

## AZAELECTROCICLACIÓN-6 $\pi$ DE *N*-AMINO-1-AZATRIENOS COMO NUEVO ESCENARIO PARA LA SÍNTESIS DE ISOQUINOLINAS

Didier F. Vargas, Enrique L. Larghi, Teodoro S. Kaufman

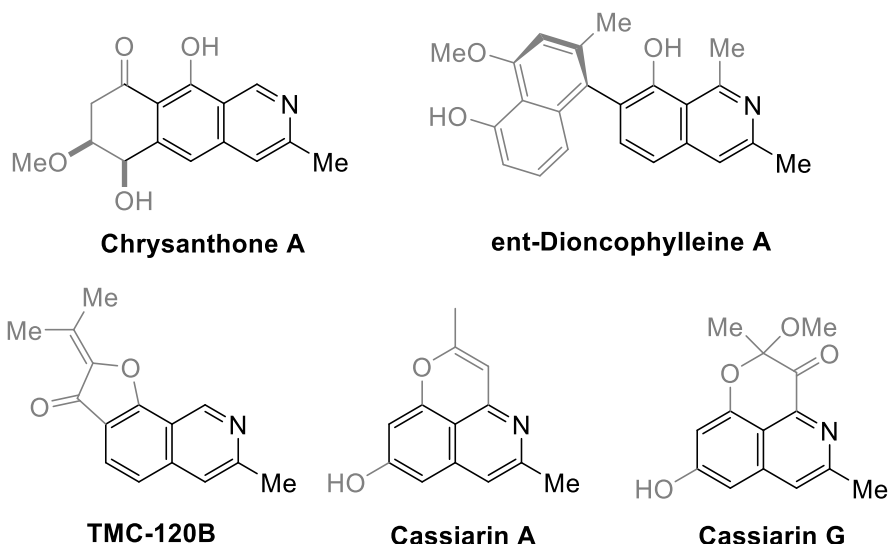
Instituto de Química Rosario (IQUIR, CONICET-UNR), Unidad Química Orgánica - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas - UNR, Suipacha 531, S2002LRK, Rosario, República Argentina. [vargas@iquir-conicet.gov.ar](mailto:vargas@iquir-conicet.gov.ar)

### Introducción

La azaelectrociclación-6 $\pi$  de 1-azatrienos representa una moderna e interesante alternativa para la formación de anillos de piridina. Esta consiste en una reacción pericíclica de reordenamiento de seis electrones  $\pi$ , generalmente inducido térmicamente, lo cual limita el uso de algunos azatrienos por cuestiones de estabilidad.

Los azatrienos son estructuras selectas, resultantes de la condensación de una amina primaria y un 2,4-dienal, que han servido como andamio hacia la construcción de heterociclos nitrogenados de seis miembros.<sup>1-5</sup> En la literatura se pueden encontrar ejemplos del uso de *N*-alquil,<sup>6</sup> *N*-oxo,<sup>7</sup> *N*-siliil<sup>8</sup> y *N*-sulfonil<sup>3</sup> 1-azatrienos como sustratos de la reacción de azaelectrociclación-6 $\pi$ .

El motivo 3-metilisoquinolina está presente en gran variedad de productos naturales y compuestos sintéticos bioactivos, que son ampliamente usados en la investigación farmacéutica. Chrystantone A (*ent*-Pyrenoline A),<sup>9</sup> *ent*-Dioncophylleine A,<sup>10</sup> TMC-120B<sup>12</sup> y las Cassiarinas A y G,<sup>11</sup> entre otras son ejemplos de sustancias de origen natural que exhiben esta característica (Figura). Si bien se dispone de varios métodos para la preparación de estas estructuras, el desarrollo de nuevas y eficientes rutas sintéticas se considera relevante.



**Figura.** Productos naturales con estructura de 3-metilisoquinolina.

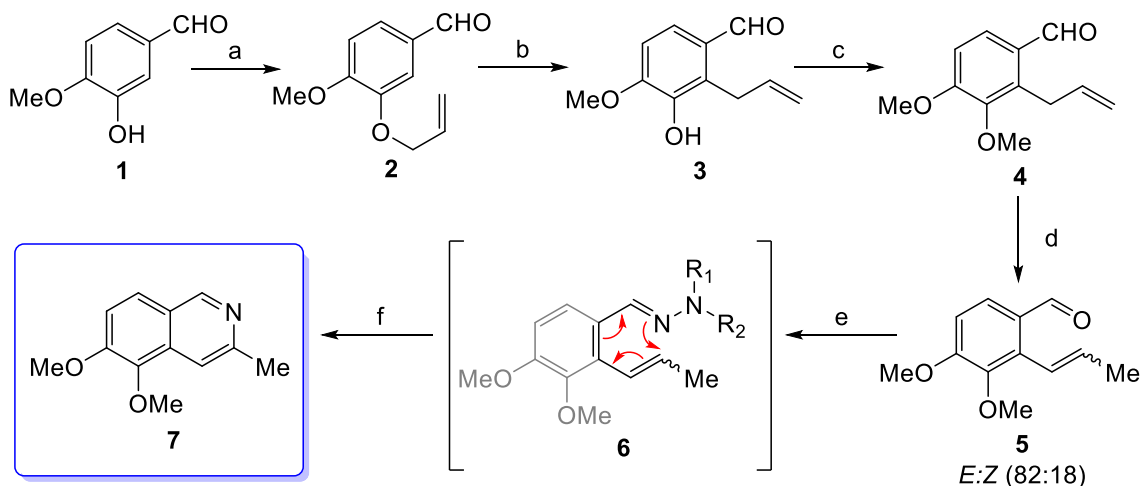
A la fecha no se han descrito reacciones de azaelectrociclación que involucren la

ruptura de enlaces N-N. Por tal motivo, en este trabajo se presenta el uso de *N*-amino-1-azatrienos para la reacción de azaelectrociclación-6 $\pi$  como método de síntesis de derivados del tipo 3-metilisoquinolina, como alternativa a sus análogos *N*-oxo-1-azatrienos.

## Resultados y Discusión

La ruta sintética se ejemplifica en el Esquema 1 con isovainillina (**1**) como material de partida modelo. Cuando **1** se sometió a reacción con bromuro de alilo en condiciones de Williamson, se obtuvo el correspondiente éter de alilo **2**, cuyo reordenamiento de Claisen (promovido térmicamente) y posterior *O*-metilación del fenol resultante **3** originó el éter fenólico **4**.

La posterior isomerización catalítica de **4** permitió obtener el 2-propenil benzaldehído **5**, precursor clave para la formación de los *N*-amino-1-azatrienos (**6**), que cuya azaelectrociclación-6 $\pi$  produjo la dimetoxi-3-metilisoquinolina (**7**).



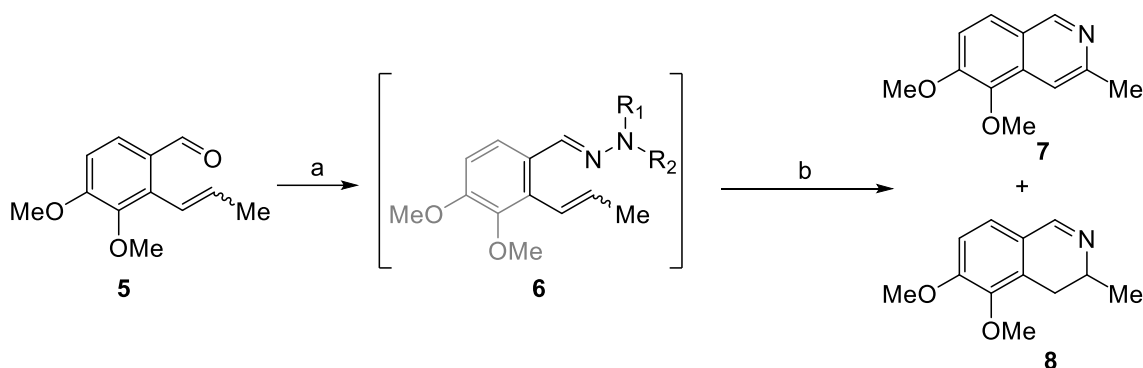
**Esquema 1. Reactivos y condiciones hacia 7:** a)  $\text{BrCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH,  $\Delta$ , 3 h (93%); b) 1,2- $\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $180^\circ\text{C}$ , 20 h (90%); c) MeI,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH,  $\Delta$ , 6 h (95%); d)  $\text{RuCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ , PhMe,  $80^\circ\text{C}$ , 24 h (90%); e)  $\text{R}_1\text{R}_2\text{NNH}_2$ , EtOH, ta; f) DMA, MO,  $180^\circ\text{C}$  (según Tabla).

Con el 2-propenilbenzaldehído (**5**), se procedió con la exploración e implementación de la azaelectrociclación-6 $\pi$  sobre una serie de *N*-amino-1-azatrienos (**6**). En los primeros ensayos con fenilhidrazina, se notó que la inestabilidad de la correspondiente hidrazona dificultó su purificación y caracterización.

Para evitar futuros inconvenientes con los demás derivados, se optó por plantear una estrategia tipo *one-pot* en dos etapas. La primera etapa consistió en la formación de los *N*-amino-1-azatrienos en un tubo de microondas con posterior evaporación del etanol, mientras que la segunda incluyó un cambio de solvente a *N,N*-dimetilacetamida (DMA) y posterior reacción de azaelectrociclación mediante irradiación con microondas (Esquema 2).

La azaelectrociclación-6 $\pi$  no transcurrió de la manera esperada, ya que en cada caso, además de la isoquinolina (**7**) también se notó la formación de la

dihidroisoquinolina **8**. No obstante, el mejor desempeño de la reacción se obtuvo con el uso de semicarbazida (entrada 6, Tabla), donde el rendimiento global de la transformación fue de 93% con una relación **7:8** de 1:0,7.



**Esquema 2.** Azaelectrociclación-6 $\pi$  one-pot de **6**: a)  $R_1R_2NNH_2$ , EtOH, ta, 1-2 h; b) DMA, MO, 180°C.

Sin embargo, la formación del *N*-amino-1-azatrieno con *N,N*-dimetilhidrazina exhibió la mejor selectividad, logrando formar un 73% de **7** y un 12% de **8** (entrada 4, Tabla).

**Tabla.** Azaelectrociclación-6 $\pi$  de *N*-amino-1-azatrienos (**6**).

Entrada N°	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	tiempo (h)	Rend. <b>7</b> (%)	Rend. <b>8</b> (%)	Rend. Total (%)	Relación <b>7:8</b>
1	H	H	2	20	9	29	1:0,45
2*	H	Ph	1,5	40	10	50	1:0,25
3	Ac	Ph	6	45	21	66	1:0,46
4	Me	Me	2	73	12	85	1:0,16
5	Ph	Ph	4	30	13	43	1:0,43
6	H	C(O)NH <sub>2</sub>	1	55	38	93	1:0,7
7	H	C(O)NHPH	3	26	15	41	1:0,57
8*	H	Boc	1,3	22	23	55	0,95:1
9	H	Ts	3	5	0	5	1:0

\*La reacción produjo un tercer compuesto aún no completamente caracterizado.

## Conclusión

La reacción de azaelectrociclación-6 $\pi$  de *N*-amino-1-azatrienos (**6**) progresa bajo las condiciones térmicas planteadas. Con el uso de *N,N*-dimetilhidrazina se obtuvieron rendimientos aceptables de la isoquinolina **7**.

Además de la azaelectrociclación-6 $\pi$  tiene lugar una reacción lateral que da origen a la dihidroisoquinolina **8**. Mediante la metodología sintética planteada se podrían sintetizar alcoxi-3-metilisoquinolinas, que guardan similitud estructural con algunas de origen natural.

## Referencias Selectas

1. Ma, Z. X.; Patel, A.; Houk, K. N.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2138.
2. Das, A.; Volla, C. M. R.; Atodiresei, I.; Bettray, W.; Rueping, M. *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 8166.
3. Tsuchikawa, H.; Maekawa, Y.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2326.
4. Tejedor, D.; Méndez-Abt, G.; García-Tellado, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6582.
5. Hsung, R. P.; Kurdyumov, A. V.; Sydorenko, N. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 23.
6. Patel, A.; Vella, J. R.; Ma, Z. X.; Hsung, R. P.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 11888.
7. Trost, B. M.; Gutiérrez, A. C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1473.
8. Tanaka, K.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 373.
9. Giannini, G.; Penco, S.; Pisano, C.; Riccioni, T.; Nasini, G.; Candiani, G. *Fitoterapia* **2003**, *74*, 323.
10. Bringmann, G.; Dreyer, M.; Kopff, H.; Rischer, H.; Wohlfarth, M.; Hadi, H. A.; Brun, R.; Meimberg, H.; Heubl, G. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 686.
11. Deguchi, J.; Hirahara, T.; Hirasawa, Y.; Ekasari, W.; Widyawaruyanti, A.; Shirota, O.; Shiro, M.; Morita, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 219.
12. Okuda, T.; Hirata, A.; Sera, M.; Takahashi, Y.; Nobuhiro, J.; Hibino, S. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 393.