo deuterado ($CDCl_3$), sulfóxido de dimetilo deuterado (DMSO) y agua deuterada, según se indique en cada caso en particular, Los valores de las señales se dan en(ppm): partes por millón.

Los espectros de masas se obtuvieron en los espectrómetros Atlas CH-4 de baja resolución y Varian Match CH-7 .

Los análisis elementales se realizaron en Midwest-Micro lab. Indianapolis In. U.S.A.

5-Nitro-4-fenilacetilenisoquinolina (4)

300 mg de 4-bromo-5-nitroisoquinolina (3 a) (1.2 mmol .),
10.62 mg de cloruro de paladio (II) (0.06 mmol, 0.05 eq),
31.4 mg de trifenil fosfina (0.119 mmol, 0.10 eq), 11.43 mg de
yoduro de cobre (I) (0.06 mmol , 0.05 eq), 0.5 ml de trietil
amina (3.4 mmol, 1.1 eq) se disolvieron bajo atmósfera de ni
trógeno , en 10 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se calentó
a reflujo durante cuatro horas ; el disolvente se evaporó a
presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en
columna (SiO₂, 70-230 mallas, hexano-acetato de etilo, 90:10).

Se obtuvieron 285 mg (87 %) del producto (4), el cual
cristalizó de AcOEt-hexano como agujas amarillas.

p.f. 126.5-127.5 °C. RMN (CDCl₃) 7.36-7.79 (m, 6H, H_B
fenilo) 8.00 (d, 1H, H₇, J= 8 Hz), 8.23 (d, 1H, H₆, J= 8 Hz)
8.92 (s, 1H, H₃), 9.30 (s, 1H, H₁).

I.R. (CHCl₃) 2220 (-C≡C-), 1250-1360 (C-N).

U.V. λ máx : 221, h 249.5, 262.5, 301.5, 342, h 319 nm.

(ε = 37236, 12394, 10565, 89695, 11276, 8867)

E.M. e/m M⁺ 274

Análisis calculado para C₁₇H₁₀N₂O₂ (P.M. = 274)

| | Teórico | Encontrado |
|-----|---------|------------|
| % C | 74.44 | 74.24 |
| % H | 3.67 | 3.52 |
| % N | 10.21 | 10.28 |

5-amino-4-fenetilisoquinolina (5)

Una mezcla de 300 mg de 5-nitro-4-fenilacetilenoisoquinolina (4) (0.0019 mol) en 30 ml de metanol y 30 mg. de Pd/C al 10 % , se agitó bajo atmósfera de hidrógeno hasta el consumo total de 150 ml de H₂. El producto de reacción se filtró sobre celita y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂: Hexano-Acetato de etilo, 90:10).

Se obtuvieron 167 mg (62 %) del producto (5) que se recrystalizó de benceno-hexano como agujas café de p.f. 130-131.5°C.

RMN (CDCl₃) 2.95-3.26 ppm (m, 2H, -CH₂-), 3.39-3.62 ppm (m, 2H, -CH₂-), 4.00-4.45 ppm (banda ancha: NH₂), 6.83-7.03 ppm (m, 1H, H₆), 7.18-7.33 (m, 5H del fenilo), 7.40-7.53 ppm (m, 2H, H₇, H₈), 8.17 ppm (m, 1H, H₃), 9.30 (s, 1H, H₁).

I.R. cm⁻¹ en 1370 (C-N), 1455 (-CH₂-), en 1580-1625 (C-N), 2925-3020 (-CH₂-), 3390 y 3480 (2 bandas de absorción: NH₂).

U.V. λ máx : h 247, 3405 nm. (ε = 11167, 5086).

E.M. e/m M⁺ = 248

Análisis calculado para C₁₇H₁₀N₂ (P.M. = 248).

| | Teórico | Encontrado |
|-----|---------|------------|
| % C | 82.27 | 82.19 |
| % H | 6.49 | 6.42 |
| % N | 11.28 | 11.13 |

8-Nitro-4-fenilacetilenoisoquinolina (6).

Bajo condiciones anhidras, atmósfera de argón y agitación vigorosa, se disolvieron 300 mg de 8-nitro-4-bromoisoquinolina (3b) (0.00119 mol), 3.14 mg de trifetil fosfina (0.119 mmol, 0.1 eq), 10.6 mg de cloruro de paladio (II) (0.059 mmol, 0.05 eq), 11.4 mg de yoduro de cobre (I) (0.06 mmol, 0.05 eq), 0.5 ml de trietil amina anhidra (3.4 mmol, 3 eq), y 0.14 ml de fenilacetileno (1.32 mmol, 1.1 eq), en 10 ml de acetonitrilo anhidro.

La mezcla se calentó a reflujo por cuatro horas. El disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ : hexano-acetato de etilo, 90:10).

Se obtuvieron 231 mg (75 %) del compuesto (6) el cual se recristalizó de benceno-pentano. p.f. 134-135.5 °C.

RMN (CDCl₃) 7.36-7.80 (m, 5H, fenilo), 7.84 (t, 1H, H₆, J = 8 Hz), 8.40, (d, 1H, H₅, J = 8Hz), 8.71 (d, 1H, H₇, J = 8Hz) 8.92 (s, 1H, H₃), 9.13 (s, 1H, H₁).

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ 1300 (C-N), 1530 (C-N), 2200 (-C≡C-), U.V. λ máx 212, 247, 282, 353, nm . (ε = 39239-5, 21142 , 12448, 10740).

E.M. e/m M⁺ = 274

Análisis calculado para C₁₇H₁₀N₂O₂ (P.M. = 274)

| | Teórico | Encontrado |
|-----|---------|------------|
| % C | 74.44 | 74.34 |
| % H | 3.67 | 3.75 |

Análisis calculado para $C_{17}H_{10}N_2O_2$ (P.M. = 274)

| | Teórico | Encontrado |
|-----|---------|------------|
| % N | 10.21 | 10.22 |
| % O | 11.66 | 11.51 |

8-Amino-4-fenetilisoquinolina (?).

Una mezcla de 200 mg de 8-nitro-4-fenilacetilenoisoquinolina (6) (0.729 mmol) y 20 mg de Pd/C al 10 % en 30 ml de metanol, se agitó bajo atmósfera de hidrógeno hasta que absorbió 180 ml de H₂. El producto de reacción se filtró sobre celita y se evaporó al vacío quedando un residuo amarillo.

Se obtuvieron 248 mg (51 %) del compuesto (7).

Se recristalizó de benceno-hexano como agujas café-amarillas. p.f. 120.5-122°C.

RMN (CDCl₃) 2.99-3.32 ppm (m, 4H, -CH₂-CH₂-), 6.73 ppm (d, 1H, H₇, J=7 Hz), 7.00-7.33 (m, 5H, fenilo), 7.36-7.53 (m, 2H, H₅, H₆, J=7 Hz), 8.25 (s, 1H, H₃), 9.32 (s, 1H, H₁).

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ 1370 (C-N), 1451 (-CH₂-), 1570, 1625 (C-N), 2925 (-CH₂-), 3400, 3480 (dos bandas del grupo NH₂).

U.V. λ máx 326, 361 nm. (E = 3766, 5463)

E.M. e/m M⁺ = 248

Análisis calculado para C₁₇H₁₆N₂ (P.M. = 248)

| | Teórico | Encontrado |
|-----|---------|------------|
| % C | 82.25 | 81.97 |
| % H | 6.49 | 6.36 |
| % N | 11.28 | 11.19 |

4-Fenilacetilénisocarbostirilo (11)

En un matraz de 200 ml se colocaron 250 mg de 4-bromoisocarbostirilo³⁸ (10) (0.00112 mol), 259 mg de tetrakis trifenil fosfina paladio (0) (0.002 mol, 0.2 eq), 10.6 mg de yoduro de cobre (I) (0.000056 mol, 0.05 eq), 0.47 ml de trietil amina - (0.0033 mol, 3 eq), y 0.135 ml de fenilacetileno (0.00123 mol 1.1 eq), en 10 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se calentó a reflujo con agitación vigorosa y bajo atmósfera de nitrógeno durante dos horas. El exceso del disolvente se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ : hexano-acetato de etilo, 90:10).

Se obtuvieron 269 mg (98 %) del producto (11) el cual se recristalizó de acetonitrilo. p.f. 217-220 °C.

RMN(CDCl₃ + DMSO) 7.39-7.69 (m, 7H, del fenilo, H₆, H₇), 7.73-7.89 (m, 2H, H₃, H₅), 8.40 (d, 1H, H₈), 11.5 (una banda ancha de -N-H).

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ 1650 (C=O), 3380 (-N-H)

U.V. λ máx : 224, 244.5, 254, h286 , 314, h329 nm (ε = 18700, h233, 7915, 8598.5, 8857.6, 7197, 5606.7)

E.M. e/m M⁺ = 245

(P.M. = 245).

5-Amino-4-fenilacetilénisoquinolina (13)

446 mg de 4-bromo-5-aminoisoquinolina^{39,40} (12) (0.002 mol)
17.7 mg de cloruro de paladio (II) (0.001 mol, 0.05 eq), 52.4
mg de trifenil fosfina (0.0002 mol, 0.1 eq), 19 mg de yoduro de
cobre (I) (0.001 mol, 0.05 eq), 0.83 ml de trietil amina -
(0.006 mol, 1.1 eq) se disolvieron, bajo atmósfera de nitrógeno
en 10 ml de acetonitrilo anhidro. La mezcla se calentó a reflujo
durante dos horas ; el exceso del disolvente se evaporó a presión
reducida el residuo se purificó por cromatografía en columna -
(SiO₂ : hexano-acetato de etilo , 80:20).

Se obtuvieron 427 mg (87.5 %) del producto (13), el cual
se recristalizó de acetato de etilo como agujas verdosas .

p.f. 141.5-143.5 °C. RMN (CDCl₃) 6.79-6.93 (m, 1H, H₆),
7.29-7.70 (m, 7H, del fenilo, H₇, H₈), 8.63 (s, 1H, H₃),
9.10 (s, 1H, H₁).

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ 1360 (C-N), 1560 (NH₂), 2190 (-C≡C-))
3380 , 3470 (dos bandas del grupo NH₂).

U.V. λ máx : 224.5, 237.5, 261, 286, h292, 316, 358, 376.5, nm.
(ε = 22930, 21165, 15025, 10388, 10267, 5587, 6885, 6900).

E.M. e/m M⁺ = 244

| Análisis calculado para | C ₁₇ H ₁₂ N ₂ | (P.M. = 244) |
|-------------------------|--|----------------|
| | Teórico | Encontrado |
| % C | 83.58 | 83.76 |
| % H | 4.95 | 4.89 |
| % N | 11.46 | 11.42 |

1H-2-Benziliden-pirrolo (4,3,2, d, e) isoquinolina (14).

A una mezcla de 500 mg de 5-amino-4-fenilacetilénisoquinolina - (12) (0.0021 mol), y 10 ml de acetona acuosa (80 %) se le agregaron 620 mg de sulfato de mercurio (II) (0.0021 mol) y 0.234 ml de ácido sulfúrico concentrado (0.0042 mol, 2 eq) ; la mezcla se agitó a temperatura ambiente por tres horas ; al cabo de este tiempo, se agregaron 79.3 mg de NaBH_4 (0.0021 mol). Se volvió a agitar a temperatura ambiente durante media hora más. La reacción se vertió en solución saturada de carbonato de sodio (200 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3×150 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio anhidro y se filtraron, se evaporaron a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO_2 : hexano-acetato de etil - o, 90:10).

Se obtuvieron 137 mg (27 %) de compuesto (14) como un sólido rojizo, el cual al exponerse al aire o al calentarse se descompone.

p.f. 142-150 °C. (desc.)

RMN (CDCl_3) 5.88 (s, 1H, =C-H), 6.47 (d, 1H, H_g), 6.99-7.21 (m, 2H, H_6, H_7), 7.29-7.55 (m, 5H, fenilo), 7.66-8.20 - (banda ancha de =N-H), 7.70 (s, 1H, H_3), 8.40 (s, 1H, H_1).

I.R. (CHCl_3) cm^{-1} 1360, 1490, (=N-H), 3410 (banda del grupo =N-H).

U.V. λ máx : 245.5, 314.5, 335.5, 370, 457 nm. ($\epsilon = 13044.6, -- 2058.7, 65035, 7249.6, 2540$). E.M. $e/m M^+$ = 244. (F.M. = 244).

6,8-Dibromo-5-amino-4-fenilacetilénisoquinolina (16).

A una mezcla de 500 mg de 5-amino-4-fenilacetilénisoquinolina (13) (0.00205 mol), en 100 ml de cloruro de metileno anhidro se agregaron 0.105 ml de bromo (0.002 mol), la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante dos horas ; el disolvente se evaporó a presión reducida y el producto se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ : hexano-acetato de etilo, 97:03).

Se obtuvieron 313 mg (47 %) del producto (16).

RMN (CDCl₃) 6.00-6.31 (banda ancha NH₂), 7.37-7.61 (m, 5H, fenilo), 7.88 (s, 1H, H₇), 8.76 (s, 1H, H₃), 9.45 (s, 1H, H₁).

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ 2190 (-C≡C-), 3330, 3430 (dos bandas NH₂),

U.V. λ máx : 230.5, 245.5, 268.5, 298, 369.5, 389 nm.

(ε = 20613.7, 17724, 12557, 7132, 6635, 6626).

5-Nitro-4-(1'-oxo-2-fenil etil) -isoquinolina (18).

A una mezcla de 271 mg de 5-nitro-4-fenilacetilénisoquinolina (3a) (0.001 mol) en 5 ml de acetona acuosa (80 %) se agregaron 296 mg de sulfato de mercurio (II) (0.001 mol, 1.0 eq), y 0.24 ml de ácido sulfúrico³⁵ (0.004 mol, 4 eq). La mezcla se calentó a reflujo, con agitación, durante 48 horas. El producto de reacción se alcalinizó con solución saturada de carbonato de sodio (200 ml) y se extrajo con cloruro de metileno (3 x 150 ml); los extractos orgánicos se juntaron, se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporaron a presión reducida.

El residuo se purificó por cromatografía en columna (SiO₂ hexano-acetato de etilo, 90:10).

Se obtuvieron 26 mg (9 %) del producto (18) como un aceite.

RMN (CDCl₃) 4.66 (s, 2H, -CH₂-), 7.50-7.81 (m, 3H, fenilo) 7.76 (d, 1H, H₈, J = 9 Hz), 7.96-8.19 (m, 2H, fenilo), 8.03- (d, 1H, H₇, J = 9 Hz), 8.29 (d, 1H, H₆, J = 9 Hz), 8.55 (s, 1H, H₃), 9.36 (s, 1H, H₁).

I.R. (CHCl₃) cm⁻¹ 1350 (C-N), 1520 (-N=O), 1635 (C=O),

U.V. λ máx : 216, 239.5, 315.5, 326.5, nm.

(E = 35602, 15777, 6, 3638, 4132).

C.O.N.C.L.U.S.I.O.N.E.S

Se prepararon varios compuestos derivados de la isoquinolina como son :

5-Amino-4-fenetilisoquinolina (5),

8-Amino-4-fenetilisoquinolina (7), y la

1H-2-Benziliden pirrolo (4,3,2, d,e) isoquinolina (14), también se reportó el

4-Fenil-acetilénisocarbostirilo (11).

También se obtuvo un producto no deseado :

6,8-Dibromo-5-amino-4-fenil-acetilénisoquinolina (16).

Todas estas sustancias se someterán a estudios de actividad biológica, esperando que algunas tengan propiedades antiulcerosas y que por tanto puedan en un futuro, usarse como fármacos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Pharmacology in medicine, editorial M^C Graw-Hill Book company Inc. N.Y. 42/3, 42/26 (1954).
- 2.- Bayer F.R., Collins W.P., et. al. Ann. Rep. Med. Chem. , sección IV, (1985).
- 3.- Kaminski J.J., Bristol A.J., et. al. Journal Med. Chem., 28, 876-892 (1985).
- 4.- Konturek S.J., Gastroenterol Clin. Biol., 9 , 48-52 (1985).
- 5.- Halter F., (ed), Scand. J.G stroenterol., 21, suppl. 125 (1986).
- 6.- Morris G.P., J. Chin. Gastroenterol. 8, 326 (1986).
- 7.- Gugler R., McGuigan J., Soderquist K., Eds. Dig. Dis. Sci. 31, suppl. (1986).
- 8.- Garay L.G. y Muchowski M.J. , Ann. Rep. Med. Chem. (1983).
- 9.- Konturek S.J., Mount S., J. Med. 50 , 457 (1983).
- 10.- Baron J.H., Perrin V.L., et. al. Scand. J. Gastroenterol. 18 , 973, (1983).
- 11.- Kimming M.D., 12 Th. Int. Congress. Gastroenterol., Lisboa sep. 1185 (1984).
- 12.- Thomas J.M. y Misiewicz, Clinics in Gastroenterology , 11, 501 (1984).
- 13.- Tytgat G.N.J., Hameenteman W. y Van Olfen G.H. Clinics in Gastroenterology, 11 , 543 (1984).
- 14.- Glissold S.P. y Campoli-Richards D.M. , Drugs , 32, 15-47 (1986).
- 15.- Beil W., Staar V. y Sewing Fr. K., European Journal of Pharmacology, 139, 342-352 (1987).

- 16.- Chiv. P.J.C., Casciano C., et. al. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 226, No. 1, 121-125 (1983).
- 17.- Hoogerwerff S., y Van Drop W.A., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 4, 125-285, (1885). Chem. Ber. 12, 747 (1879).
- 18.- Lefevré C.C. Journal of the Chemistry Society, 1470 (1935).
- 19.- Bunting J.W., y Meathrel W.G. Org. Prep. Proc. Int. 9 (1970).
- 20.- Kress J.T. y Constantino S.M. Journal Heterocycles Chemistry, 10, 499 (1973).
- 21.- Edninger, J. Prakt. Chem. 51, 204 (1895).
22. Claus y Rops. J. Prakt. Chem. 45, 241 (1892).
- 23.- Robinson, Ibid. 69, 1944 (1947).
- 24.- Ukai, C.A. 22, 5427 (1931).
- 25.- Tschitschibabin, C.A. 18, 1502 (1924).
- 26.- Chichibabán y Kurusanova, C.A. 25, 2727 (1931).
- 27.- Ziegler y Ziese Ann. 485, 174 (1931).
- 28.- Russel G.A. y Weiner S.A. J.Org. Chem. 31, 249 (1966).
- 29.- Ukai, Chem. Zentr. 102, 2330 (1931).
- 30.- Leonard y Boyer, J. Am. Chem. Soc. 72, 2980 (1950).
- 31.- Robinson, J. Am. Chem. Soc. 69, 1939 (1947).
- 32.- Howerth y Peskir W.H. Jr. J. Chem. Soc. 127, 1434 (1925).
- 33.- Edninger y Bossong, J. Prakt. Chem. 43, (2) 1935.
- 34.- Taylor E.A. et. al. Journal Organic Chemistry, 35-38 (1988).

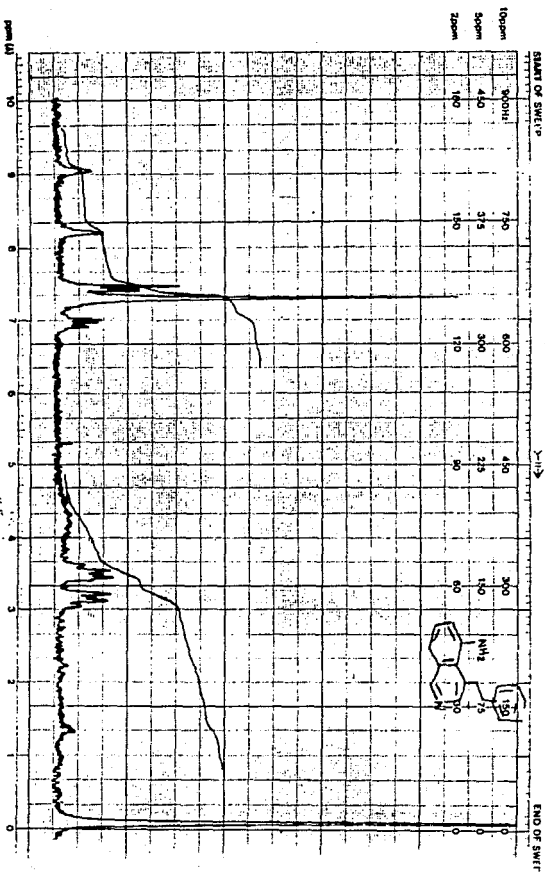
- 35.- Konno S., Shirawa M. y Yamanaka H. Chem. Phar. Bulletin 29, (12), 3554-60 (1981).
- 36.- Craig J.C., Purushothaman K.K. Journal of Organic Chemistry 35, (5), 1721-22 (1970).
- 37.- Robinson M.N. y Robinson B.L. Journal of Organic Chemistry 21, (12), 1337-41 (1957).
- 38.- Horning D.E., Lacasse G. y Muchowski J.M. Canadian Journal of Chemistry 49, 2785-96 (1971).
- 39.- Rey M., Vergnanit y Dreiding S.A. Helvetica Chimica Acta 68, 1823-34 (1985).
- 40.- Marshall G. et. al. Journal Heterocycles Chemistry 4 410-12 (1967).
- 41.- Comunicación personal Dr. Angel Guzmán.
- 42.- Lindlar H., Helv. Chim. Acta 35, 446 (1952).
- 43.- Castro C.E., Gahuan E.T. y Owsley D.C. Journal Organic Chemistry 31, 4071-78 (1966).



varian instrument division

palo alto, california

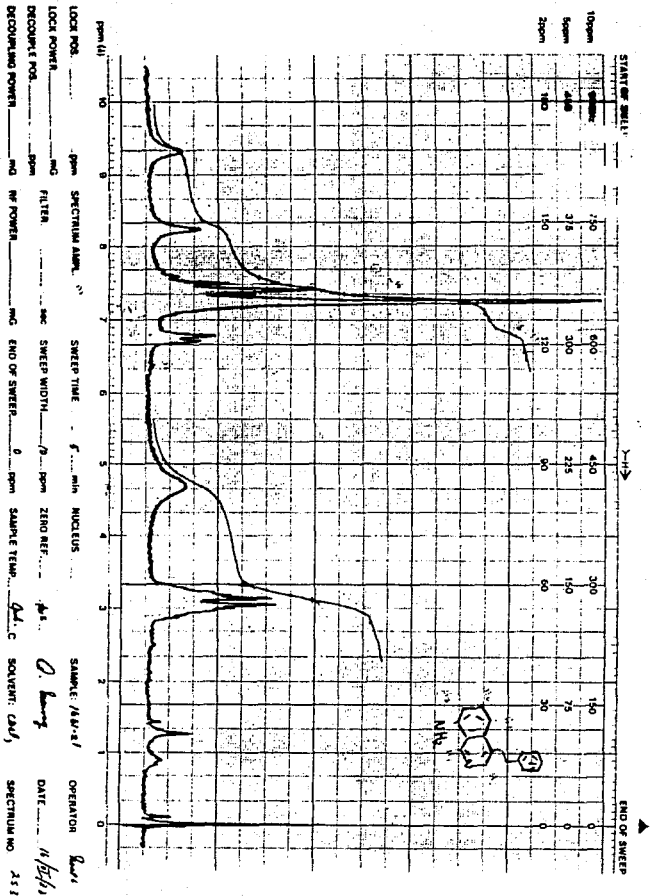
LOCK FOS _____ ppm SPECTRUM AMP. _____
 LOCK POWER _____ mg FILTER _____
 DECOUPLING FOS _____ ppm RF POWER _____ mg
 DECOUPLING POWER _____ mg END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP. _____ °C SOLVENT: *CDCl₃* SPECTRUM NO. _____
 SWEEP TIME _____ min NUCLEUS _____
 SWEEP WIDTH _____ ppm ZERO REF. _____
 SAMPLE: *1661-15* OPERATOR: *J. Ramsey* DATE: _____



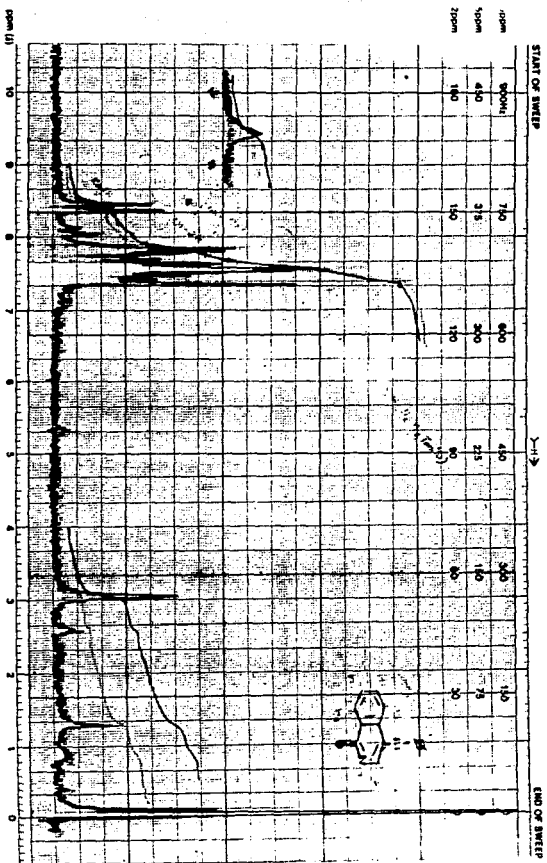


varian instrument division

palo alto, california



OCH POS _____ ppm SPECTRAL AMPN _____ SWEEP TIME _____ MIN NUCLEUS _____ SAMPLE: 124-718-9 OPERATOR: *David*
 OCH POWER _____ mW FILTER _____ SWEEP WIDTH _____ Hz ZERO REF _____ TMS DATE: *3/10/68*
 RECOUNT POS _____ ppm RF POWER _____ mW END OF SWEEP _____ ppm SAMPLE TEMP _____ °C SOLVENT: *1,4-dioxane* SPECTRUM NO. 13718



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



varian instrument division

palo alto, california

