

Síntesis de  $\alpha$ -cianocinamamidas a través de una reacción tipo Knoevenagel y estudio de su transformación en nuevas 3,4-dihidroisoquinolinas

Camilo Sierra Vesga

Trabajo de grado para optar al título de Químico

Director

Prof. Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc.*

Codirector:

Carlos Eduardo Puerto Galvis, *PhD.*



Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular

Universidad Industrial de Santander  
Facultad de Ciencias  
Escuela de Química  
Bucaramanga  
2022

## **Dedicatoria**

*A mi mamá y papá por ser los pilares de mi vida brindándome todo el apoyo necesario para alcanzar mis sueños.*

## Agradecimientos

Quisiera agradecer de la forma más cordial y afectuosa:

A mi mamá Jessica A. Vesga, por ser la persona más importante estando presente en cada decisión y obstáculo cual difícil fuese, brindándome su amor, esperanza, fortaleza y apoyo incondicional para avanzar y culminar con esta meta de ser un profesional y ser alguien en la vida. A mi papá José Luis Sierra, que a pesar de la distancia mantuvo su presencia brindándome el apoyo necesario para lograr uno de los sueños planteados.

Al profesor Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc*, director de este proyecto y del laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQBio) por su apoyo y paciencia durante el desarrollo de este proyecto con el propósito de formarme como un buen químico. Al doctor Carlos E. Puerto, codirector de este trabajo, por su paciencia, guía y enseñanza en los diferentes inconvenientes presentados en la elaboración de este proyecto investigativo.

A mis compañeros de laboratorio Jefferson López y Andrés Zorro quienes sin importar la disponibilidad de tiempo me apoyaron y brindaron sus conocimientos en los momentos en que estuviera en un mar de dudas para seguir avanzando con mi formación como químico.

A Deiby Aparicio y Sandra Gómez por ser esos compañeros que estuvieron presentes en los momentos más incómodos. Por sus buenas charlas para hacer las horas de trabajo más amenas, por ese apoyo y amistad inquebrantable.

A Daniel Quintero por ser ese amigo que con solo palabras me brindo fortaleza y energía para avanzar y no desfallecer en ningún momento.

A mis amigos Andrés Ríos, Brayhan Mateus, Pedro Correa y Javier Lagos, por estar presente en los momentos que más necesite, por brindarme su amistad incondicional y ser esos amigos que el colegio dejó y la vida universitaria jamás permitió que se cortaran esos lazos de amistad.

A mi amiga Anyel I. Sarmiento que, sin importar la distancia y los caminos profesionales diferentes, tan solo con llamadas o mensajes brindaron un apoyo necesario para jamás desistir y seguir adelante; manteniendo siempre la buena amistad formada por muchos años.

A mi apreciada colega y amiga Elizabeth Ayala, que con su sabiduría siempre busco la forma de guiarme y darme el apoyo necesario para superar cada uno de los obstáculos que se me fueron presentando.

Finalmente, agradezco a todas aquellas personas, profesores y compañeros de carrera, que de alguna forma brindaron su apoyo incondicional para darme las herramientas necesarias en mi formación como químico y como persona.

**Tabla de Contenido**

	Pág.
Introducción.....	15
1. Estado Del Arte.....	18
1.1 Las $\alpha$ -cianocinamamidas: Preparación y Propiedades Biológicas. ....	18
1.2 La Reacción de Knoevenagel: Historia y Mecanismo.....	21
1.3 La Reacción de Bischler-Napieralski: Historia y Mecanismo. ....	25
2. Planteamiento del Problema y Justificación.....	29
3. Hipótesis.....	31
4. Objetivos .....	32
4.1 Objetivo General .....	32
4.2 Objetivos Específicos .....	32
5. Parte Experimental.....	33
5.1 Preparación de las $\alpha$ -cianoacetamidas. ....	34
5.2 Preparación de las $\alpha$ -cianocinamamidas a través de la Reacción tipo Knoevenagel. ..	36
5.3 Síntesis de nuevas 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la Reacción de Bischler-Napieralski.....	39
6. Resultados y Discusión .....	43
6.1 Síntesis de las $\alpha$ -cianoacetamidas. ....	44
6.2 Síntesis de las $\alpha$ -cianocinamamidas mediante la Reacción de Knoevenagel. ....	46
6.3 Síntesis de la 3,4-dihidroisoquinolina mediante la Reacción de Bischler-Napieralski.49	
7. Conclusiones.....	65
Referencias Bibliográficas.....	66
Apéndices .....	69

## Lista de Figuras

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Compuestos Heterocíclicos.....	16
<b>Figura 2.</b> Entacapona 1 y su inhibición de la Enzima COMT interfiriendo en la degradación de la <i>L</i> -Dopamina.....	18
<b>Figura 3.</b> A-Cianocinamamidas representativas a nivel farmacológico.....	19
<b>Figura 4.</b> Alcaloides Isoquinolinicos preparados a través de la Reacción de Bischler-Napieralski.....	26
<b>Figura 5.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-Ciano-N-(3-Metoxifeniletíl) Acetamida 3a .....	54
<b>Figura 6.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-Ciano-N-(3,4-Dimetoxifeniletíl) Acetamida 3b.....	54
<b>Figura 7.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-Ciano-N-(3-Metoxifeniletíl)-3-(4-Metoxifenil) Acrilamida 5a.....	55
<b>Figura 8.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-Ciano-N-(3,4-Dimetoxifeniletíl)-3-(4-Metoxifenil) Acrilamida 5b.....	56
<b>Figura 9.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la Molécula 2-(6-Metoxi-3,4-Dihidroisoquinolin-1-II) 3-(4-Metoxifenil) Acrilonitrilo 6a .....	57
<b>Figura 10.</b> Espectro <sup>1</sup> H de la Molécula 2-(6,7-Dimetoxi-3,4-Dihidroisoquinolin-1-II) 3-(4-Metoxifenil) Acrilonitrilo 6b.....	58
<b>Figura 11.</b> Espectro Infrarrojo del N-2-(6-Metoxi-3,4-Dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-Iliden) Acetonitrilo 7a .....	59
<b>Figura 12.</b> Espectro de <sup>1</sup> H RMN del N-2-(6-Metoxi-3,4-Dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-Iliden) Acetonitrilo 7a .....	60
<b>Figura 13.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN del N-2-(6-Metoxi-3,4-Dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-Iliden) Acetonitrilo 7a .....	61
<b>Figura 14.</b> Espectro DEPT-135 del N-2-(6-Metoxi-3,4-Dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-Iliden) Acetonitrilo 7a .....	63
<b>Figura 15.</b> Espectro <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-COSY del N-2-(6-Metoxi-3,4-Dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-Iliden) Acetonitrilo 7a .....	64

## Lista de Esquemas

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Metodologías para la Preparación de A-Cianoacetamidas. ....	20
<b>Esquema 2.</b> Metodologías para la Síntesis de las A-Cianocinamamidas 11 a través de la Reacción De Knoevenagel. ....	21
<b>Esquema 3.</b> Esquema General Para La Condensación De Knoevenagel. ....	22
<b>Esquema 4.</b> Mecanismo General De La Reacción De Knoevenagel. ....	22
<b>Esquema 5.</b> Síntesis Del 3-Pirrolacrilonitrilo 18 En Medio Del Líquido Iónico [Bmim][OH]. ....	23
<b>Esquema 6.</b> Síntesis Del Benciliden Malononitrilo 23 Catalizada Por Complejos Moleculares Como Organocatalizadores. ....	24
<b>Esquema 7.</b> Estudio De Síntesis De Derivados Malononitrilo Por K. Nagalakshmi Y Colaboradores. ....	24
<b>Esquema 8.</b> Mecanismo De Reacción Propuesto Para La Reacción De Bischler-Napieralski. ....	25
<b>Esquema 9.</b> Síntesis De 3,4-Dihidroisoquinolinas Y 3,4-Dihidrocarbolinas Vía La Reacción De Bischler-Napieralski ....	26
<b>Esquema 10.</b> Metodología Sintética De Derivados De Isoquinolina A Través De La Reacción De Bischler-Napieralski Asistida Por Microondas Propuesta Por E. Awuah Y A. Capretta. ....	27
<b>Esquema 11.</b> Metodología Sintética De 3,4-Dihidroisoquinolinas Propuesta Por L. Min Y Colaboradores. ....	28
<b>Esquema 12.</b> Metodología Sintética Empleando La Reacción De Bischler-Napieralski Desarrollada En El Laboratorio LQOBio.....	28
<b>Esquema 13.</b> Metodología General Para La Obtención De Las A-Cianoacetamidas. ....	34
<b>Esquema 14.</b> Metodología General Para La Síntesis de A-Cianocinamamidas a través de la Reacción Tipo Knoevenagel.....	36
<b>Esquema 15.</b> Síntesis De 3,4-Dihidroisoquinolinas a través de la Reacción Bischler-Napieralski.....	39
<b>Esquema 16.</b> Mecanismo De Reacción Propuesto Para La Obtención De Las A-Cianoacetamidas. ....	46
<b>Esquema 17.</b> Mecanismo Propuesto Para La Reacción De Knoevenagel.....	49
<b>Esquema 18.</b> Mecanismo Propuesto Para La Reacción Bischler-Napieralski Realizada.....	52

**Lista de Tablas**

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Experimentos realizados para la obtención de las $\alpha$ -cianoacetamidas 3a-b.....	44
<b>Tabla 2.</b> Condiciones Establecidas para la obtención de las A-Cianocinamamidas 5a-b. .....	47
<b>Tabla 3.</b> Experimentos Realizados para la obtención de las 3,4dihidroisoquinolinas 6a-b y 7a-b.....	50

## Lista de Apéndices

	Pág.
<b>Apéndice 1.</b> Espectro infrarrojo del 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl) acetamida <b>3a</b> .....	69
<b>Apéndice 2.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl) acetamida <b>3a</b> .....	70
<b>Apéndice 3.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl) acetamida <b>3a</b> .....	71
<b>Apéndice 4.</b> Espectro DEPT-135 de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl) acetamida <b>3a</b> .....	72
<b>Apéndice 5.</b> Espectro COSY de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl) acetamida <b>3a</b> .....	73
<b>Apéndice 6.</b> Espectro Infrarrojo del 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida <b>3b</b> .....	74
<b>Apéndice 7.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida <b>3b</b> .....	75
<b>Apéndice 8.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida <b>3b</b> .....	76
<b>Apéndice 9.</b> Espectro DEPT-135 de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida <b>3b</b> .....	77
<b>Apéndice 10.</b> Espectro Infrarrojo de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5a</b> .....	78
<b>Apéndice 11.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5a</b> .....	79
<b>Apéndice 12.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5a</b> .....	80
<b>Apéndice 13.</b> Espectro DEPT-135 RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl) 3-(4- metoxifenil) acrilamida <b>5a</b> .....	81
<b>Apéndice 14.</b> Espectro COSY de la 2-ciano- <i>N</i> -(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5a</b> .....	82
<b>Apéndice 15.</b> Espectro Infrarrojo de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5b</b> .....	83
<b>Apéndice 16.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5b</b> .....	84
<b>Apéndice 17.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5b</b> .....	85
<b>Apéndice 18.</b> Espectro DEPT-135 de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5b</b> .....	86
<b>Apéndice 19.</b> Espectro COSY de la 2-ciano- <i>N</i> -(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida <b>5b</b> .....	87
<b>Apéndice 20.</b> Espectro Infrarrojo del 2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) 3-(4- metoxifenil) acrilonitrilo <b>6a</b> .....	88
<b>Apéndice 21.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN del 2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) 3-(4- metoxifenil) acrilonitrilo <b>6a</b> .....	89
<b>Apéndice 22.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN de la 2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) 3-(4- metoxifenil) acrilonitrilo <b>6a</b> .....	90
<b>Apéndice 23.</b> Espectro Infrarrojo del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) 3-(4- metoxifenil) acrilonitrilo <b>6b</b> .....	91
<b>Apéndice 24.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) 3-(4- metoxifenil) acrilonitrilo <b>6b</b> .....	92
<b>Apéndice 25.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il) 3-(4- metoxifenil) acrilonitrilo <b>6b</b> .....	93

<b>Apéndice 26.</b> Espectro Infrarrojo del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-iliden) acetnitrilo <b>7b</b> .....	94
<b>Apéndice 27.</b> Espectro <sup>1</sup> H RMN del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-iliden) acetnitrilo <b>7b</b> .....	95
<b>Apéndice 28.</b> Espectro <sup>13</sup> C RMN del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-iliden) acetnitrilo <b>7b</b> .....	96
<b>Apéndice 29.</b> Espectro DEPT-135 del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-iliden) acetnitrilo <b>7b</b> .....	97
<b>Apéndice 30.</b> Espectro COSY del 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2 <i>H</i> )-iliden) acetnitrilo <b>7b</b> .....	98

### Abreviaturas

<b>AD:</b>	Agente deshidratante.
<b>Ar:</b>	Aromático.
<b>ATR:</b>	Reflectancia total atenuada (Attenuated Total Reflectance).
<b>°C:</b>	Grados Celsius.
<b>CCF:</b>	Cromatografía en capa fina.
<b>CC:</b>	Cromatografía de columna.
<b>CDCl<sub>3</sub>:</b>	Cloroformo deuterado.
<b>cm<sup>-1</sup>:</b>	Número de onda
<b>COSY:</b>	Correlated Spectroscopy <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H.
<b><sup>13</sup>C RMN:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.
<b>d:</b>	Doblete.
<b>dd:</b>	Doblete-doblete.
<b>dt:</b>	Doblete-triplete.
<b>δ:</b>	Desplazamiento químico.
<b>DABCO:</b>	1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (trietilendiamina).
<b>DEPT-135:</b>	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer.
<b>DMF:</b>	Dimetilformamida.
<b>g:</b>	Gramos.
<b>h:</b>	Horas.
<b>IR:</b>	Espectroscopia Infrarroja.
<b><sup>1</sup>H RMN:</b>	Resonancia Magnética Nuclear de protón.
<b>Hz:</b>	Hercios.
<b>J:</b>	Constante de acoplamiento.
<b>m:</b>	Multiplete.

<b>MHz:</b>	Megahercio.
<b>min:</b>	Minutos.
<b>μL:</b>	Microlitros.
<b>mL:</b>	Mililitros.
<b>mmol:</b>	Milimoles.
<b><i>P<sub>f</sub></i>:</b>	Punto de fusión.
<b>Ph:</b>	Fenilo.
<b>pH:</b>	Medida de acidez o alcalinidad.
<b>POCl<sub>3</sub>:</b>	Cloruro de fosforilo.
<b>ppm:</b>	Partes por millón.
<b><i>R<sub>f</sub></i>:</b>	Factor de retención.
<b>RMN:</b>	Resonancia Magnética Nuclear.
<b>r.t:</b>	Temperatura ambiente (room temperature).
<b>s:</b>	Singulete
<b>S<sub>E</sub>Ar:</b>	Sustitución electrofílica aromática.
<b>S<sub>N</sub>Ar:</b>	Sustitución nucleofílica aromática.
<b>THF:</b>	Tetrahidrofurano.

## Resumen

**TÍTULO:** SÍNTESIS DE  $\alpha$ -CIANOCINAMAMIDAS A TRAVÉS DE UNA REACCIÓN TIPO KNOEVENAGEL Y ESTUDIO DE SU TRANSFORMACIÓN EN NUEVAS 3,4-DIHIDROISOQUINOLINAS\*

**AUTOR:** CAMILO SIERRA VESGA\*\*

**PALABRAS CLAVE:**  $\alpha$ -CIANOCINAMAMIDAS, REACCIÓN TIPO KNOEVENAGEL, REACCIÓN BISCHLER-NAPIERALSKI

### DESCRIPCIÓN:

La química orgánica ha sido una de las áreas de las ciencias naturales más importantes para el avance de la humanidad, ya que se hace responsable de la obtención de diferentes compuestos naturales o sintéticos, con aplicaciones en distintos campos enfocados a mejorar la calidad de vida de la humanidad. Dado que la sociedad avanza, se establecen nuevas necesidades en las que la química orgánica también se enfrenta con el reto de desarrollar nuevas rutas sintéticas que permitan preparar compuestos de interés de una manera más eficiente y amigable con el medio ambiente. Para lo cual, cada proceso sintético busca implementar varios de los principios de la química verde, que generen productos y procesos donde se reduzca la generación de sustancias peligrosas y maximicen la utilización de recursos energéticos.

De esta manera, siguiendo los principios, retos y visión del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), se presenta el desarrollo sintético de este proyecto investigativo en tres etapas. Para la primera etapa de síntesis, se buscó obtener dos  $\alpha$ -cianoacetamidas a partir de cianoacetato de metilo y feniletilaminas de origen comercial, explorando las condiciones adecuadas que se dirijan hacia los principios de la química verde.

Continuando con el desarrollo de síntesis, los sustratos obtenidos en la primera etapa se emplearon en la preparación de  $\alpha$ -cianocinamamidas a través de una reacción tipo Knoevenagel, estudiando las condiciones de reacción con el fin de no emplear reactivos costosos y peligrosos. Por último, a partir de las  $\alpha$ -cianocinamamidas obtenidas se implementaron como precursores de la reacción de Bischler-Napieralski, reacción estudiada en la obtención de nuevas 3,4-dihidroisoquinolinas sustituidas.

---

\*Trabajo de grado

\*\* Facultad de Ciencias, Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov, *Ph.D.*, *DSc.*  
Codirector: Carlos E. Puerto Galvos, *Ph.D.*

## Abstract

**TITLE:** SYNTHESIS OF  $\alpha$ -CYANOCINNAMAMIDES THROUGH A KNOEVENAGEL TYPE REACTION AND STUDY OF THEIR TRANSFORMATION INTO NEW 3,4-DIHYDROISOQUINOLINES\*

**AUTHOR:** CAMILO SIERRA VESGA\*\*

**KEY WORDS:**  $\alpha$ -CYANOCINNAMAMIDES, KNOEVENAGEL TYPE REACTION, BISCHLER-NAPIERALSKI REACTION.

### DESCRIPTION:

Organic chemistry has been one of the most important areas of natural sciences for the advancement of humanity, since it is responsible for obtaining different natural or synthetic compounds, with applications in different fields focused on improving the quality of life of humanity. As society advances, new needs are established in which organic chemistry also faces the challenge of developing new synthetic routes that allow preparing compounds of interest in a more efficient and environmentally friendly way. For which, each synthetic process seeks to implement several of the principles of green chemistry, which generate products and processes where the generation of hazardous substances is reduced, and the use of energy resources is maximized.

In this way, following the principles, challenges and vision of the Laboratory of Organic and Biomolecular Chemistry (LQOBio), the synthetic development of this research project is presented in three stages. For the first synthesis stage, we seek to obtain two  $\alpha$ -cyanoacetamides from methyl cyanoacetate and phenylethylamines of commercial origin, exploring the appropriate conditions that are directed towards the principles of green chemistry.

Continuing with the development of the synthesis, the substrates obtained in the first stage were used in the preparation of  $\alpha$ -cyanocinnamamides through a Knoevenagel-type reaction, studying the reaction conditions in order not to use costly and dangerous reagents. Finally, from the  $\alpha$ -cyanocinnamamides obtained, they were implemented as precursors of the Bischler-Napieralski reaction, a reaction studied to obtain new substituted 3,4-dihydroisoquinolines.

---

\*Bachelor thesis

\*\*Faculty of Sciences, School of Chemistry. Director: Vladimir V. Kouznetsov, *Ph.D.*, *DSc.*  
Co-director: Carlos E. Puerto Galvos, *Ph.D.*

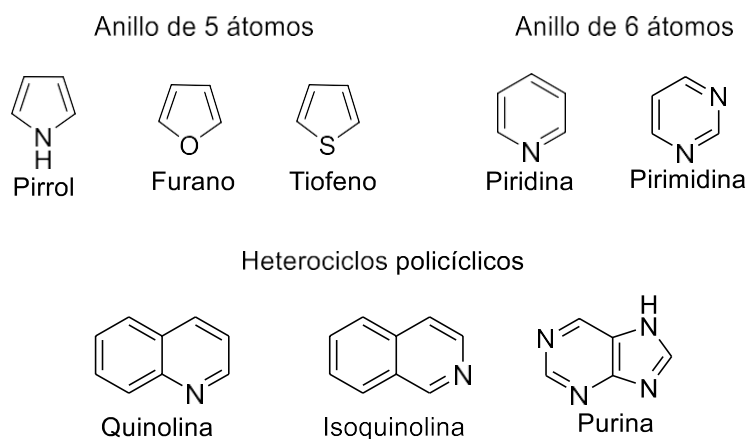
## Introducción

Por mucho tiempo la química orgánica ha sido una de las ramas de la química más influyentes en la obtención de diferentes compuestos sintéticos y naturales que han contribuido al desarrollo de distintos campos como la medicina, la tecnología, la biología y el medio ambiente con el fin de mejorar la calidad de vida de los seres vivos. De esta manera, con el paso del tiempo, los químicos orgánicos se enfrentan a la tarea de buscar alternativas que permitan diseñar y establecer rutas sintéticas eficientes para la obtención de los compuestos de interés.

En su gran mayoría, los compuestos sintéticos o naturales tienen como fragmento base, anillos llamados heterocíclicos, los cuales se caracterizan por su estructura cíclica compuesta de átomos de carbono y otros heteroátomos más comunes como el oxígeno, azufre y nitrógeno. Los compuestos heterocíclicos se pueden encontrar principalmente en plantas, animales y hongos, agrupándose en dos clases diferentes, heterociclos no aromáticos y heterocíclicos aromáticos, siendo los segundos, interés del presente estudio (Wade, 1987).

Los heterociclos aromáticos varían según la cantidad de átomos que se encuentran en su estructura, pueden ser de cinco, seis o más átomos, siendo los más comunes para los anillos de cinco átomos núcleos como el furano, pirrol y tiofeno; mientras que para los de seis átomos se encuentran la piridina y pirimidina; también hay heterociclos policíclicos o fusionados como la quinolina, isoquinolina y purina (Figura 1).

**Figura 1.**  
Compuestos heterocíclicos.



Los heterociclos aromáticos presentan un interés particular para los científicos que se enfocan en la química orgánica, por su relación que guardan con los compuestos de cadenas abiertas mediante el uso de las propiedades electrofílicas y nucleofílicas que se estudian al momento de realizar una reacción química.

Como se observa en la Figura 1, la isoquinolina, compuesto formado por un anillo de benceno y uno de piridina, guarda una relación significativa con cada fragmento que la compone, es decir, el benceno está sujeto a reacciones de tipo sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ ). Esto ocurre porque se trata de una molécula plana con hibridación  $sp^2$  en todos sus átomos, presenta una nube de electrones  $\pi$  girando alrededor del anillo, lo cual otorga un alto carácter aromático.

En el caso del anillo de la piridina, por tener un átomo de nitrógeno, se produce una baja reactividad ante este tipo de reacciones de  $S_{EAr}$ , principalmente por dos factores: 1) el efecto inductivo del nitrógeno hace que haya una disminución de la densidad de la carga en el anillo generando que los átomos de carbono del anillo actúen como dipolos positivos; y, 2) la desactivación del anillo debido a la carga positiva colocada sobre este por el complejo ácido-base entre el átomo de nitrógeno (básico) y el electrófilo. Como consecuencia, la piridina está sujeta a tener reacciones de tipo sustitución nucleofílica aromática ( $S_{NAr}$ ) (McMurry, 2008).

Por otra parte, el interés que generan estos compuestos químicos conlleva a que los químicos orgánicos tengan la necesidad de diseñar mejores rutas sintéticas para obtenerlos de manera más eficiente y a su vez, tener en cuenta qué tan nocivos pueden ser para el ser humano y el medio ambiente. Es por eso, que surge como estrategia ecológica el concepto de *química verde*, el cual contempla 12 principios fundamentales para el diseño de productos y procesos que reduzcan la generación de sustancias peligrosas y de esta manera, maximizar la eficiencia en la utilización de recursos materiales y energéticos (Pájaro y Olivero, 2011).

De esta manera, bajo los principios, retos y visión del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), se presenta el siguiente trabajo de investigación, cuya área principal es la química orgánica sintética y está dividido en tres etapas. Durante la primera fase del proyecto se prepararon dos  $\alpha$ -cianoacetamidas a partir del cianoacetato de metilo y feniletilaminas sustituidas de origen comercial, implementando condiciones de reacción que permitieran dirigir este proceso a los principios de la química verde.

La segunda etapa se enfocó en la síntesis de  $\alpha$ -cianocinamamidas a través de una reacción tipo Knoevenagel empleando como precursores las respectivas  $\alpha$ -cianoacetamidas y benzaldehídos sustituidos de origen comercial, donde se evaluaron las condiciones de reacción que promovieron esta condensación sin emplear catalizadores costosos ni peligrosos. Finalmente, se estableció el uso de las  $\alpha$ -cianocinamamidas como precursores de la reacción Bischler-Napieralski, sustratos nunca empleados en esta transformación, para generar una nueva librería de 3,4-dihidroisoquinolinas.

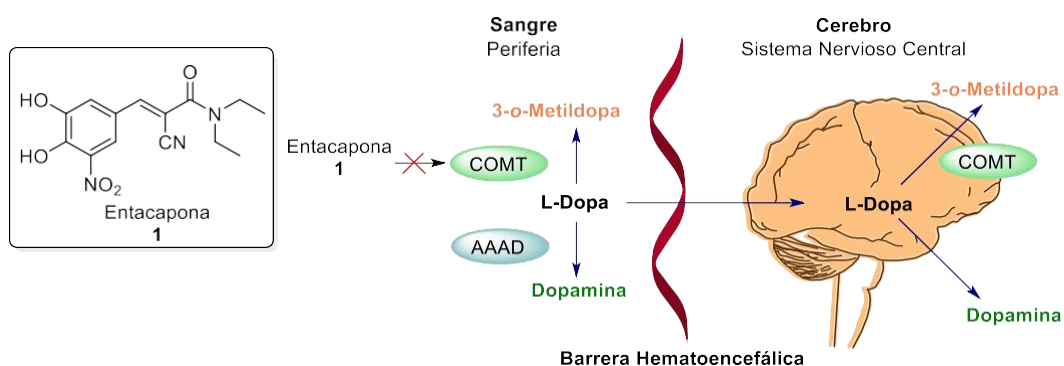
## 1. Estado del Arte

### 1.1 Las $\alpha$ -Cianocinamamidas: Preparación y Propiedades Biológicas.

Las moléculas que contienen el grupo ciano (CN) enlazado al carbono  $\alpha$  de una amida (CONH<sub>2</sub>) se conocen como  $\alpha$ -cianoamidas, y resultan ser unas unidades farmacofóricas que han recibido especial atención por parte de la química medicinal debido a sus propiedades biológicas (Fleming, et. al, 2010), siendo el compuesto sintético conocido como *entacapona*, el agente más importante de esta familia de compuestos. La entacapona **1** es un fármaco desarrollado por *Orion Pharma* y es comercializado bajo el nombre Comtan en el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, siendo coadministrado con preparados de *levodopa* debido a su corto tiempo de vida media (Learmonth y Freitas, 2002). La entacapona **1** ha resultado ser un potente inhibidor reversible y específico de la catecol-O-metiltransferasa (COMT), actuando principalmente en la región periférica donde se metaboliza la *L*-dopamina (von Kleist, et. al, 2016) (Figura 2).

#### Figura 2.

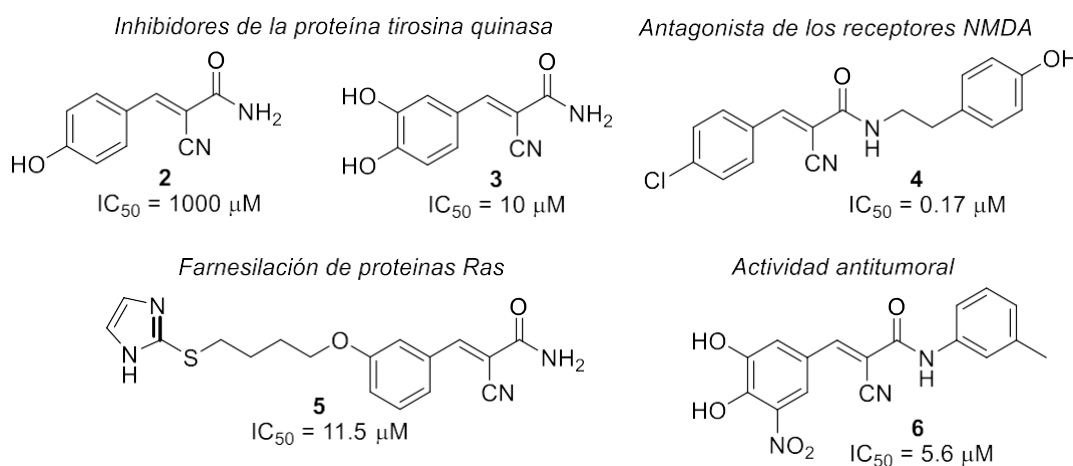
*Entacapona 1* y su inhibición de la enzima COMT interfiriendo en la degradación de la *L*-dopamina.



Mas allá de su actividad inhibitora de la COMT, un estudio reciente sobre otra unidad farmacofórica de la entacopona **1**, el fragmento nitrocatecol, reveló que este compuesto previene la agregación de hexapéptidos  $^{306}\text{VQIVYK}^{311}$ , derivados de las proteínas tau, lo que se relaciona con el desarrollo de compuestos líderes en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer debido a la penetración sobre el sistema nervioso central (CNS) (Mohamed, et. al, 2013).

Aunque hasta la fecha no se ha reportado su aislamiento o presencia en fuentes naturales, los compuestos con el fragmento  $\alpha$ -cianocinamamida han llamado el interés de varias investigaciones que han establecido que este fragmento resulta ser indispensable para el desarrollo de compuestos activos, donde variaciones sobre los grupos presentes en el átomo de nitrógeno y sobre el anillo aromático amplían el espectro de acción de las  $\alpha$ -cianocinamamidas. Dentro de los ejemplos más representativos se encuentran los inhibidores de la proteína tirosina quinasa **2** y **3** (Gazit, et. al, 1989) (Bruke, et. al, 1993), el antagonista de los receptores del ácido *N*-metil-*D*-aspártico (NMDA) **4** (Tamiz, et. al, 1998), el inhibidor de la farnesilación de las proteínas Ras **5** (Poradosu, et. al, 1999), y el agente antitumoral contra la línea celular BGC-823 **6** (Zhou, et. al, 2009) (Figura 3).

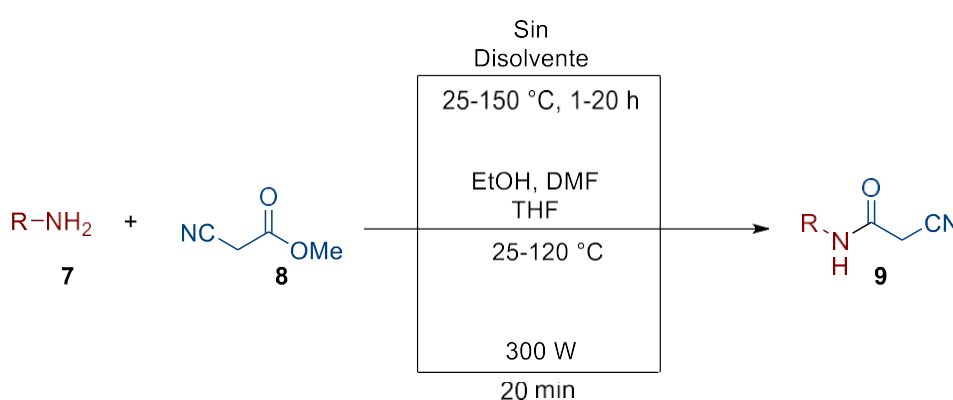
**Figura 3.**  
 *$\alpha$ -Cianocinamamidas representativas a nivel farmacológico.*



A nivel sintético, la preparación de  $\alpha$ -cianoacetamidas **9** se ha llevado a cabo simplemente condensando aminas **7** con cianoacetato de metilo **8** bajo diferentes condiciones de reacción: como libres de disolventes (desde 0 a 150 °C), con disolventes como el etanol, la dimetilformamida (DMF) y el tetrahidrofurano (THF) bajo calentamiento convencional o asistiendo la reacción por radiación de microondas (Fadda y Rabie, 2016) (Esquema 1).

### Esquema 1.

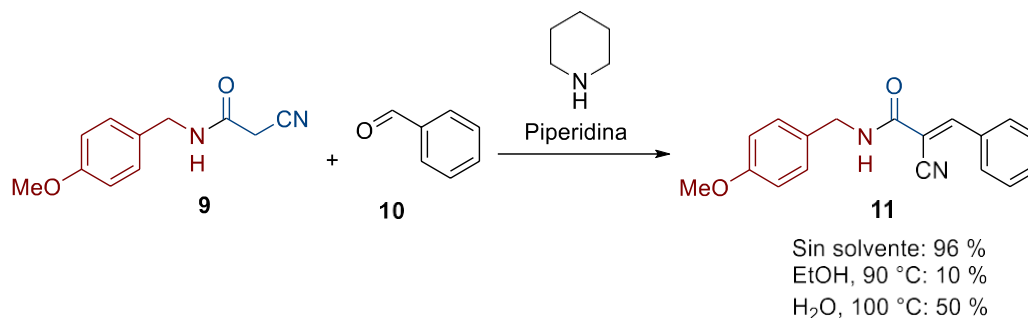
*Metodologías para la preparación de  $\alpha$ -cianoacetamidas.*



La reactividad de las  $\alpha$ -cianoacetamidas **9** ha sido estudiada en la preparación de diversos sistemas, y dentro de este campo, también han servido como precursores de la  $\alpha$ -cianocinamamida **11**, análogo a las cinamamidas de origen natural y que han demostrado tener un amplio espectro de actividades biológicas (Puerto Galvis y Kouznetsov, 2009). Uno de los primeros protocolos diseñados para la preparación del derivado **11** a partir de las  $\alpha$ -cianoacetamidas **9** se ha inspirado en la reacción de Knoevenagel, la cual consta de una condensación entre **9** con el benzaldehído **10**. Aunque en una primera aproximación se emplearon condiciones de reacción drásticas para promover esta transformación: piperidina, ácido acético, y tolueno a 110°C, hoy en día se emplean condiciones un poco más suaves como piperidina, como catalizador, sin disolvente, o empleando agua o etanol como medio de reacción (McCluskey, et. al, 2002) (Esquema 2).

**Esquema 2.**

Metodologías para la síntesis de las  $\alpha$ -cianocinamamidas **11** a través de la reacción de Knoevenagel.



Hoy en día, el principal reto para la síntesis de  $\alpha$ -cianocinamamidas del tipo **11** tiene como foco de estudio el empleo de catalizadores más inocuos, de fácil acceso y manejo, y mejor aún, que puedan ser reciclados. Adicionalmente, otro tema de interés con estos sustratos es poder estudiar su transformación química en moléculas de mayor complejidad estructural.

## 1.2 La reacción de Knoevenagel: Historia y Mecanismo.

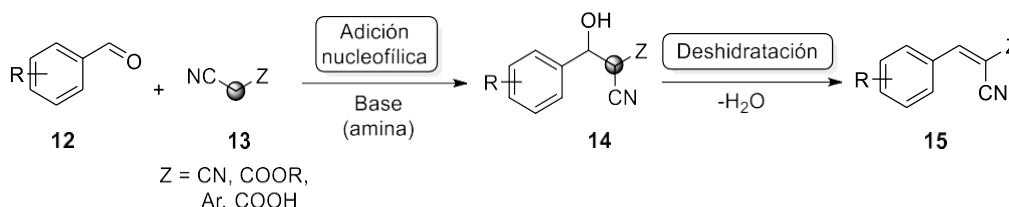
La reacción Knoevenagel o condensación de Knoevenagel se debe al químico Alemán Heinrich Emil Albert Knoevenagel (1865-1921), quien exploraba una variación de la condensación aldólica, la cual se basa en la reacción entre un enol o ion enolato con un compuesto carbonílico (aldehído o cetona) para formar compuestos  $\beta$ -hidroxialdehídos o  $\beta$ -hidroxicetonas, seguidos por una deshidratación para finalmente dar una  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturada cetona.

En 1894, Knoevenagel reportó uno de los métodos más conocidos y empleados para la formación de dobles enlaces carbono-carbono (C=C) a partir de compuestos con metilenos activados y aldehídos o cetonas, generando una amplia variedad de alquenos sustituidos. Esta reacción, clasificada como una adición nucleofílica a compuestos carbonilos, seguido de un proceso de eliminación, emergió durante la década de los 50's como uno de los protocolos más

importantes para la síntesis de ciano derivados **15** a partir de benzaldehídos **12** y compuestos con metilenos activados **13** bajo catálisis de una base, que pueden ser aminas primarias, secundarias o terciarias (Rena, et. al, 2002) (Esquema 3).

### Esquema 3.

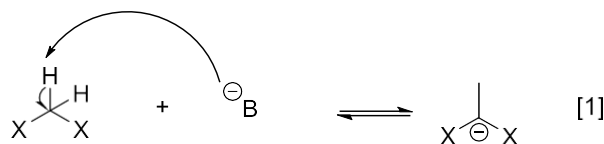
*Esquema general para la condensación de Knoevenagel.*



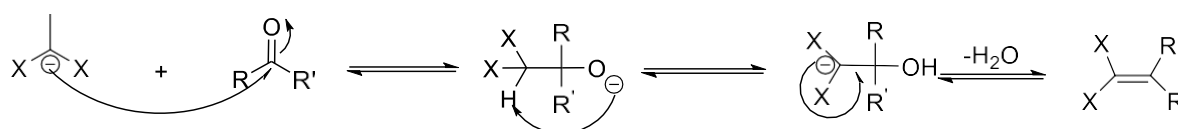
El estudio del mecanismo de reacción para la condensación de Knoevenagel se basa en la adición nucleofílica de un compuesto hacia un grupo carbonílico seguido por una deshidratación para la eliminación de agua dando un compuesto  $\alpha, \beta$ -insaturado que sirve como intermediario en la síntesis de otros compuestos orgánicos de interés. El mecanismo de la reacción se da como primer paso por la deprotonación de un grupo metileno por la base para formar un carbanión, este carbanión formado actúa como nucleófilo para realizar el ataque al carbono carbonílico del aldehído o cetona. Consecutivamente, se realiza un rearrreglo para finalmente eliminar agua y formar el enlace doble entre los carbonos involucrados (Khare, et. al, 2019) (Esquema 4).

### Esquema 4.

*Mecanismo general de la reacción de Knoevenagel.*



X= grupo electro atractor

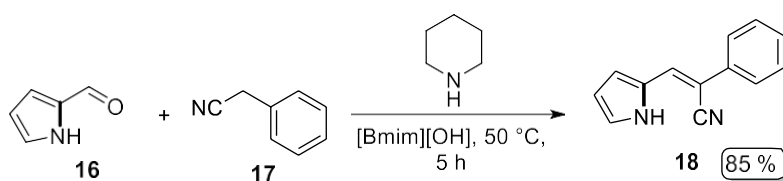


R= Alquil, aril  
R'= Aril, alquil, H

En los últimos años, y más allá de emplear diversos compuestos metilénicos activados, el desarrollo de la condensación de Knoevenagel para la preparación de ciano derivados se ha centrado en buscar nuevos medios y catalizadores que promuevan esta reacción, generando los compuestos de interés bajo condiciones de química verde, y en la obtención diastereoselectiva de estos derivados. En recientes estudios emplearon líquidos iónicos como medios de reacción, siendo el hidróxido de 1-metil-3-butylimidazolio ([Bmim][OH]) el medio más adecuado para promover esta transformación entre el 2-pirrolcarbaldehído **16** y el fenilacetnitrilo **17**. La reacción es catalizada por piperidina y el producto de interés **18** fue obtenido con un rendimiento del 85%, formándose exclusivamente el isómero *cis*-, tras 5 horas de calentamiento a 50 °C (Otaibi, et. al, 2014) (Esquema 5).

#### Esquema 5.

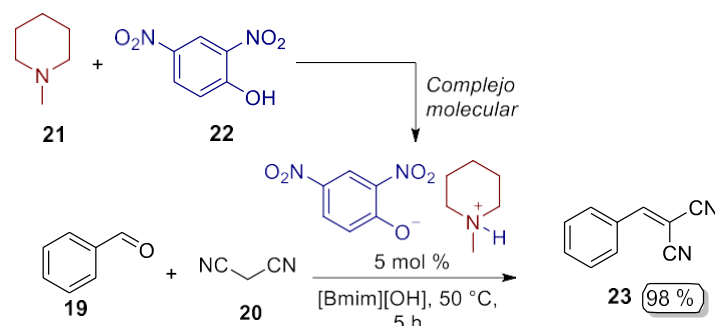
*Síntesis del 3-pirrolacrilonitrilo **18** en medio del líquido iónico [Bmim][OH].*



Por otra parte, se desarrollaron complejos moleculares para ser empleados como organocatalizadores de la reacción de Knoevenagel entre benzaldehídos **19** y derivados del malononitrilo **20**. El empleo de *N*-metilpiperidina **21** (aceptor de protones) y el dinitrofenol **22** (donador de protones) condujo a la formación de un complejo capaz de catalizar la formación del respectivo 3-fenilacrilonitrilo **23** con un rendimiento del 98%, tras 5 horas de reacción. Dentro de las ventajas de este protocolo se destaca su alta selectividad, obteniendo solo un posible isómero, y la posibilidad de reciclar el catalizador hasta en 5 ciclos, donde el rendimiento sólo se redujo a un 92% (Panja, et. al, 2015) (Esquema 6).

**Esquema 6.**

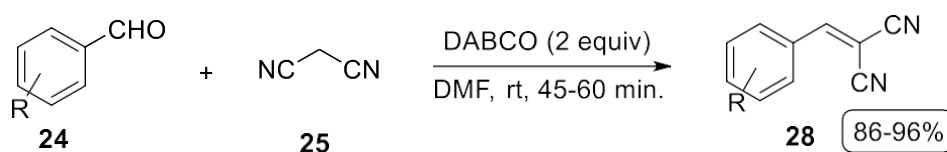
*Síntesis del benciliden malononitrilo 23 catalizada por complejos moleculares como organocatalizadores.*



Con el fin de implementar alternativas que sigan los protocolos de la química verde para la reacción de Knoevenagel, se desarrolló un estudio en el que se emplearon diferentes aldehídos aromáticos **24** junto con malononitrilo **25** en un medio de reacción entre 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO) y *N,N*-dimetilformamida (DMF) obteniendo en buenos rendimientos y tiempos de reacción cortos los diferentes ilideno malononitrilos **28**. Una de las ventajas de este estudio es el uso del DABCO como base débil para la reacción de Knoevenagel, ya que resulta ser un compuesto amigable al ambiente y de fácil acceso (Nagalakshmi, et. al, 2017) (Esquema 7).

**Esquema 7.**

*Estudio de síntesis de derivados malononitrilo por K. Nagalakshmi y colaboradores.*



Sin lugar a duda, la reacción de Knoevenagel se ha convertido en una de las herramientas sintéticas más utilizadas para la construcción de vinil nitrilos. Aunque a la fecha la mayoría de las investigaciones reporta el uso de esta transformación para la preparación de compuestos de mayor complejidad estructural, cualquier avance en esta área se puede extrapolar fácilmente a la preparación de nuevos vinil nitrilos.

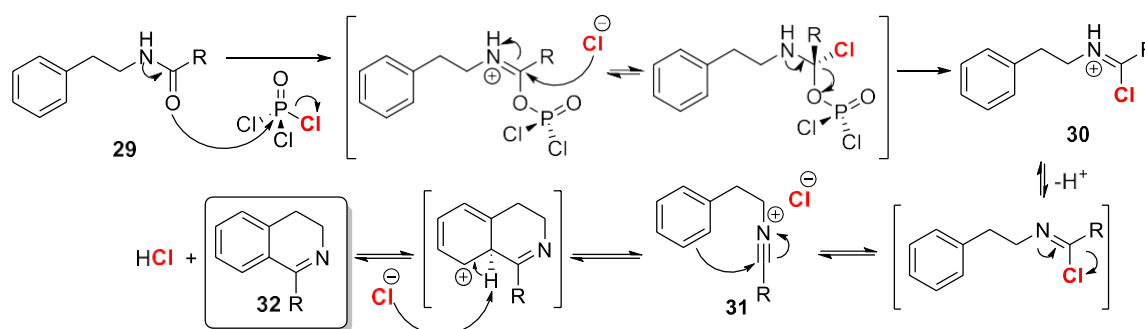
### 1.3 La Reacción de Bischler-Napieralski: Historia y Mecanismo.

La reacción de Bischler-Napieralski ha sido un método de síntesis efectivo para la obtención de 3,4-dihidroisoquinolinas sustituidas a partir de  $\beta$ -ariletilamidas o  $\beta$ -ariletilcarbamatos descubierta por August Bischler y Bernard Napieralski en 1893 en afiliación con trabajadores químicos y la Universidad de Zúrich.

Los estudios del mecanismo han clasificado la reacción de Bischler-Napieralski como una reacción de sustitución electrofílica aromática ( $S_{EAr}$ ) intramolecular, en la que se ven involucradas dos especies plenamente aisladas y caracterizadas (Fodor, et. al, 1972). La primera de ellas es el respectivo ion iminio **30** que resulta de la reacción entre la respectiva amida **29** y el  $POCl_3$ . La segunda, generada por las exigencias térmicas del proceso a partir del intermediario **30**, es el ion nitrilio **31**, especie que realiza la sustitución electrofílica intramolecular del anillo aromático y genera la 3,4-dihidroisoquinolina de interés **32** (Li, 2009) (Esquema 8).

#### Esquema 8.

*Mecanismo de reacción propuesto para la reacción de Bischler-Napieralski.*

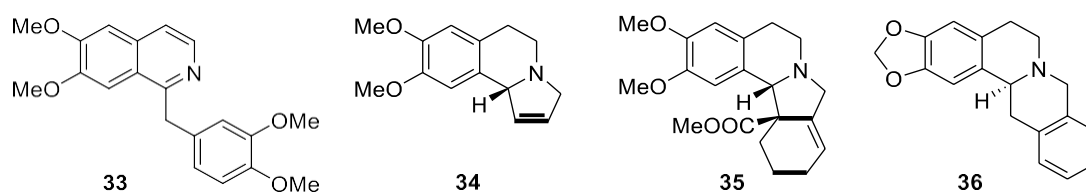


Debido a que la reacción de Bischler-Napieralski es un proceso de ciclación en el cual la especie electrofílica **31** interactúa con un par de electrones del sistema aromático, esta reacción se regirá por los mismos principios que rigen la sustitución electrofílica aromática. Así, los efectos electrónicos de los sustituyentes sobre el anillo aromático son iguales y la

reactividad de las  $\beta$ -ariletilamidas se incrementará por la presencia de grupos electrodonadores y disminuirá por la presencia de grupos electroattractores, lo que indica que la reacción de Bischler-Napieralski es un proceso regio-selectivo en el que la sustitución electrofílica aromática ocurre sobre aquel átomo de carbono cuya densidad electrónica sea la mayor (Aguirre, et. al, 1989).

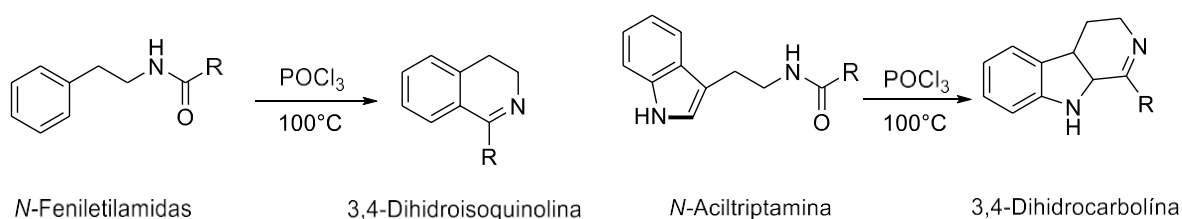
Esta reacción se ha convertido en una de las herramientas sintéticas más utilizadas para la construcción de los núcleos isoquinolínico y  $\beta$ -carbonílico presentes en muchos alcaloides y derivados bioactivos, como, por ejemplo: la papaverina **33**, la (+)-crispina A **34**, la jantina **35** y la canadina **36** (Shankar, et. al, 2013) (Figura 4).

**Figura 4.**  
*Alcaloides isoquinolínicos preparados a través de la reacción de Bischler-Napieralski.*



Por ello, en la actualidad, esta ciclación intramolecular ha empleado diversos derivados de feniletilamidas como sustratos de partida y han utilizado varios agentes deshidratantes ( $\text{POCl}_3$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{SOCl}_2$ , etc.), generando una amplia biblioteca de heterociclos nitrogenados donde también se incluyen las 3,4-dihidrocarbolinas (Li, 2005) (Esquema 9).

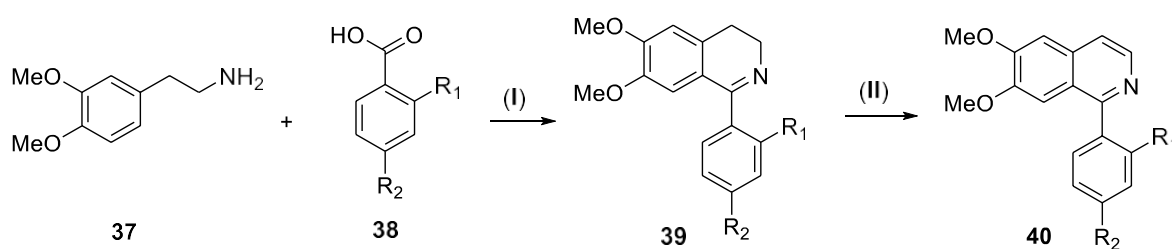
**Esquema 9.**  
*Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas y 3,4-dihidrocarbolinas vía la reacción de Bischler-Napieralski.*



A su vez, se han venido implementando diferentes estrategias sintéticas para la obtención de 3,4-dihidroisoquinolinas **39** mediante la reacción “one-pot” en condiciones que involucran la amina 2-(3,4-dimetoxifenil)etilamina **37** y diferentes ácidos carboxílicos aromáticos **38** con  $\text{POCl}_3$  en tolueno asistida por radiación de microondas, obteniendo rendimientos óptimos según los sustituyentes que se encuentran en el ácido carboxílico, como a su vez, el empleo del disolvente diferente al tolueno. El estudio también plantea la obtención de otros derivados de isoquinolina empleando como estrategia la oxidación de las respectivas 3,4-dihidroisoquinolinas **39** utilizando condiciones de reacción con Pd/C en tolueno asistida por radiación de microondas obteniendo los diferentes derivados de isoquinolina **40** en rangos de rendimiento entre 40% y 60%. Una de las ventajas de este estudio es la alternativa del uso de radiación de microondas para acortar los tiempos de reacción de la Bischler-Napieralski y la realización del protocolo “one-pot” (Awuah y Capretta, 2010) (Esquema 10).

### Esquema 10.

Metodología sintética de derivados de isoquinolina a través de la reacción de Bischler-Napieralski asistida por microondas propuesta por E. Awuah y A. Capretta.



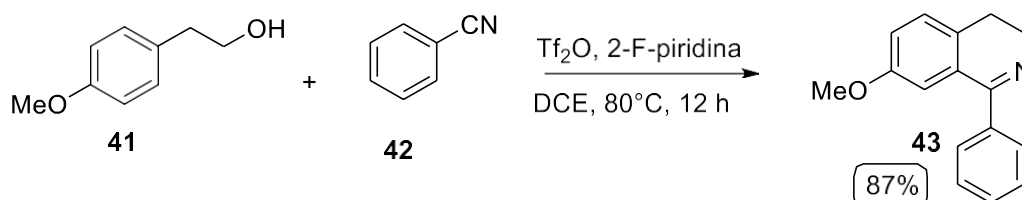
(I) =  $\text{POCl}_3$ , toluene, M.W. a  $140^\circ\text{C}$ , 30 min; (II) = Pd/C,  $150^\circ\text{C}$ , 30 min.

Los estudios recientes proponen la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas a partir de la reacción de Bischler-Napieralski entre el 4-metoxifeniletanol **41** y el benzonitrilo **42** en un medio que involucra al anhídrido trifluorometanosulfónico  $((\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{O})$  o el anhídrido triflórico,  $\text{Tf}_2\text{O}$  **43** como agente deshidratante, la 2-fluoropiridina **44** como aditivo y el disolvente 1,1-dicloroetileno (DCE), obteniendo la 7-metoxi-3,4-dihidroisoquinolina **46** con un

rendimiento del 87%. Esta metodología permite usar el *N*-feniletanol como sustrato de partida para la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas y a su vez, cambiar el modo de uso de la reacción de Bischler-Napieralski (Min, et. al, 2019) (Esquema 11).

### Esquema 11.

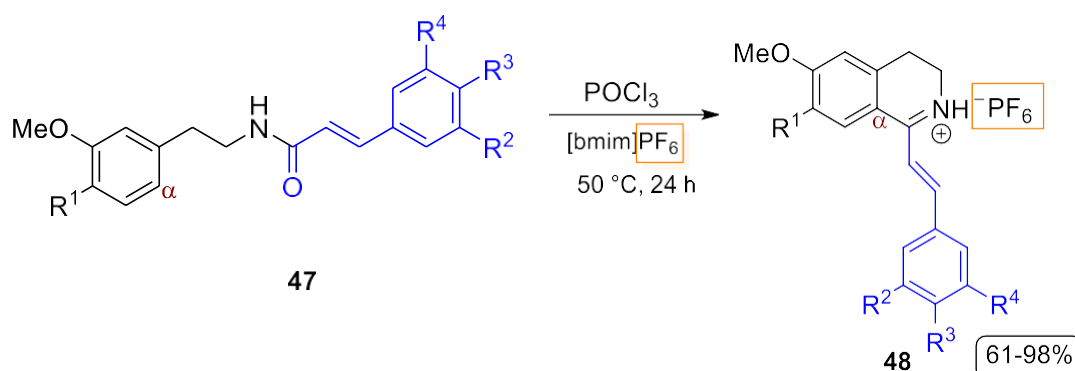
Metodología sintética de 3,4-dihidroisoquinolinas propuesta por L. Min y colaboradores.



A su vez, nuestro laboratorio ha planteado el desarrollo sintético para la obtención de una amplia variedad de derivados de 3,4-dihidroisoquinolina **48** empleando las *N*-(3,4-dimetoxifeniletíl) cinamamidas **47** como sustratos en presencia del agente deshidratante  $\text{POCl}_3$  y usando el líquido iónico hexafluorofosfato de 1-butil-3-metilimidazolio ( $[\text{bmim}][\text{PF}_6]$ ) (Esquema 12).

### Esquema 12.

Metodología sintética empleando la reacción de Bischler-Napieralski desarrollada en el laboratorio LQOBio.



Esta metodología permite la obtención de los compuestos de interés con buenos rendimientos en un rango de 61-98%, mencionando que a pesar de que la purificación de estos

mismos fue difícil, se pudo realizar una reducción de las sales obtenidas para obtener de manera más eficiente los compuestos de interés.

Estos estudios motivan a que se siga desarrollando la reacción de Bischler-Napieralski bajo la exploración de nuevas condiciones de reacción (disolvente, agente deshidratante y temperatura) que busquen reemplazar los protocolos empleados hasta el momento teniendo en cuenta los diferentes principios de la química verde, y así explorar nuevos sustratos que, bajo las condiciones de reacción ya optimizadas, puedan generar estructuras que contengan grupos funcionales que sigan las propiedades físicas y químicas en la reacción de Bischler-Napieralski.

## **2. Planteamiento del Problema y Justificación**

Uno de los grandes problemas que ha generado mayor interés y preocupación en el mundo es la contaminación ambiental debido a la cantidad de residuos que diariamente se generan. Algunos de estos residuos se atribuyen a la industria energética por la emisión de gases de efecto invernadero, o las farmacéuticas en la producción de compuestos sintéticos para su utilización en el tratamiento de enfermedades, sin tener en cuenta los residuos peligrosos que esta misma producción proporciona. Es por ello que las entidades internacionales y nacionales encargadas de velar por los derechos ambientales buscan alternativas por medio de decretos, resoluciones u otras medidas para ir disminuyendo la contaminación ambiental y contribuir a la salud y seguridad de la sociedad.

En búsqueda de desarrollar procesos más sostenibles surge como alternativa la química verde, la cual contempla el diseño de productos y procesos que reducen la generación de sustancias peligrosas e incrementan la eficiencia en la utilización de recursos materiales y energéticos, que pueden ser usados en diferentes campos tales como la medicina, la industria agrícola, la industria química, la farmacéutica y, sobre todo, la química orgánica.

Gracias a esta herramienta, los químicos orgánicos han venido implementando los parámetros en los que se rige la química verde para el desarrollo de diferentes compuestos de interés que tengan uso tanto en la industria como en la medicina, mediante la elaboración de nuevas rutas sintéticas, para reducir la cantidad de residuos peligrosos derivados de la síntesis de estos compuestos de interés. Por lo tanto, los químicos orgánicos han venido utilizando disolventes menos tóxicos y económicos, y que sean más amigables con el medio ambiente como también con la persona que los usa, y de esta manera evitar los problemas a corto-largo plazo que éstos podrían ocasionar a la salud. Asimismo, otro diferente aspecto de los enfoques es la disposición de métodos energéticos diferentes a los convencionales, como lo son la radiación microondas y los métodos a presión y temperatura ambiente. En el caso de la radiación microondas, es posible el acceso a moléculas orgánicas en un menor tiempo, con temperaturas más bajas y menor cantidad de disolventes (Grewal, et. al, 2013). Y en el caso de los métodos a temperatura y presión ambiente, reduciendo los gastos energéticos en la síntesis de los compuestos (Anastas y Eghbali, 2010). La implementación de estos principios de la química verde permite una reducción significativa de los residuos tóxicos que se generan por la síntesis de los compuestos orgánicos de interés (Mishra, et. al, 2019).

Por consiguiente, el presente trabajo de investigación encuentra su justificación en explorar la síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas mediante una ruta sintética en la que las sustancias “bloques” como las  $\alpha$ -cianocinamamidas se empelarían como novedosos sustratos, preparados a partir de la reacción de Knoevenagel entre  $\alpha$ -cianoacetamidas (previamente sintetizadas) y un aldehído de fácil acceso comercial, y enfocando su síntesis en el uso de disolventes amigables con el medio ambiente; como también, el uso de requerimientos energéticos que esté acorde con los parámetros de la química verde, efectuando el protocolo sintético en la producción de estas moléculas, ya que éstas sirvieron como precursores en la

síntesis de las 3,4-dihidroisoquinolinas mediante la reacción de Bischler-Napieralski, con el fin de generar una nueva librería de este tipo de moléculas.

### 3. Hipótesis

Al analizar la información bibliográfica relacionada con la preparación, caracterización y evaluación biológica de las  $\alpha$ -cianocinamamidas, se encontró que son muy escasos los reportes en los que estas sustancias se transforman en moléculas de mayor complejidad estructural. Teniendo en cuenta que las  $\alpha$ -cianocinamamidas podrían llegar a convertirse en un importante bloque de construcción para la síntesis de nuevos compuestos *N*-heterocíclicos es posible plantear la siguiente hipótesis de investigación:

Es posible acceder a las correspondientes  $\alpha$ -cianocinamamidas a partir del sistema  $\alpha$ -cianoacetamidas sintetizadas de manera eficiente por la reacción entre el ciano acetato de metilo y feniletilaminas sustituidas llevada a cabo bajo temperatura ambiente y en el éter etílico como disolvente, para el posterior uso en la reacción de Knoevenagel y la interacción con una base generando el intermediario nucleofílico que reacciona con benzaldehídos, para obtener las  $\alpha$ -cianocinamamidas de interés. Adicionalmente, se cree posible la síntesis de nuevas 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la reacción de Bischler-Napieralski utilizando como precursor de partida las  $\alpha$ -cianocinamamidas y estudiando las condiciones de reacción adecuadas.

Con lo anterior se realizará un aporte al estudio de la reacción de Bischler-Napieralski empleando una metodología sintética diferente para la obtención final de compuestos 3,4-dihidroisoquinolínicos, tratando de implementar un enfoque hacia la química verde.

## 4. Objetivos

Con base en la hipótesis determinada anteriormente, se planeó verificarla en este proyecto de investigación, para lo cual se formularon y desarrollaron los siguientes objetivos.

### 4.1 Objetivo General

Preparar una serie de las  $\alpha$ -cianocinamamidas a través de una reacción tipo Knoevenagel y estudiar su transformación con base en la reacción de Bischler-Napieralski para generar una nueva librería de nuevas 3,4-dihidroisoquinolinas bajo los lineamientos de la química verde.

### 4.2 Objetivos Específicos

- Promover la reacción entre las feniletilaminas seleccionadas y el ciano acetato de metilo, obteniendo las  $\alpha$ -cianoacetamidas para ser empleadas como sustratos de partida.
- Establecer los parámetros adecuados que involucren las siguientes variables: catalizador, disolvente, temperatura y tiempo, que promuevan la condensación de Knoevenagel entre las  $\alpha$ -cianoacetamidas y benzaldehídos sustituidos para la obtención de las respectivas  $\alpha$ -cianocinamamidas en buenos rendimientos.
- Promover la ciclación intramolecular de las  $\alpha$ -cianocinamamidas preparadas mediante el estudio de la reacción de Bischler-Napieralski (disolventes, agentes deshidratantes y temperatura) para generar una nueva librería de las 3,4-dihidroisoquinolinas.

- Caracterizar los compuestos obtenidos (intermedios y finales) por medio de métodos espectroscópicos y espectrométricos.

## 5. Parte Experimental

Las reacciones desarrolladas en esta investigación se monitorearon mediante la cromatografía de capa fina (CCF) en cromatoplasmas de sílica gel de 0.25mm de grosor, empleando eluyentes como acetato de etilo-éter de petróleo con polaridad ajustada según los compuestos. La purificación de los compuestos obtenidos se realizó mediante la cromatografía de columna (CC) empleando los eluyentes dichos anteriormente con su correspondiente polaridad.

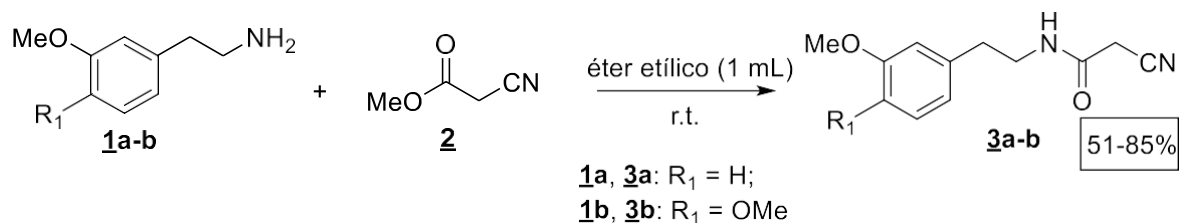
La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante los métodos instrumentales. Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de protón ( $^1\text{H}$ ), carbono 13 ( $^{13}\text{C}$ ), DEPT-135 y COSY se registraron en un espectrómetro BRUKER Avance-400 utilizando como disolvente cloroformo deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ) como referencia. Los espectros de infrarrojo (IR) se obtuvieron en un espectrofotómetro is50 FT-IR Nicolet Thermo Scientific con transformada de Fourier, con módulo de Reflectancia Total Atenuada (ATR), rango de adquisición:  $4000\text{-}400\text{ cm}^{-1}$  (32 scans,  $4\text{ cm}^{-1}$  de resolución).

Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro Fischer-Johns. Los reactivos y disolventes comerciales empleados en las distintas etapas fueron de grado síntesis de la marca Aldrich, Merck, Alfa Aesar y J.T. Baker.

## 5.1 Preparación de las $\alpha$ -cianoacetamidas.

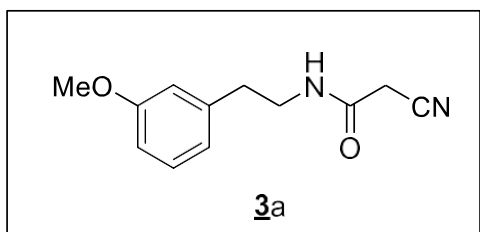
### Esquema 13.

Metodología general para la obtención de las  $\alpha$ -cianoacetamidas.



### Metodología General:

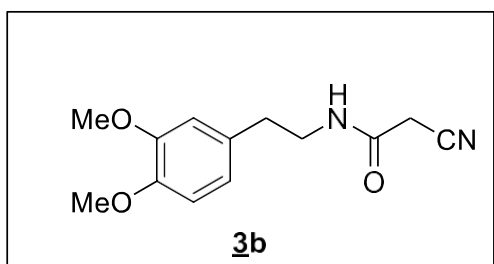
En un balón de 20 mL equipado con un agitador magnético se adicionó la respectiva feniletilamina **1a-b** (1 mmol) continuando con la adición de 1 mL de éter etílico. Tras unos minutos en agitación, se adicionó 1 mmol del cianoacetato de metilo (**2**) y el sistema se dejó a temperatura ambiente. Una vez corroborado la finalización de la reacción mediante la CCF, se realizó el tratamiento de la masa de reacción con diclorometano y agua. Posteriormente, a la fase orgánica obtenida se le adicionó sulfato de sodio y de esta manera, se continuó con la filtración y concentración por rotoevaporación. Finalmente, el producto de interés fue purificado mediante CC utilizando como eluyentes éter de petróleo-acetato de etilo con polaridad 1:1.



### 2-Ciano-N-(3-metoxifeniletíl) acetamida (**3a**).

Compuesto preparado según la metodología general a partir 0.70 g ( $4.62 \times 10^{-3}$  mmol) de 3-metoxifeniletilamina (**1a**) junto con la adición de 1 mL de éter etílico. Después de unos minutos de agitación se adicionaron 419.6  $\mu\text{L}$  ( $4.75 \times 10^{-3}$  mmol) de cianoacetato de metilo (**2**). Siguiendo el protocolo común, tras su purificación, se obtuvieron 0.83 g (3.80 mmol, 83%) de un sólido beige correspondiente a la 2-ciano-

*N*-(3-metoxifeniletíl) acetamida (**3a**);  $R_f = 0.21$  (1:1 éter de petróleo: acetato de etilo);  $P_f = 78-82$  °C. IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3289<sub>(v-N-H)</sub>, 3074<sub>(v-C-H Ar)</sub>, 2948<sub>(v-OMe)</sub>, 2919<sub>(v-CH2)</sub>, 2254<sub>(v-C≡N)</sub>, 1646<sub>(v-C=O)</sub>, 1550<sub>(v-N-H)</sub>, 770-691<sub>(γ-C-H Ar)</sub>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 7.24 (1H, t,  $J = 7.9$  Hz, 9-HAr), 6.82-6.73 (3H, m, 6-HAr, 8-HAr, 10-HAr), 5.30 (1H, s, -NH), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.55 (2H, dd,  $J = 13.0, 6.8$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 3.31 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CN), 2.83 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph). <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 161.1 (-C=O), 160.0 (C-7), 139.8 (-CN), 129.9 (C-9), 121.1 (C-10), 114.7 (C-5), 114.5 (C-6), 112.2 (C-8), 55.2 (-OCH<sub>3</sub>), 41.4 (-CH<sub>2</sub>NH), 35.2 (-CH<sub>2</sub>CN), 25.9 (-CH<sub>2</sub>Ph). Fórmula molecular: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (P.M.: 218.26 g/mol).



2-Ciano-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida (**3b**).

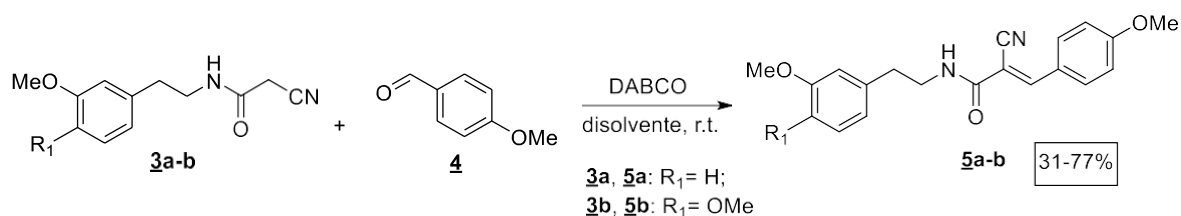
Compuesto preparado según la metodología general a partir de 0.76 g ( $4.19 \times 10^{-3}$  mmol) de 3,4-dimetoxifeniletilamina (**1b**) junto con la adición de 1 mL de éter etílico. Después de unos minutos de agitación se adicionó 369.18  $\mu$ L ( $4.18 \times 10^{-3}$  mmol) de cianoacetato de metilo (**2**). Pasadas dos horas de reacción se realizó decantación con éter etílico debido a que se observó formación de precipitado. Una vez finalizada la decantación, se dejó secar el residuo de reacción obteniéndose 0.85 g (3.44 mmol, 85%) de un sólido blanco, correspondiente a la 2-ciano-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida (**3b**);  $R_f = 0.46$  (1:1 éter de petróleo: acetato de etilo);  $P_f = 116-119$  °C. IR [ATR,  $\bar{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>)] = 3297<sub>(v-N-H)</sub>, 3100<sub>(v-C-H Ar)</sub>, 2967<sub>(v-OMe)</sub>, 2910<sub>(v-CH2)</sub>, 2254<sub>(v-C≡N)</sub>, 1649<sub>(v-C=O)</sub>, 1561<sub>(v-N-H)</sub>, 1261<sub>(v-C-N)</sub>, 764-699<sub>(γ-C-H Ar)</sub>. <sup>1</sup>H-RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 6.81 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 6-HAr), 6.75-6.70 (2H, m, 9-HAr y 10-HAr), 6.24 (1H, s, -NH), 3.87 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.53 (2H, dd,  $J = 12.8, 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 3.32 (2H, s, -CH<sub>2</sub>CN), 2.79 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph). <sup>13</sup>C-RMN (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) = 161.0 (-C=O), 149.2 (C-7), 148.0 (C-8), 130.6 (-CN),

120.7 (C-10), 114.8 (C-5), 111.9 (C-9), 111.6 (C-6), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 41.6 (-CH<sub>2</sub>NH), 34.9 (-CH<sub>2</sub>CN), 25.9 (-CH<sub>2</sub>Ph). Fórmula molecular: C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (P.M.: 248.28 g/mol).

## 5.2 Preparación de las $\alpha$ -cianocinamamidas a través de la Reacción Tipo Knoevenagel.

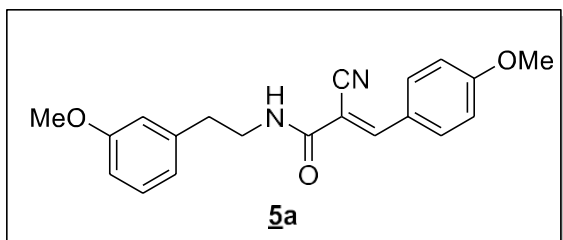
### Esquema 14.

Metodología general para la síntesis de  $\alpha$ -cianocinamamidas a través de la reacción tipo Knoevenagel.



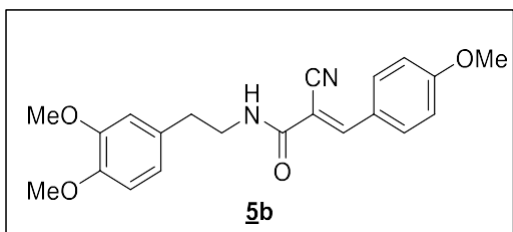
### Metodología General:

En un balón de 10 mL equipado con un agitador magnético se adicionó 1 mmol de la respectiva  $\alpha$ -cianoacetamida **3a-b**. Posteriormente, se agregó 2.0 mmol de DABCO y 6:1 mL de la mezcla de disolventes etanol/agua o glicerol/agua. El sistema se agitó por unos minutos y luego se adicionó 1 mmol del respectivo benzaldehído **4**, aislando el sistema en agitación a temperatura ambiente. Una vez corroborada el final de la reacción mediante la CCF, se realizó la extracción con diclorometano y agua. Obtenida la fase orgánica, se adicionó sulfato de sodio anhidro y después se realizó su respectiva filtración y rotoevaporación. Finalmente, se realizó la purificación mediante la cromatografía en columna (CC) empleando como eluyentes éter de petróleo y acetato de etilo.



*2-Ciano-N-(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida (5a)*

Compuesto preparado según la metodología general a partir de 0.20 g ( $9.16 \times 10^{-4}$  mmol) de **3a**, la mezcla: 3 mL de EtOH, 0.5 mL de agua, 0.20 g ( $3.56 \times 10^{-3}$  mmol) de DABCO y 111.4  $\mu$ L ( $9.16 \times 10^{-4}$  mmol) del 4-metoxibenzaldehído (**4**). Tras realizar su extracción con diclorometano, secar el extracto y evaporarlo, se realizó la purificación del residuo obtenido por cromatografía en columna utilizando como eluyentes acetato de etilo y éter de petróleo en relación 2:5, obteniendo 0.23 g (0.708 mmol, 77%) de un sólido blanco, correspondiente al producto deseado **5a**;  $R_f = 0.3$  (5:2 éter de petróleo: acetato de etilo);  $P_f = 134-140$  °C. IR [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 3380<sub>(\nu-N-H)}</sub>, 3014<sub>(\nu-C-H \text{ Ar})}</sub>, 2961<sub>(\nu-OMe)}</sub>, 2938<sub>(\nu-C=C)}</sub>, 2938<sub>(\nu-CH\_2)}</sub>, 2209<sub>(\nu-C\equiv N)}</sub>, 1672<sub>(\nu-C=O)}</sub>, 1592<sub>(\nu-C=C)}</sub>, 1528<sub>(\nu-N-H)}</sub>, 1253<sub>(\nu-C-N)}</sub>, 831<sub>(\gamma-C-H \text{ Ar})}</sub>.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 8.24 (1H, s, 3'-H), 7.93 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, 6'-HAr y 8'-HAr), 7.28-7.23 (1H, m, 9-HAr), 6.98 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, 5'-HAr y 9'-HAr), 6.81 (3H, dd,  $J = 11.9, 8.5$  Hz, 6-HAr, 8-HAr y 10-HAr), 6.42 (1H, s, -NH), 3.83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.81 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.67 (2H, dd,  $J = 13.3, 6.7$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 2.89 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph).  $^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 163.3 (-C=O), 160.8 (C-2'), 160.0 (C-7 y C-7'), 152.3 (C-3'), 140.0 (-CN), 133.1 (C-5' y C-9'), 129.9 (C-6), 124.7 (C-4'), 121.1 (C-8), 117.6 (C-5), 114.7 (C-6' y C-8'), 114.3 (C-9), 112.4 (C-10), 55.6 (-OCH<sub>3</sub>), 55.2 (-OCH<sub>3</sub>), 41.7 (-CH<sub>2</sub>NH), 35.7 (-CH<sub>2</sub>Ph). Fórmula molecular:  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M.: 336.39 g/mol).



*2-Ciano-N-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida (5b)*

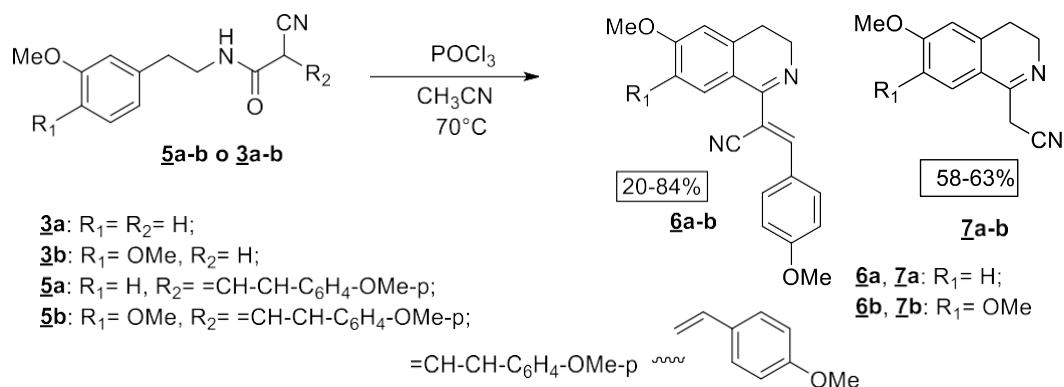
Compuesto preparado según la metodología general a partir de 0.85 g ( $3.42 \times 10^{-3}$  mmol) de **3b**

junto con la adición de la mezcla 1 mL:1 mL de Glicerol/Agua dejando agitar por unos minutos. Seguido a esto se adicionó 0.38 g ( $6.77 \times 10^{-3}$  mmol) de DABCO y dejando agitar por otros minutos se adicionó 419.16  $\mu\text{L}$  ( $3.44 \times 10^{-3}$  mmol) del 4-metoxibenzaldehido (**4**), todo esto a temperatura ambiente. Tras 48 horas de reacción, se procedió a realizar la extracción de la masa de reacción con diclorometano, agua y se neutralizó a pH~7. Una vez terminada la extracción, al extracto se agregó el sulfato de sodio. Luego se filtró y se llevó a sequedad mediante el rotoevaporador. Por último, se realizó la cromatografía en columna para su purificación utilizando como eluyentes acetato de etilo y éter de petróleo en polaridad 1:1. Finalizado el proceso de purificación, se obtuvo un sólido blanco (0.75 g (2.06 mmol, 60%), correspondiente al producto deseado **5b**;  $R_f = 0.21$  (1:1 éter de petróleo: acetato de etilo);  $P_f = 137-141$  °C. IR [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 3355<sub>(v-N-H)</sub>, 3007<sub>(v-C-H Ar)</sub>, 2964<sub>(v-OMe)</sub>, 2934<sub>(v-CH2)</sub>, 2218<sub>(v-C≡N)</sub>, 1659<sub>(v-C=O)</sub>, 1588<sub>(v-C=C)</sub>, 1510<sub>(v-N-H)</sub>, 833-733<sub>(v-C-H Ar)</sub> anillo de benceno 1,3,4-trisustituido, 810<sub>(v-C-H Ar)</sub> anillo de benceno 1,4-disustituido.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 8.22 (1H, s, 3'-H), 7.90 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz, 6'-HAr y 8'-HAr), 6.95 (2H, d,  $J = 5.9$  Hz, 5'-HAr y 9'-HAr), 6.86-6.72 (3H, m, 6-HAr, 9-HAr y 10-HAr), 6.41 (1H, s, -NH), 3.87 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.86 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.85 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.63 (2H, dd,  $J = 12.9, 6.9$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 2.84 (2H, t,  $J = 7.0$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph).  $^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 163.4 (-C=O), 160.9 (C-2'), 152.3 (C-3'), 149.3 (C-8 y C-7'), 148.0 (C-7), 133.2 (C-6' y C-8'), 130.9 (-CN), 124.7 (C-5), 120.8 (C-6), 117.7 (C-4'), 114.8 (C-5' y C-9'), 111.8 (C-9 y C-10), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 56.0 (-OCH<sub>3</sub>), 55.7 (-OCH<sub>3</sub>), 42.0 (-CH<sub>2</sub>NH), 35.3 (-CH<sub>2</sub>Ph). Fórmula molecular:  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$  (P.M.: 366.41 g/mol).

### 5.3 Síntesis de nuevas 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la reacción de Bischler-Napieralski.

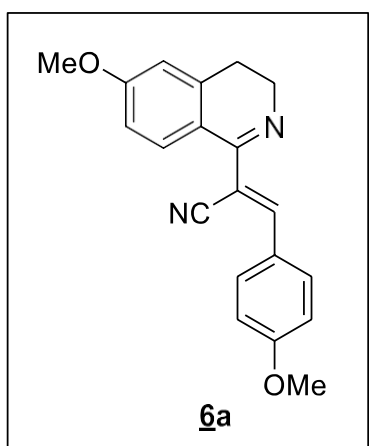
#### Esquema 15.

Síntesis de 3,4-dihidroisoquinolinas a través de la reacción Bischler-Napieralski.



#### Metodología General:

En un balón de 10 mL se adicionaron 1.0 mmol del respectivo compuesto **5a-b** y/o **3a-b**, y 1.5-3.0 mL de acetonitrilo. La masa de reacción se dejó agitando. Posteriormente, se agregó un exceso del cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) y el sistema se dejó a  $70^\circ\text{C}$ . Una vez corroborado mediante el monitoreo (CCF) la ausencia del precursor, se detuvo la reacción y se procedió a realizar la debida extracción a pH básico. Obtenida la fase orgánica, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se llevó a cabo la filtración y rotoevaporación. Por último, se realizó CC utilizando como eluyentes éter de petróleo y acetato de etilo.

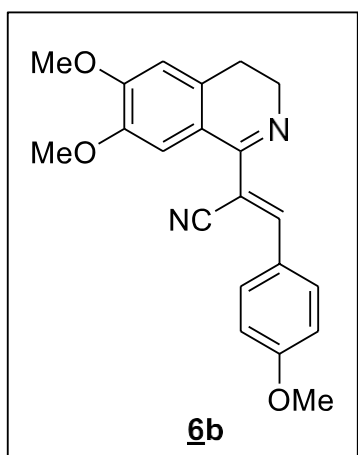


2-(6-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-3-(4-metoxifenil)

acrilonitrilo (**6a**)

Compuesto preparado según la metodología general a partir de 0.4 g ( $1.18 \times 10^{-3}$  mmol) del compuesto **5a** seguido de la adición de 1.5 mL de acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) y 1.5 mL (16.1 mmol) de cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) con el sistema a  $70^\circ\text{C}$ . Tras pasar 24 h, se detuvo la reacción y se llevó a cabo la extracción y

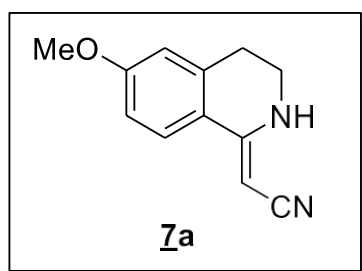
neutralización a pH básico. Obtenida la fase orgánica, se agregó sulfato de sodio anhidro y se llevó a cabo su filtración. Posteriormente, se realizó la purificación del producto mediante la cromatografía de columna utilizando como eluyente acetato de etilo y éter de petróleo en relación 1:1, se obtuvieron 0.28 g (0.87 mmol, 74 %) del compuesto esperado **6a**;  $R_f = 0.3$  (1:1 éter de petróleo: acetato de etilo);  $P_f = 180-188^\circ\text{C}$ . IR [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 2977( $\nu\text{-C-H Ar}$ ), 2923( $\nu\text{-OMe}$ ), 2835( $\nu\text{-C=C-H}$ ), 2728( $\nu\text{-Csp}^3\text{-H}$ ), 2211( $\nu\text{-C}\equiv\text{N}$ ), 1597-1573( $\nu\text{-C=C}$ ), 1552-1511( $\nu\text{-C=C Ar}$ ), 1261( $\nu\text{-C-N}$ ), 971( $\delta\text{-C=C}$ ), 827( $\gamma\text{-C-H Ar}$ ) 770-689( $\gamma\text{-C-H Ar}$ ).  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 8.76 (1H, s, 3'-H), 8.27-8.19 (1H, m, 8-HAr), 8.07 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 5-HAr), 7.91 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 7-HAr), 7.04-6.76 (4H, m, 5'-HAr, 6'-HAr, 8'-HAr y 9'-HAr), 3.95 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.91 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.65 (2H, dt,  $J = 18.2, 8.5$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.87 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ).  $^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 167.0 (C-1), 165.3 (C-7'), 158.8 (C-6), 142.2 (C-2'), 135.5 (C-3'), 134.4 ( $-\text{CN}$ ), 133.1 (C-8a), 124.7 (C-4'), 116.9 (C-6' y C-8'), 115.2 (C-4a), 114.9 (C-5' y C-9'), 114.4 (C-5 y C-7), 113.8 (C-8), 56.2 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.9 ( $-\text{OCH}_3$ ), 41.0 ( $-\text{CH}_2\text{N}$ ), 26.5 ( $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ). Fórmula molecular:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M.: 318.36 g/mol).



*2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo (**6b**)*

Compuesto preparado según la metodología general a partir de 0.2 g ( $5.45 \times 10^{-4}$  mmol) del compuesto **5b** seguido de la adición de 3 mL de acetonitrilo  $\text{CH}_3\text{CN}$  como disolvente. Tras unos minutos se adicionó 600  $\mu\text{L}$  ( $6.63 \times 10^{-3}$  mmol) de cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) con el sistema a  $70^\circ\text{C}$ . Tras pasar 24h, se

detuvo la reacción y se llevó a cabo la extracción y neutralización a pH básico. Obtenida la fase orgánica se agregó sulfato de sodio anhidro y se llevó a cabo su filtración. Finalmente, se realizó purificación mediante lavados con éter etílico. Finalizado el tratamiento común, fue obtenido 0.16 g (0.45 mmol, 85%) del producto **6b**;  $R_f = 0.33$  (1:1 éter de petróleo: acetato de etilo).  $P_f = 220-226^\circ\text{C}$ . IR [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 3019 $_{(\nu\text{-C-H Ar})}$ , 2951 $_{(\nu\text{-OMe})}$ , 2919 $_{(\nu\text{-C=C-H})}$ , 2849 $_{(\nu\text{-Csp}^3\text{-H})}$ , 2208 $_{(\nu\text{-C}\equiv\text{N})}$ , 1605-1580 $_{(\nu\text{-C=C})}$ , 1553-1514 $_{(\nu\text{-C=C Ar})}$ , 1265 $_{(\nu\text{-C-N})}$ , 952 $_{(\delta\text{-C=C})}$ , 833 $_{(\gamma\text{-C-H Ar})}$  anillo de benceno 1,4-disustituido, 769 $_{(\gamma\text{-C-H Ar})}$  anillo de benceno 1-2-disustituido.  $^1\text{H}$ -RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 8.70 (1H, s, 3'-H), 7.92 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz, 6'-HAr y 8'-HAr), 7.48 (2H, s, 5'-HAr y 8'-HAr), 7.04 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz, 9'-HAr), 6.98 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz, 5'-HAr), 4.04 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.96 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.92 (3H, s,  $-\text{OCH}_3$ ), 3.89-3.86 (2H, m,  $-\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.85 (2H, t,  $J = 6.9$  Hz,  $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ).  $^{13}\text{C}$ -RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 163.4 (C-1), 160.0 (C-7), 159.3 (C-7'), 153.8 (C-6), 146.4 (C-2'), 131.8 (C-3'), 130.1 ( $-\text{CN}$ ), 128.5 (C-5), 126.2 (C-8a), 123.2 (C-4'), 122.5 (C-4a), 119.7 (C-5' y C-9'), 113.9 (C-6' y C-8'), 112.3 (C-8), 56.5 ( $-\text{OCH}_3$ ), 56.1 ( $-\text{OCH}_3$ ), 55.3 ( $-\text{OCH}_3$ ), 46.3 ( $-\text{CH}_2\text{N}$ ), 29.6 ( $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ). Fórmula molecular:  $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M.: 348.40 g/mol).

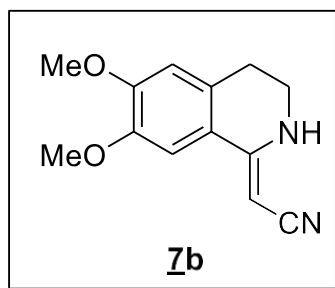


2-(6-Metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)acetonitrilo

(7a)

Compuesto preparado según la metodología general a partir de 0.29 g ( $1.36 \times 10^{-3}$  mmol) del compuesto **3a** seguido de la adición

de 2 mL de acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) como disolvente. Tras unos minutos se adicionó 400  $\mu\text{L}$  ( $4.42 \times 10^{-3}$  mmol) de cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) con el sistema a  $70^\circ\text{C}$ . Pasadas 20 horas, la reacción se detuvo. Posteriormente, se llevó a cabo la extracción y su debida neutralización. Obtenida la fase orgánica, se adicionó sulfato de sodio anhidro y se realizó la filtración y debida rotoevaporación. Por último, se realizó la purificación del producto mediante la cromatografía de columna utilizando como eluyente éter de petróleo y acetato de etilo en polaridad 5:2. Finalizada la purificación, se obtuvieron 0.16 g (0.79 mmol, 60%) del producto **7a**;  $R_f = 0.25$  (5:2 éter de petróleo: acetato de etilo);  $P_f = 172-176^\circ\text{C}$ . IR [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] = 3362<sub>(\nu-\text{N-H})</sub>, 3111<sub>(\nu-\text{C-H Ar})</sub>, 2996<sub>(\nu-\text{OMe})</sub>, 2957<sub>(\nu-\text{C=C})</sub>, 2888<sub>(\nu-\text{CH}\_2)</sub>, 2174<sub>(\nu-\text{C}\equiv\text{N})</sub>, 1598<sub>(\nu-\text{C=C})</sub>, 1457<sub>(\nu-\text{N-H})</sub>, 1243<sub>(\nu-\text{C-N})</sub>, 755-716<sub>(\gamma-\text{C-H Ar})</sub> anillo de benceno sustituido.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, 8-HAr), 6.79 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.7$  Hz, 7-HAr), 6.70 (1H, d,  $J = 2.6$  Hz, 5-HAr), 5.64 (1H, s, -NH), 4.26 (1H, s, -CH=C), 3.83 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.43-3.38 (2H, m, -CH<sub>2</sub>NH), 2.89 (2H, t,  $J = 6.2$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph).  $^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 161.6 (C-6), 157.4 (C-1), 137.6 (-CN), 126.8 (C-8), 121.4 (C-4a), 120.8 (C-8a), 113.1-113.1 (C-5 y C-7), 55.6 (C-2'), 55.5 (-OCH<sub>3</sub>), 39.5 (-CH<sub>2</sub>NH), 29.7 (-CH<sub>2</sub>Ph). Fórmula molecular:  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$  (P.M.: 200.24 g/mol).



2-(6,7-Dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden)acetonitrilo

**(7b)**

Compuesto preparado según la metodología general a partir de 0.3 g ( $1.21 \times 10^{-3}$  mmol) del compuesto **3b** seguido de la adición de 2 mL de acetonitrilo ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ) como disolvente. Tras unos minutos

se adicionó 600  $\mu\text{L}$  ( $6.63 \times 10^{-3}$  mmol) de cloruro de fosforilo ( $\text{POCl}_3$ ) con el sistema a  $70^\circ\text{C}$ . Pasadas 21 horas, la reacción se detuvo y se realizó su extracción y neutralización. Obtenida la fase orgánica, se adicionó sulfato de sodio anhidro y se realizó la filtración y debida rotoevaporación. Por último, se realizó la purificación del producto mediante cromatografía de columna utilizando como eluyente acetato de etilo y éter de petróleo en polaridad 1:1. Finalizada la purificación, se obtuvieron 0.17 g (0.73 mmol, 63%) del producto **7b**;  $R_f = 0.15$  (1:1, éter de petróleo: acetato de etilo);  $P_f = 181-185^\circ\text{C}$ . IR [ATR,  $\bar{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ )] =  $3327_{(\nu\text{-N-H})}$ ,  $3101_{(\nu\text{-C-H Ar})}$ ,  $2961_{(\nu\text{-OMe})}$ ,  $2922_{(\nu\text{-C=C})}$ ,  $2841_{(\nu\text{-CH}_2)}$ ,  $2176_{(\nu\text{-C}\equiv\text{N})}$ ,  $1597_{(\nu\text{-C=C})}$ ,  $1437_{(\nu\text{-N-H})}$ ,  $1267_{(\nu\text{-C-N})}$ ,  $813_{(\gamma\text{-C-H Ar})}$  anillo de benceno 1,2-disustituido.  $^1\text{H-RMN}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 6.97 (1H, s, 8-HAr), 6.65 (1H, s, 5-HAr), 5.63 (1H, s, -NH), 4.23 (1H, s, -CH=C), 3.90 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.87 (3H, s, -OCH<sub>3</sub>), 3.40 (2H, td,  $J = 6.3, 3.1$  Hz, -CH<sub>2</sub>NH), 2.85 (2H, t,  $J = 6.3$  Hz, -CH<sub>2</sub>Ph).  $^{13}\text{C-RMN}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) = 157.3 (C-1), 151.6 (C-6), 148.1 (C-7), 129.5 (-CN), 121.3 (C-8a), 120.3 (C-4a), 110.7 (C-5), 107.7 (C-8), 56.2 (-OCH<sub>3</sub>), 56.1 (-OCH<sub>3</sub>), 55.9 (C-2'), 39.7 (-CH<sub>2</sub>NH), 29.0 (-CH<sub>2</sub>Ph). Fórmula molecular:  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M.: 230.27 g/mol).

## 6. Resultados y discusión

Día a día, la síntesis orgánica se encuentra en búsqueda de estudiar y desarrollar nuevas metodologías para la obtención de nuevos compuestos de interés, implementando principalmente el uso de disolventes menos tóxicos para el ser humano y más amigables con

el medio ambiente, eliminando de esta manera el uso de disolventes como la *N,N*-dimetilformamida (DMF), el tolueno, entre otros; como también evitar el uso de procesos energéticos altos que no van de acuerdo a las directrices de los principios de la química verde.

Es por ello por lo que en el presente trabajo de investigación, para la obtención del sistema 3,4-dihidroisoquinolínico se ha desarrollado una estrategia que involucra tres etapas sintéticas en la que en cada una de ellas se implementaron los principios de la química verde, con el fin de mejorar las diferentes metodologías reportadas en la literatura precedente.

### 6.1 Síntesis de las $\alpha$ -cianoacetamidas.

La primera etapa del presente proyecto consistió en preparar dos  $\alpha$ -cianoacetamidas **3a-b** con grupos funcionales reconocidos para su posterior uso como precursores de la reacción de Knoevenagel. En esta primera etapa se adoptó una metodología ya reportada donde se evaluaron parámetros como: la relación estequiométrica, el disolvente y los tiempos de reacción (Tabla 1).

**Tabla 1.**

*Experimentos realizados para la obtención de las  $\alpha$ -cianoacetamidas **3a-b**.*

Exp.	R <sub>1</sub>	Disolvente, (1 mL)	Tiempo (horas)	Rendimiento, (%) <sup>b</sup>
1	H	Éter etílico	47	51
2	H	Éter etílico	72	83
3	H	Éter etílico	22	58
4	H	Diclorometano	46	75
5	H	Diclorometano	70	68
6	OMe	Éter etílico	2	85
7	OMe	Éter etílico	2	85
8	OMe	Éter etílico	48	82

<sup>a</sup>Condiciones de reacción: feniletilamina **1a-b** (1 mmol), cianoacetato de metilo **2** (1 mmol), disolvente y r.t. <sup>b</sup>Rendimiento obtenido después de la purificación usando la cromatografía de columna (CC).

Como se ilustra en la Tabla 1, los experimentos realizados cuando  $R_1 = H$ , la formación del producto final **3a** requirió tiempos de reacción prolongados (22-72 h), esto debido a que al momento de realizar su síntesis se pudo observar que el producto no precipitaba conllevando a entender que este es soluble tanto en éter etílico (exp.1-3) como con diclorometano (exp. 4-5). Mientras que, a pesar de que en el caso de la formación del producto **3b** ( $R_1 = OMe$ ) que solo se implementó éter etílico como disolvente, se puede dar a entender por los tiempos de reacción tan cortos (2 h) (exp. 6-7) que el producto final mostró la insolubilidad en este disolvente. Y por eso, su obtención fue mucho más eficaz con respecto al producto **3a**. Cabe anotar que en un experimento, la formación del mismo producto (exp. 8) ha sido más lento (48 h) debido a un error que consistió en el uso de un exceso del cianoacetato de metilo. Sin embargo, de igual forma que los experimentos 6 y 7, no se requirió purificación por cromatografía en columna, ya que el producto se precipitó al adicionar unas gotas de éter etílico.

A su vez, ambos disolventes implementados son adecuados para este tipo de ciclación, peronninguno entra en la lista de disolventes verdes. Cabe anotar que el uso de diclorometano no es recomendable hoy en día por ser disolvente clorado, poco amigable hacia el medio ambiente, y el éter etílico es sustancia muy inflamable, sin embargo, se usa en muchos procesos químicos bajo las condiciones de reacción especiales, sobre todo, en la industria farmacéutica.

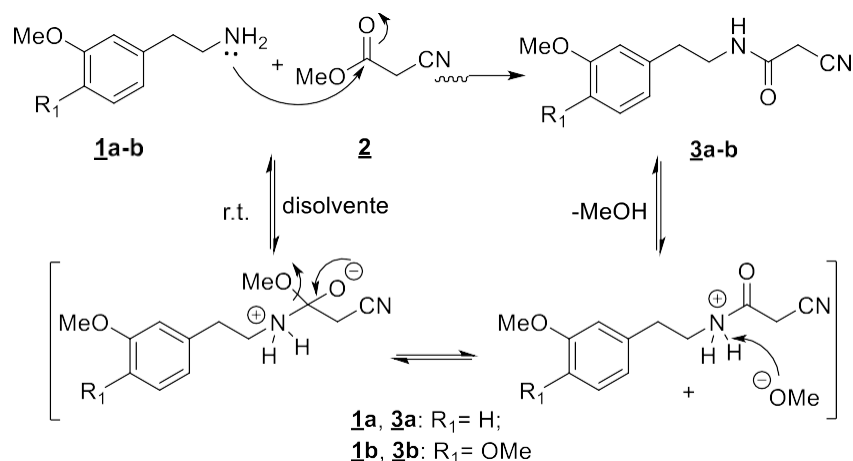
Al analizar estos resultados, se piensa que esta primera etapa pueda ser considerada un proceso sostenible en donde no usan el calentamiento ni los catalizadores ni se liberan subproductos tóxicos.

De manera comparativa entre las dos  $\alpha$ -cianoacetamidas obtenidas no es muy claro la razón de por qué su formación y purificación fueron tan diferentes. Se observa el mecanismo de reacción de amidación, se puede tener una mejor perspectiva de su diferencia. Como se ilustra,

lo primero que ocurre es un ataque nucleófilo por parte del nitrógeno hacia el carbono carbonílico del cianoacetato de metilo para la formación de un intermedio tetraédrico (Cagliari, 2018) (Esquema 16).

### Esquema 16.

*Mecanismo de reacción propuesto para la obtención de las  $\alpha$ -cianoacetamidas.*



Posteriormente, hay un arreglo del doble enlace carbono-oxígeno y eliminación del anión metoxi que actúa como base sustrayendo un protón de la amida protonada, generando así los productos finales **3a-b**. De esta manera, la influencia que genera el grupo metoxi en la posición C-4 del anillo de benceno (comp. **1b**) es mayor que la del hidrógeno (comp. **3a**), debido a que al ser un grupo activante permite que haya una mayor densidad de carga electrónica en el anillo por medio del efecto mesomérico, y por ello la velocidad de la reacción será más rápida.

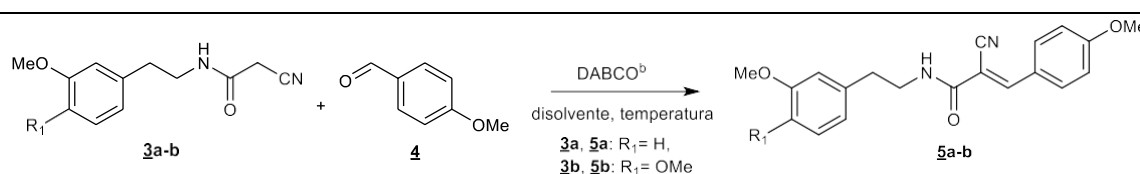
## 6.2 Síntesis de las $\alpha$ -cianocinamidas mediante la Reacción de Knoevenagel.

En esta segunda etapa, una vez obtenidas las  $\alpha$ -cianoacetamidas correspondientes **3a-b**, se buscó establecer las condiciones óptimas de su reacción de condensación tipo

Knoevenagel con los aldehídos evaluando el efecto de la base y disolventes verdes sobre la formación de los productos ciclados deseados, - las  $\alpha$ -cianocinamamidas **5a-b**, de esta manera limitando el uso de disolventes poco accesibles, tóxicos, y nocivos al medio ambiente, asimismo, evitando la implementación de los procesos energéticos comúnmente utilizados para la reacción de Knoevenagel. Siguiendo el plan, se realizaron las reacciones discutidas. Los resultados obtenidos en esta etapa se ilustran en la Tabla 2.

**Tabla 2.**

Condiciones establecidas para la obtención de las  $\alpha$ -cianocinamamidas **5a-b**.



Exp.	R <sub>1</sub>	Temperatura	Disolvente, relación, (mL)	Tiempo (horas)	Rendimiento, <b>5a-b</b> , (%) <sup>c</sup>
1	H	r.t	Glicerol/Agua, (4/1)	24	N.R
2	H	r.t	Polietilenglicol, (5)	24	N.R
3	H	r.t	Etanol/Agua, (4/1)	24	N.R
4	H	90°C	Etanol/Agua, (4/1)	24	37
5	H	r.t	Etanol/Agua, (3.5/0.5)	24	77
6	H	r.t	Etanol, (5)	24	52
7	H	r.t	Etanol/Agua, (3/0.5)	24	34
8	OMe	r.t	Glicerol/Agua (1/1)	24	59
9	OMe	r.t	Glicerol/Agua (1/1)	24	57
10	OMe	r.t	Glicerol/Agua (1.2/1)	24	31

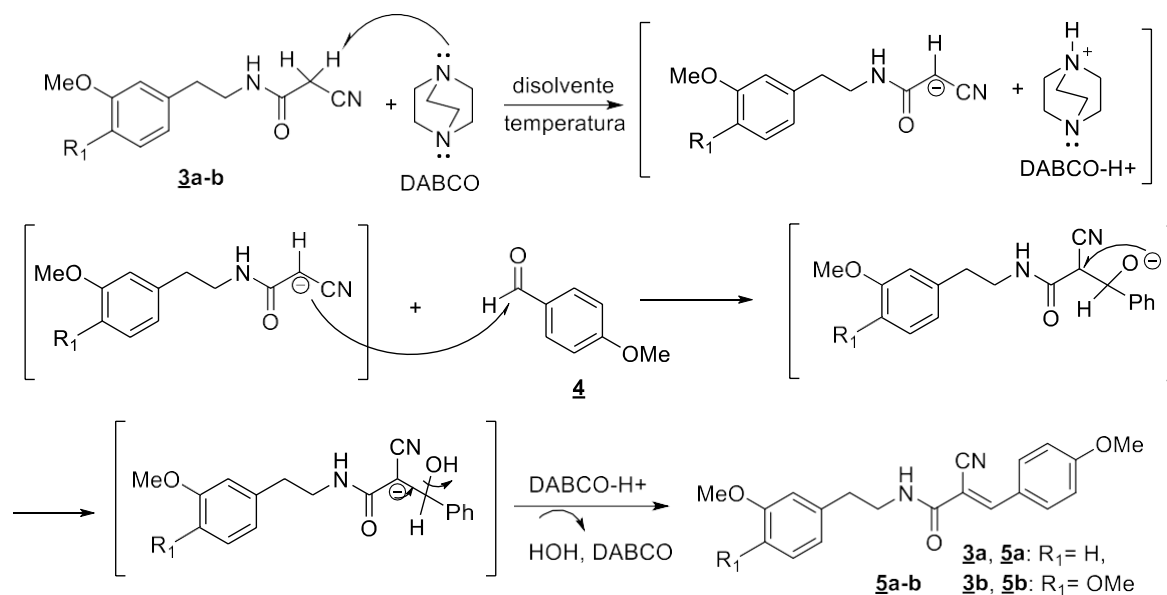
<sup>a</sup>Condiciones de reacción:  $\alpha$ -cianoacetamidas **3a-b** (1 mmol), 4-metoxibenzaldehído **4** (1 mmol), disolvente y temperatura. <sup>b</sup>DABCO: 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (2 mmol). <sup>c</sup>Rendimiento obtenido después de la purificación por la cromatografía de columna (CC); N.R – no hubo reacción.

Como se puede observar en la Tabla 2, en los experimentos 1-3 donde se emplearon los disolventes verdes o sus mezclas, no se pudo obtener el compuesto deseado, a pesar de que se dejó la reacción por el tiempo prolongado (24 h) a temperatura ambiente, esto se pudo corroborar mediante el monitoreo realizado en CCF que indicó que en ningún momento hubo la formación del producto y solo se observó presencia de los precursores. Continuando con la búsqueda de obtener el producto deseado, se decidió variar solamente el tipo de calentamiento

a 90 °C (en vez, r.t.) y usar la mezcla de etanol/agua (4/1) (exp. 4). Este cambio arrojó el primer resultado positivo: el producto **5a** fue obtenido y aislado aunque con rendimiento bajo (37%).

Con el fin de mejorarlo, se decidió volver a dejar la síntesis a temperatura ambiente, pero disminuir levemente la relación de los disolventes, - etanol/agua, (3.5/0.5), lo que permitió aumentar el rendimiento al doble,- 77% (exp. 5). El experimento 6 fue realizado con la idea de observar si el manejo de un solo solvente (etanol) en vez de una mezcla influía en la obtención del producto final. Ocurrió que el uso de etanol perjudicó la formación del producto deseado (55%) debido a su solvatación débil comparado con la de la mezcla de etanol/agua con el poder de solvatación mayor. Volviendo a la mezcla de etanol/agua, se notó que la disminución de la cantidad de etanol en la mezcla (etanol/agua (3/0.5) afectó drásticamente en la obtención del producto (34%) (exp. 7). En cuanto al estudio de los experimentos 8-10 donde se usaron mezclas de glicerol/agua, se observó la disminución de la eficacia de reacción, probablemente, debido a la presencia de un grupo metoxilo adicional (*para*- al respecto de cadena amino- alquílico) en la amina **1b**.

Al ser un grupo activante, OMe genera una mayor densidad de carga en el anillo de benceno y por consiguiente afecta la estabilidad del carbanión formado, por ende, la velocidad de reacción y el rendimiento del producto. Teniendo en cuenta el mecanismo de reacción, el uso del DABCO es también fundamental. Al ser una base orgánica débil, amigable al medio ambiente, de fácil acceso y ser altamente reactivo, es el catalizador que permite generar el carbanión que actúa como nucleófilo en la reacción de Knoevenagel (Esquema 17).

**Esquema 17.***Mecanismo propuesto para la reacción de Knoevenagel.*

Como se ilustra en el esquema 17, la interacción entre **3a-b** con el DABCO forma el carbanión. Este carbanión posteriormente actúa como nucleófilo atacando al grupo C=O del benzaldehído **4** y posteriormente se realiza el rearrreglo formando el doble enlace carbono-carbono con la “ayuda” del DABCO protonado (DABCO-H<sup>+</sup>) y la eliminación del ion hidróxido en forma de molécula de agua para finalmente obtener los productos de interés **5a-b**.

### 6.3 Síntesis de la 3,4-dihidroisoquinolina mediante la Reacción de Bischler-Napieralski.

En esta última etapa de síntesis se buscó obtener las respectivas 3,4-dihidroisoquinolinas a partir de las  $\alpha$ -cianoacetamidas **3a-b** y  $\alpha$ -cianocinamamidas **5a-b**, implementando las condiciones de reacción ya establecidas en el laboratorio, las cuales se fueron modificando para generar un análisis más profundo hacia la reacción de Bischler-Napieralski, como se ilustra en la Tabla 3.

**Tabla 3.**

Experimentos realizados para la obtención de las 3,4-dihidroisoquinolinas **6a-b** y **7a-b**.

Exp.	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	POCl <sub>3</sub> , (equiv)	CH <sub>3</sub> CN, (mL)	Temperatura, °C	Tiempo, (horas)	Rendimiento, % <sup>c</sup>
1	H	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	54	1	70	24	N.R
2	H	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	71	1.5	50	24	74
3	OMe	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	82	3	50	23	84
4	OMe	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	82	3	80	24	75
5	OMe	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	75	5	80	48	20
6	OMe	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	43	1	75	40	N.R
7	OMe	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O	100	2	78	25	50
8	H	H	309	2	76	18	59
9	OMe	H	182	3	76	21	63
10	OMe	H	331	6	76	22	58

<sup>a</sup>Condiciones de reacción:  $\alpha$ -cianocinamidas **5a-b** (1 mmol), agente deshidratante (POCl<sub>3</sub>), disolvente (CH<sub>3</sub>CN) y temperatura. <sup>b</sup>Condiciones de reacción:  $\alpha$ -cianoacetamidas **3a-b** (1 mmol), agente deshidratante (POCl<sub>3</sub>), disolvente (CH<sub>3</sub>CN) y temperatura. <sup>c</sup>Rendimiento obtenido después de la purificación; N.R – no hubo reacción.

Como se describe en la Tabla 3, en primera instancia los experimentos 1 y 2 sirvieron como ayuda para obtener la dihidroisoquinolina **6a**. Como se observa, la reacción inicial del comp. **5a** a 70 °C en presencia de 54 equiv de POCl<sub>3</sub> no generó ningún producto (exp. 1), mientras que su repetición a 50 °C y un exceso del cloruro de fosforilo (71 equiv) permitió obtener el producto deseado **6a** con un buen rendimiento (74%) (exp. 2). Dado que la reacción de Bischler-Napieralski se gobierna por un mecanismo de sustitución electrofílica aromática (S<sub>E</sub>Ar), nuestra atención se centró en la ciclación de la  $\alpha$ -cianocinamamida **5b**. Por eso, los experimentos 3-7 se realizaron con el fin de detallar si el grupo metoxilo favorecía la

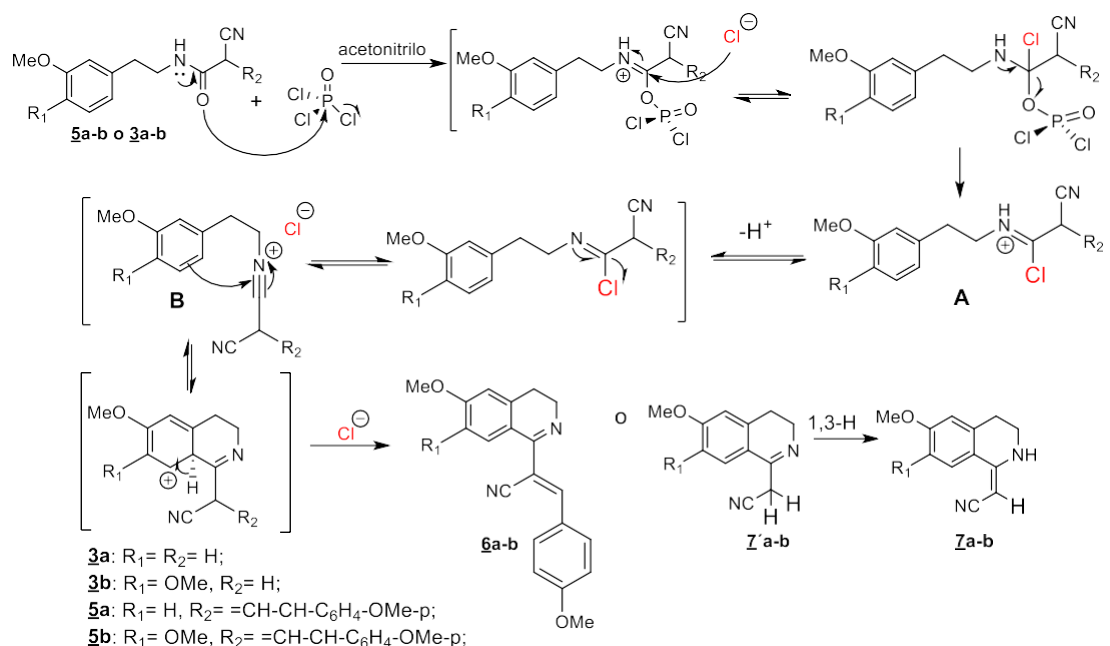
ciclación. En efecto, la reacción de **5b** a 50 °C en presencia de POCl<sub>3</sub> en exceso de 82 equiv transcurre fácilmente generando la dihidroisoquinolina **6b** con un buen rendimiento (84%) (exp. 3). Como se observa en los experimentos 4 y 5, el aumento en la temperatura no hace notar una influencia tan drástica dado que se obtuvo el producto de interés. La disminución del rendimiento en el experimento 4 (75%) comparado con el experimento 3 (84%) se puede atribuir a factores externos como pérdida del producto al momento de realizar las etapas de extracción, filtración o purificación. En el caso del experimento 5, el bajo rendimiento obtenido del producto final (20%) se puede atribuir a que la disminución leve en los equivalentes del agente deshidratante (75 equiv) afectó el mecanismo de reacción y, por consiguiente, la obtención del producto de interés. En los experimentos 6 y 7 hubo un intento para mejorar la eficacia de la ciclación. Sin embargo, en el experimento 6 no se obtuvo el producto, tal vez, por la falta de la cantidad de POCl<sub>3</sub> (43 equiv), mientras que su gran exceso en la reacción (100 equiv) bajo las condiciones de reacción iguales a las de la reacción del exp. 3 no mejoró el proceso de ciclación (exp.7).

Continuando con el estudio del proceso de ciclación para la obtención de las dihidroisoquinolinas (la reacción de Bischler-Napieralski), se usó las  $\alpha$ -cianoacetamidas **3a-b** como sustratos de partida. Los resultados preliminares se ilustran en los experimentos 8-10 de la Tabla 3. A pesar de que solo se realizó un experimento con la amida **3a** (R<sub>1</sub>= H), la obtención del producto ciclado **7a** nos indica que la  $\alpha$ -cianoacetamida utilizada es un buen sustrato de partida y abre la posibilidad a un estudio más amplio. En cuanto a los resultados de la ciclación de la amida **3b** (R<sub>1</sub>= OMe), como se esperaba, el grupo metoxilo favoreció al proceso de ciclación dando el producto cíclico **7b** con buenos rendimientos (58-63%) (exp. 9 y 10) notando que la influencia del agente deshidratante es notoria ya que el aumento de equivalentes de este ocasiona una disminución en el rendimiento del producto final.

Finalmente, en el esquema 18 se propone el mecanismo de reacción de Bischler-Napieralski realizada bajo las condiciones de reacción seleccionadas (Tabla 3). Como se observa, todo inicia con el acoplamiento entre el oxígeno del carbonilo de la  $\alpha$ -cianoacetamida **3a-b** o de la  $\alpha$ -cianocinamamida **5a-b**, respectivamente, y el átomo de fósforo de  $\text{POCl}_3$  para la posterior formación del primer intermedio, el ion iminio **A**. Seguido a esto, por las condiciones de temperatura empleadas, se da la formación del segundo intermedios, el ion nitrilio **B**, especie que es la que finalmente realiza la sustitución electrofílica intramolecular del anillo aromático y genera el producto de interés **6** o **7** (Esquema 18).

### Esquema 18.

*Mecanismo propuesto para la reacción Bischler-Napieralski realizada.*



Es por eso por lo que el efecto que tiene el cloruro de fosforilo y a su vez, la temperatura es de vital importancia ya que son clave para la formación de los intermedios que se dan durante la reacción. Por ende, se puede decir que grandes cantidades del agente deshidratante puede interferir en la formación del respectivo ion iminio **A** y por supuesto, altas temperaturas ocasionan degradación del ion nitrilio **B**, determinando así el bajo o alto rendimiento que se puede obtener de la molécula de interés. También se puede analizar que el efecto que genera

un grupo donador como el metoxilo es importante ya que este al ser un director de las posiciones *orto*- y *para*-, al tener dos grupos metoxilo en el anillo de la  $\alpha$ -cianocinamamida o  $\alpha$ -cianoacetamida respectivamente solo cabe la posibilidad de que la ciclación se dé como se ilustra en el esquema 18. Cabe mencionar que la ciclación de las  $\alpha$ -cianocinamamidas dio los productos dihidroisoquinolínicos sustituidos esperados, mientras la ciclación de amidas más sencillas, i.e., las  $\alpha$ -cianoacetamidas condujo a la formación de los productos no-previstos con la estructura de dihidroisoquinolin-1(2*H*)-ilidenacetonitrilo **Za-b** cuya formación es explicada por el 1,3-rearreglo protónico de los dihidroisoquinolinil-acetonitrilos **Z'a-b** formados inicialmente después del proceso de ciclación.

Para comprobar cada uno de los resultados obtenidos en las Tablas anteriores de cada una de las etapas realizadas y nuestras explicaciones y suposiciones, recurrimos al análisis estructural por medio de resonancia magnética nuclear-RMN y espectroscopía infrarroja-IR, principalmente.

En el caso de las moléculas obtenidas en la primera etapa, la Figura 5 ilustra a manera de ejemplo, el espectro de protón correspondiente a la  $\alpha$ -cianoacetamida **3a**, mientras que en la Figura 6 se observa el espectro análogo de la molécula **3b**. Generalmente, en ambos espectros hacia campos altos se encuentra la señal desdoblada como singlete correspondiente al protón del grupo metoxilo (-OCH<sub>3</sub>), seguido a esta señal se observan las señales de los protones de los grupos metilénicos (-CH<sub>2</sub>).

Una de ellas desdoblada como un triple ( $J = 7.0$  Hz) correspondiente al grupo metilénico enlazado al anillo aromático (-CH<sub>2</sub>Ph), la segunda señal desdoblada como un singlete correspondiente al grupo metilénico enlazado al grupo ciano (-CH<sub>2</sub>CN) y, por último, el otro grupo metilénico desdoblado como un doblete-doblete ( $J = 13.0, 6.8$  Hz) que pertenece al protón del grupo metilénico enlazado al nitrógeno de la amina (-CH<sub>2</sub>NH).

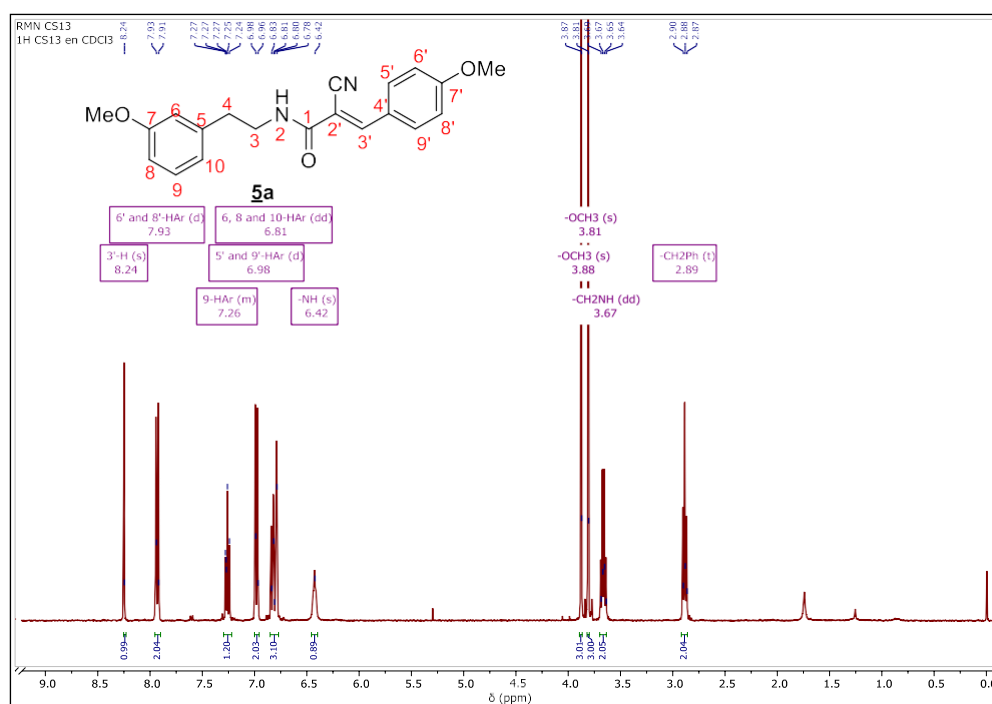


En cuanto a los campos bajos, se encuentran las señales correspondientes a los protones del anillo aromático y claramente el tener un grupo metoxilo adicional en la posición C-8 del anillo, hace que los desdoblamientos de las señales de los protones varíen significativamente como también la señal que corresponde al protón enlazado al nitrógeno debido a que hay una mayor densidad de carga electrónica en la molécula **3b** con respecto a la molécula **3a** (Figuras 5-6).

Análisis de las  $\alpha$ -cianocinamamidas **5a-b** obtenidas en la segunda etapa se hizo de la misma manera. En las Figuras 7 y 8 se ilustran sus espectros de protón. Claramente, en cada espectro, la asignación de las señales se inicia en los campos altos, ya que en estos se detectan con mayor facilidad los protones correspondientes al grupo metoxilo (-OCH<sub>3</sub>) y grupos metilénicos (-CH<sub>2</sub>) que la molécula tiene en su estructura.

### Figura 7.

Espectro <sup>1</sup>H RMN de la 2-ciano-N-(3-metoxifeniletil)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5a**.

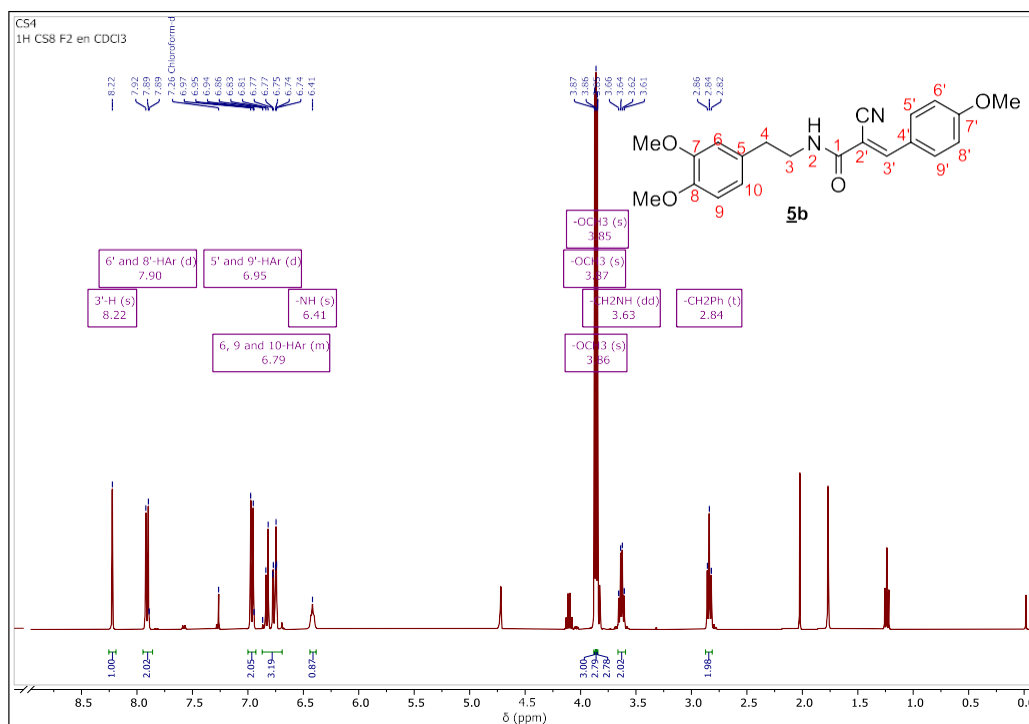


En cuanto a las señales que se observan hacia campos bajos, es claro notar que el aumento de señales en esta región corrobora la obtención de la molécula esperada, debido a que se ilustra de manera precisa las señales de los protones aromáticos presentes tanto en la

molécula **5a** como **5b** (Figuras 7-8) y, por ende, se puede decir que la reacción de Knoevenagel fue exitosa para el desarrollo sintético.

### Figura 8.

Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-ciano-N-(3,4-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5b**.



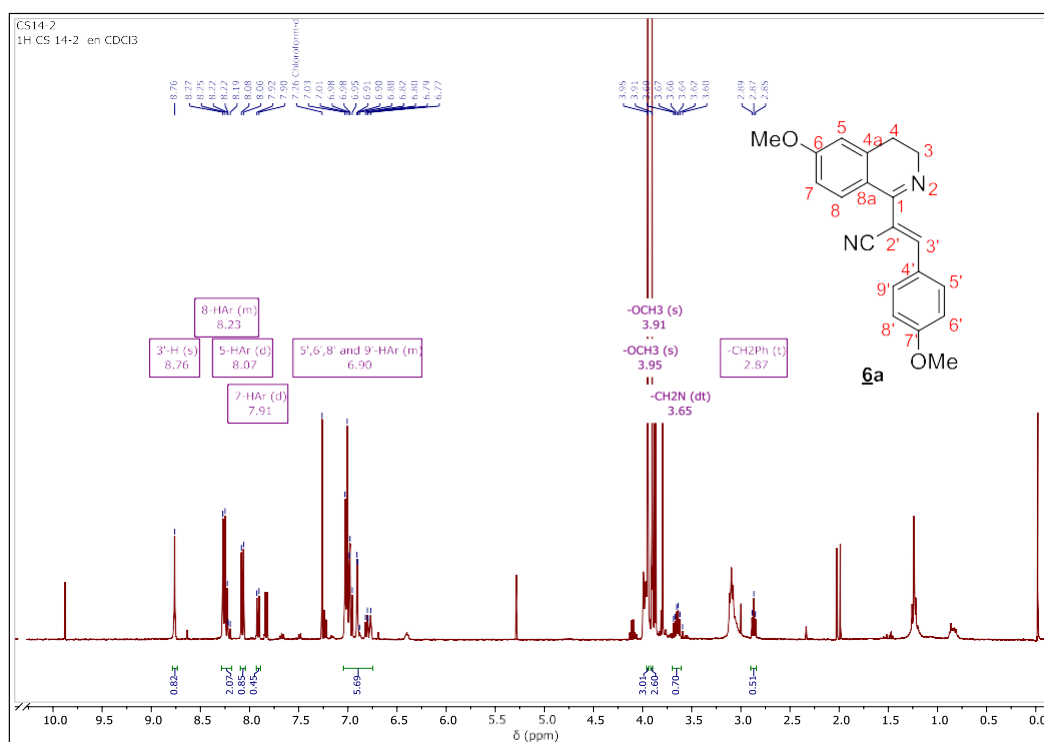
Finalmente, como ya se describió en la Tabla 3, los resultados para la última etapa del desarrollo sintético de este trabajo se pudieron comprobar por la elucidación de cada una de las moléculas por medio de resonancia magnética nuclear. Sin embargo, en el caso de las moléculas **6a** y **6b**, su purificación no fue obtenida en forma precisa por los métodos cromatográficos debido a que éstas coelúan con otra sustancia que no pudo ser identificada. Por ello, de manera breve, en las Figuras 9 y 10 se discutan sus espectros de protón respectivamente, con la asignación aproximada de las diferentes señales importantes para estas moléculas.

Generalmente, en el caso de la molécula **6a**, se asignó en los campos altos las señales intensas correspondientes a los grupos metoxilo (-OCH<sub>3</sub>) en 3.95 y 3.91 ppm. Seguido a éstas, la señal que se encuentra en 3.65 ppm correspondiente a los protones del grupo metilénico

enlazado al nitrógeno isoquinolínico ( $-\text{CH}_2\text{N}$ ). Por último, en estos campos se observa la otra señal de los protones del grupo metilénico unido al anillo aromático ( $-\text{CH}_2\text{Ph}$ ) a 2.85 ppm. Posteriormente, hacia campos bajos se pueden encontrar las señales correspondientes a los protones de los anillos aromáticos, en un rango amplio, 6.90-8.23 ppm. Por último, teniendo en cuenta las tablas de RMN se asignó la señal en 8.76 ppm correspondiente al protón olefínico del fragmento  $\text{Ph}-\text{CH}=\text{C}(\text{CN})-$  (Figura 9).

### Figura 9.

Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la molécula 2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo **6a**.

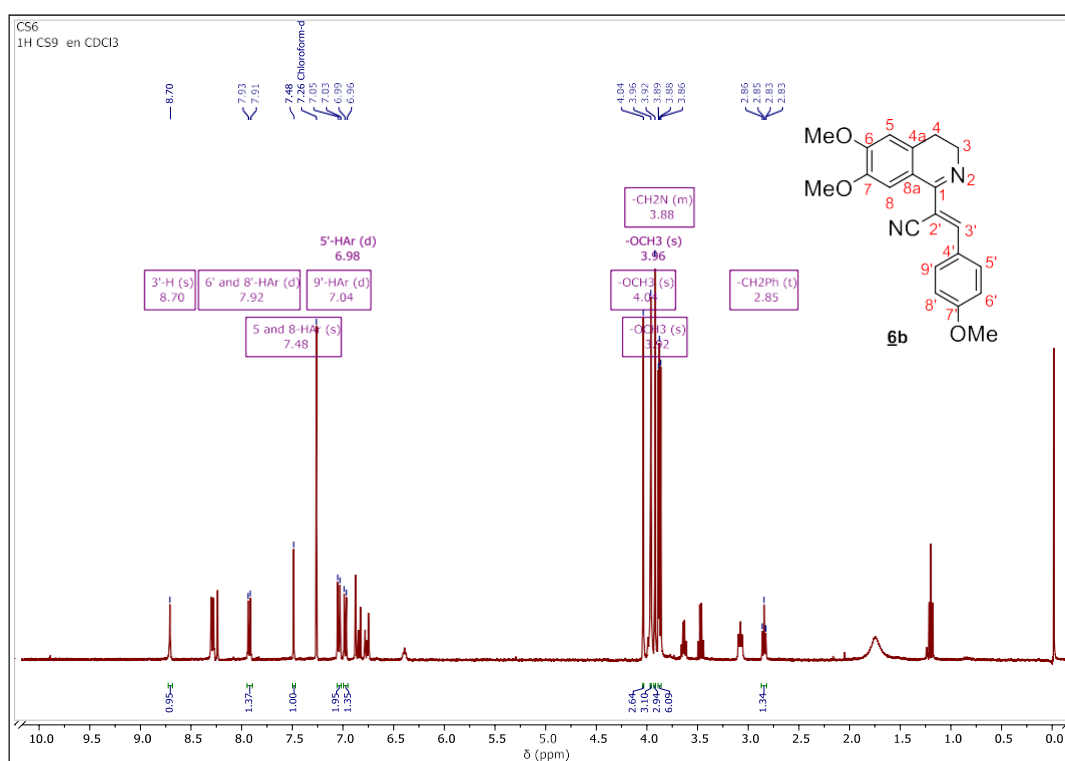


De manera muy similar para la molécula **6b**, se detallaron las señales en campos altos de los grupos metoxilo ( $-\text{OCH}_3$ ) en 4.04, 3.96 y 3.92 ppm, respectivamente. Seguidamente, se asignó la señal del protón del grupo metilénico enlazado al nitrógeno ( $-\text{CH}_2\text{N}$ ) en 3.89-3.86 ppm y, por último, a 2.85 ppm la señal perteneciente al otro grupo metilénico

enlazado al anillo aromático (-CH<sub>2</sub>Ph). En campos bajos, las señales entre 7.92 y 6.98 ppm corresponden a los protones de los anillos aromáticos y de manera similar a la molécula **6a**, el protón olefínico del fragmento Ph-CH=C(CN)- se ubicó en 8.70 ppm (Figura 10).

### Figura 10.

Espectro <sup>1</sup>H de la molécula 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo **6b**



Dado que, para ambos espectros, las señales no se observan de la mejor manera, esto se puede atribuir a que ambas moléculas presentaron poca afinidad a disolverse en el cloroformo deuterado, como también posibles impurezas de los eluyentes, y por ende, deja abierto a la posibilidad de un estudio más completo hacia qué tipo de disolventes deuterados y eluyentes presentarían una mejor afinidad hacia estas moléculas.

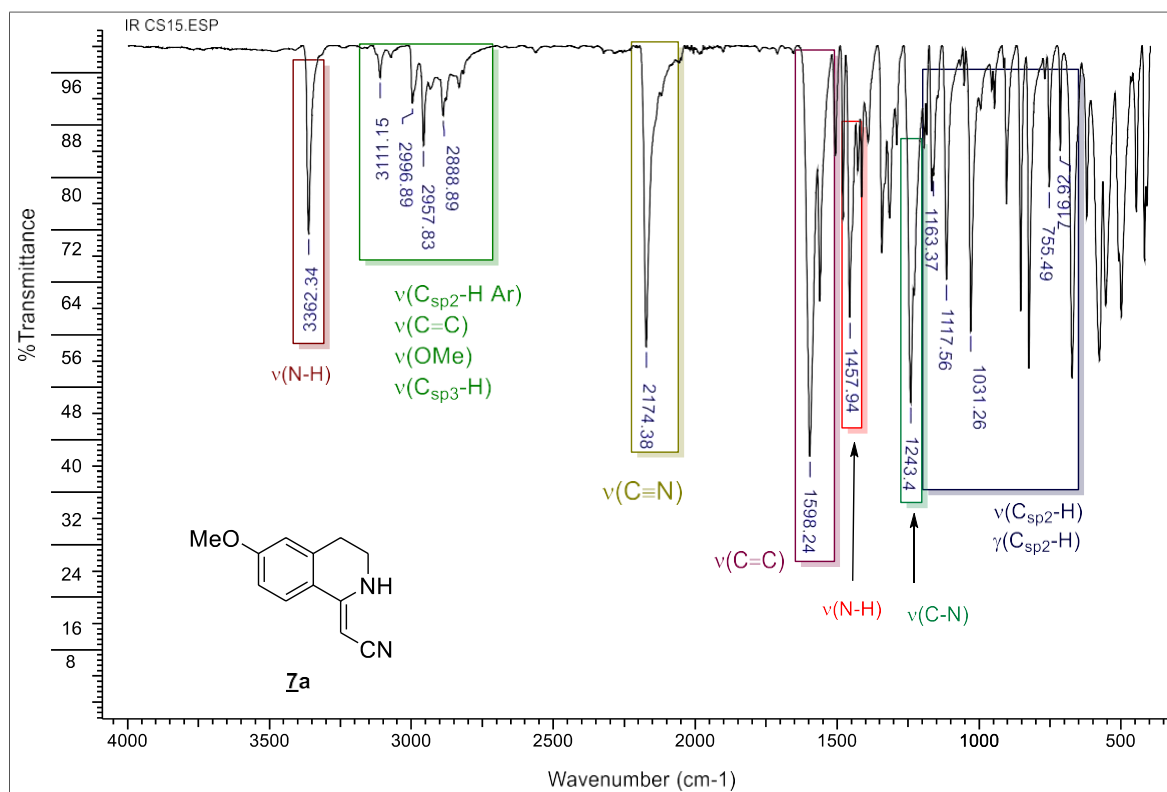
Finalmente, en cuanto a la elucidación de las moléculas **7a** y **7b** por los métodos espectroscópicos y cromatográficos mostraron una mejor resolución con respecto a lo ya

ilustrado anteriormente para las moléculas **6a** y **6b**. Por consiguiente, a manera de ejemplo, se ilustran los diferentes análisis de espectroscopia infrarroja (IR) y resonancia magnética nuclear (RMN) realizados para la molécula **7a**.

En primera instancia, el espectro infrarrojo (IR) ilustró los diferentes grupos funcionales presentes en la molécula **7a**. Se destaca, en primera medida, la banda delgada y de intensidad media del grupo -NH a una longitud de onda de  $3362\text{ cm}^{-1}$ . Posteriormente, se observó la tensión de los enlaces C-H característicos del sistema aromático a  $3111\text{ cm}^{-1}$ . Luego, se asignó la banda de tensión en la región de  $2996\text{ cm}^{-1}$  correspondiente al grupo metoxilo. En cuanto a la región de  $2174\text{ cm}^{-1}$ , se encuentra una banda delgada característica al grupo nitrilo (-C≡N). Finalmente, la tensión correspondiente al doble enlace carbono-carbono (-C=C) se aprecia en la banda de  $1598\text{ cm}^{-1}$  (Figura 11).

**Figura 11.**

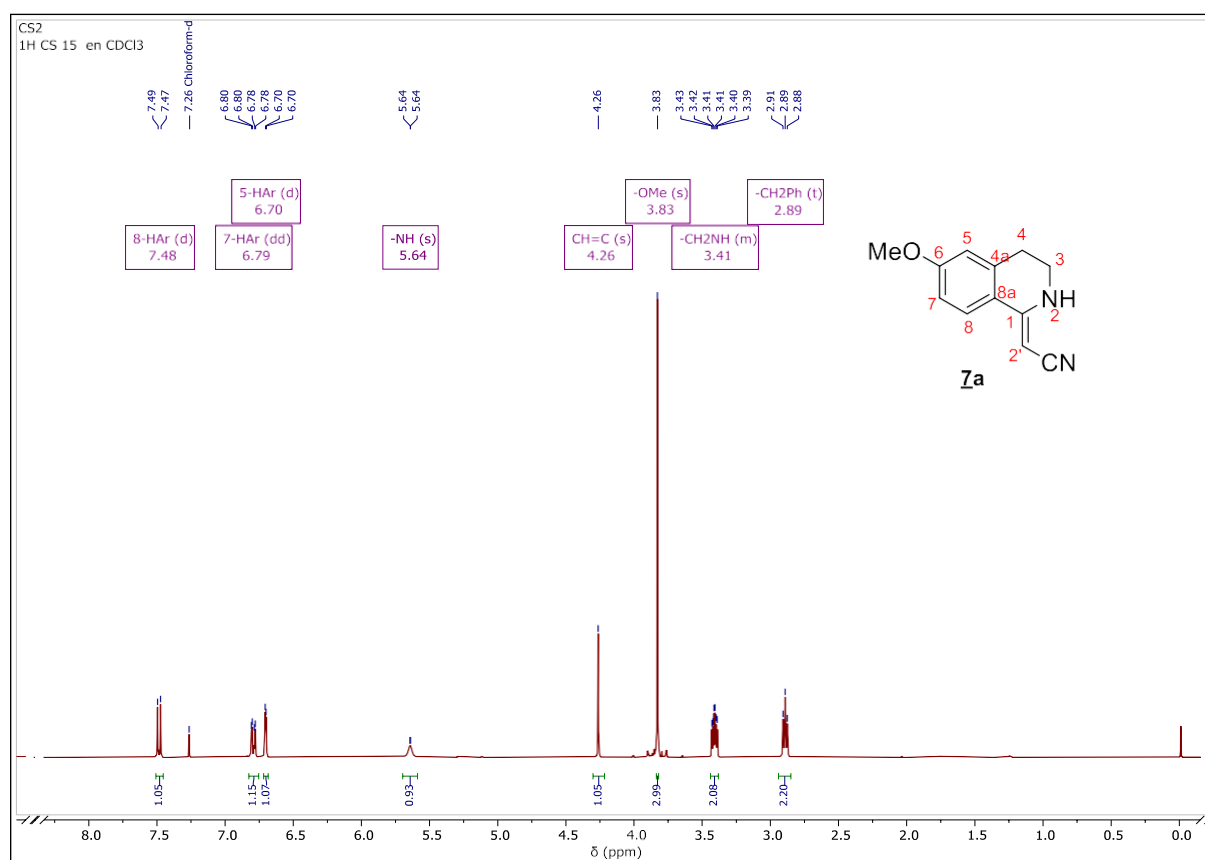
*Espectro infrarrojo del N-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden) acetonitrilo **7a**.*



Continuando con la elucidación de la molécula **7a**, los experimentos de  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN corroboraron su estructura con la señal -NH. En primera instancia, el espectro  $^1\text{H}$  RMN del respectivo *N*-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-iliden) acetonitrilo **7a** presenta las diferentes señales de protones presentes en la molécula (Figura 12).

**Figura 12.**

Espectro de  $^1\text{H}$  RMN del *N*-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-iliden) acetonitrilo **7a**.



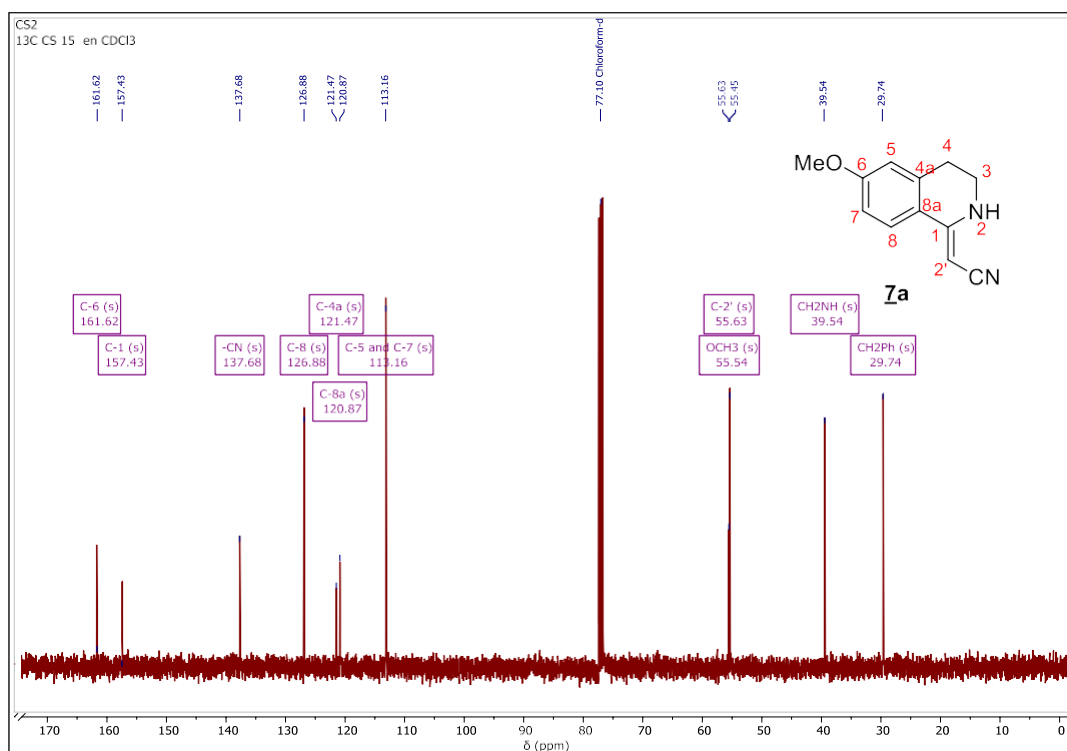
Como se puede observar, a campos altos se ubica una señal a 2.89 ppm desdoblada como un triplete ( $J = 6.2$  Hz) correspondiente al grupo metilénico del carbono C-4 del anillo dihidroisoquinolínico (representado como -CH<sub>2</sub>-Ph), mientras que a 3.41 ppm se encuentra el segundo grupo metilénico del carbono C-3 (del mismo anillo y representado como CH<sub>2</sub>-NH) enlazado al nitrógeno isoquinolínico desdoblado como multiplete. Enseguida, se presenta una señal intensa correspondiente al grupo metoxilo (-OCH<sub>3</sub>) a 3.83 ppm como un singlete. A

continuación, se encuentra una señal a 4.26 ppm asignada al protón del grupo metilénico del doble enlace (-HC=C). Avanzando hacia campos bajos, se observa la señal del protón del grupo (-NH) en 5.64 ppm. Finalmente, en la región aromática se observa la señal a 6.70 ppm desdoblada en un doblete ( $J = 2.6$  Hz) corresponde al protón aromático de la posición C-5, la señal a 6.79 ppm desdoblada en un doblete-doblete ( $J = 8.8, 2.6$  Hz) corresponde al protón de la posición C-7 y por último, la otra señal del protón de la posición C-8 a 7.48 ppm desdoblado como un doblete ( $J = 8.8$  Hz), asignando de manera correcta los protones esperados para esta molécula (Figura 12).

El análisis del espectro de  $^{13}\text{C}$  RMN del mismo acetonitrilo **7a** indicó el número de carbonos presentes en la molécula, corroborando la naturaleza de dichos núcleos mediante la respectiva ubicación de éstos en las distintas regiones del espectro (Figura 13).

### Figura 13.

Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN del *N*-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-iliden) acetonitrilo **7a**.

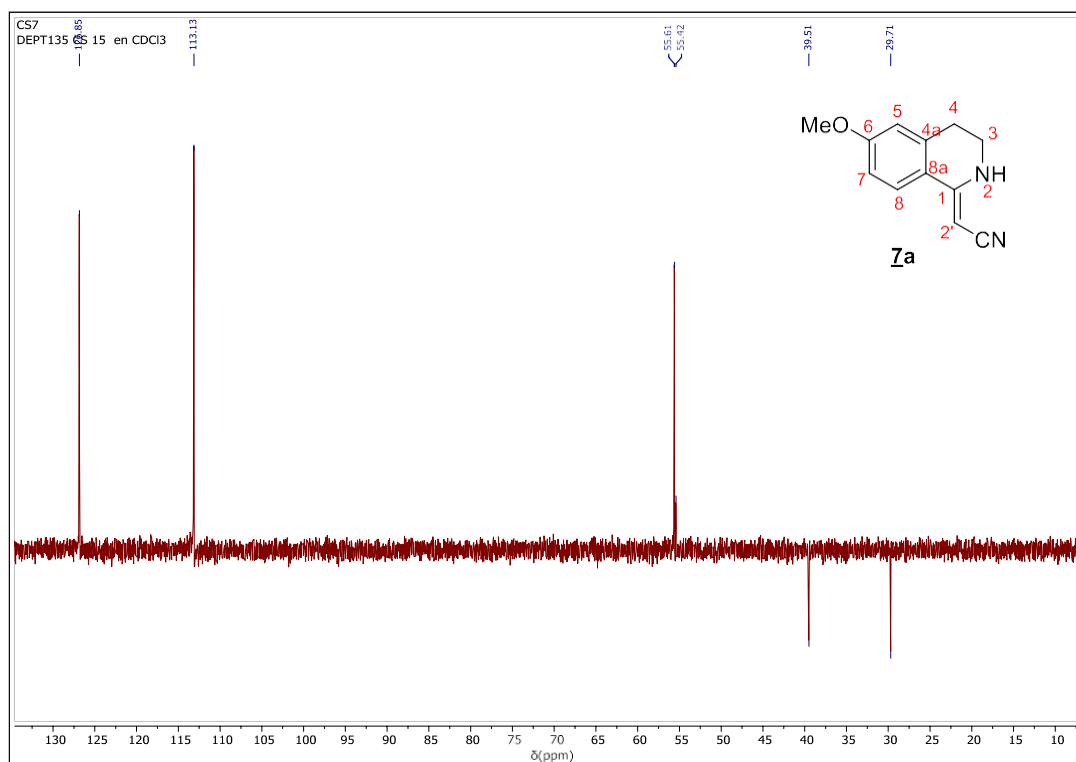


Se destacan las señales a campos bajos en 161.6 ppm del carbono unido al grupo metoxilo (C-6), seguido de la señal en 157.4 ppm del carbono cuaternario (C-1). Avanzando por el espectro se encuentra la señal del carbono del grupo nitrilo ( $-C\equiv N$ ) en 137.6 ppm. Posteriormente, se observan las señales de los carbonos aromáticos que se ubican entre 128.8 y 113.1 ppm. Llegando hacia campos altos, se ubica la señal del carbono del grupo metoxilo ( $-OCH_3$ ) en 55.5 ppm, seguida de la señal correspondiente al carbono  $sp^2$  del doble enlace (C-2') en 55.6 ppm. Luego, se observa la señal del carbono C-4 (representado como  $-CH_2-N$ ) enlazado al nitrógeno en 39.5 ppm. Finalmente se ubica la señal del segundo carbono C-3 (representado como  $-CH_2-Ph$ ) al del sistema dihidroisoquinolínico en 29.7 ppm (Figura 13).

Continuando con la elucidación estructural del compuesto **7a**, recurrimos al espectro de DEPT-135, este experimento permitió asignar y corroborar los carbonos de acuerdo con la diferencia de fase que se presenta de los carbonos secundarios con los primarios y terciarios, adicionalmente, se logró identificar inequívocamente los carbonos cuaternarios ya que éstos no aparecen en este espectro. Por consiguiente, el espectro permitió observar dos señales en fase negativa correspondientes a los carbonos C-4 y C-3 del anillo de la dihidroisoquinolina. Mientras que en fase positiva se observan 4 señales distribuidas de la siguiente manera: dos correspondientes a los carbonos aromáticos hacia campos bajos del espectro (C-5, C-7 y C-8); una correspondiente al carbono del grupo metoxilo (C-6) y la otra correspondiente al carbono  $sp^2$  del doble enlace (C-2') (Figura 14).

**Figura 14.**

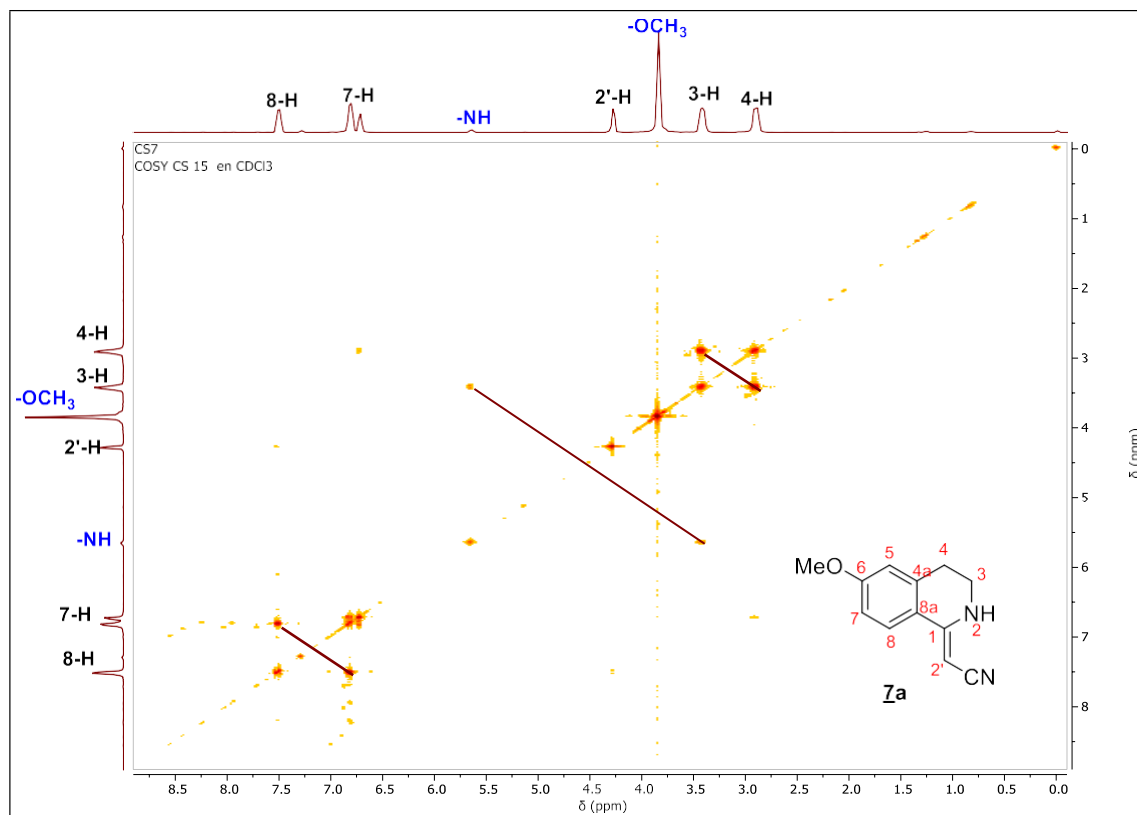
Espectro DEPT-135 del N-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden) acetonitrilo **7a**.



Finalmente, con el fin de establecer la correlación entre los grupos de protones de la molécula en estudio, se adquirió el espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY del acetonitrilo **7a**. Su análisis confirma el acoplamiento entre los protones aromáticos 7-H y 8-H. Así mismo, se observa el acoplamiento entre la señal de los protones metilénicos 3-H y 4-H del núcleo isoquinolínico. A pesar de que la señal correspondiente al hidrógeno unido al nitrógeno no presenta mucha intensidad en 5.5 ppm, se observa que presenta levemente acoplamiento con el protón metilénico 3-H (Figura 15).

**Figura 15.**

Espectro  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -COSY del *N*-2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2*H*)-iliden) acetonitrilo **7a**.



Con el análisis completo de la molécula **7a**, concluimos el análisis espectroscópico realizado en este trabajo de investigación, resaltando que la reacción de Bischler-Napieralski fue más efectiva en la obtención de la molécula **7a** que con respecto a las moléculas **6a** y **6b**. Los espectros obtenidos de espectroscopia infrarroja y resonancia magnética nuclear de cada una de las moléculas obtenidas en las diferentes etapas y de la molécula **7b** se encuentran en los Anexos 1-30.

## 7. Conclusiones

Analizando los resultados obtenidos en la primera etapa de este proyecto, se concluye que se pudo realizar la reacción de amidación entre las feniletilaminas y el cianoacetato de metilo sin ningún catalizador a temperatura ambiente, y obtener de manera eficiente y con buenos rendimientos las moléculas propuestas, que fueron usadas como precursores en las etapas posteriores de la investigación realizada.

En cuanto a lo realizado en la etapa de la reacción de Knoevenagel, se concluye que a pesar de que no se usaron diferentes aldehídos, pero sí se variaron los otros parámetros de reacción (temperatura, relaciones de reactivos y disolventes), se obtuvieron los productos esperados, -  $\alpha$ -cianocinamamidas, moléculas interesantes para su posterior uso en la reacción de Bischler-Napieralski. Cabe resaltar que queda abierta la posibilidad de estudio en cuanto al manejo de otros aldehídos para corroborar si se obtienen las  $\alpha$ -cianocinamamidas necesarias y, por ende, implementarlas en la reacción de Bischler-Napieralski para un estudio más afondo.

Finalmente, se logró estudiar en forma preliminar la reacción de Bischler-Napieralski mediante el uso de las  $\alpha$ -cianoacetamidas y  $\alpha$ -cianocinamamidas como sustratos de partida, estableciendo el protocolo más idóneo para la obtención de las nuevas 3,4-dihidroisoquinolinas, notando en gran medida que la variación de equivalentes del agente deshidratante ( $\text{POCl}_3$ ) como también el uso de temperaturas altas ocasionan bajos rendimientos, debido a su vital importancia en el mecanismo de reacción por el cual se rige la reacción de Bischler-Napieralski. Por ende, se hace necesario seguir estudiando las  $\alpha$ -cianoacetamidas y  $\alpha$ -cianocinamamidas como precursores en esta reacción para generar una librería mucho más amplia y estudiar qué tan eficientes son estos precursores hacia la reacción de Bischler-Napieralski.

### Referencias Bibliográficas

- Aguirre, J. M.; Alesso, E. N.; Ibañez, A. F.; Tombari, D. G.; Iglesias, G. Y. M. (1989). Reaction of 1,2-diarylethylamides with ethyl polyphosphate (Epp): Correlation of the Von Braun, Ritter and Bischler-Napieralski reactions. *J. Heterocycl. Chem.*, 26, 25-27.
- Anastas, P. and Eghbali, N. (2010). Green Chemistry: Principles and Practice. *Chem. Soc. Rev.*, 39, 301-312
- Awuah, E. and Capretta, A. (2010). Strategies and Synthetic Methods Directed the preparation of libraries of substituted isoquinolines. *Journal of Organic Chemistry*, 75, 5627-5634
- Bruke, Jr. T. R.; Lim, B.; Marquez, V. E.; Li, Z. H.; Bolen, J. B.; Stefanova, I. and Horak, I. D. (1993). Bicyclic compound as a ringconstrained inhibitor of protein-tyrosine kinase p56lck. *J. Med. Chem.*, 36, 425-432.
- Cagliari, S. C. y Macaño, H. R. (2018). Reactividad de aminas en la acetilación catalizada por ácidos de Lewis e influencia de solventes: Estudio teórico. *Ingeniería Investigación y Tecnología*, 239-244.
- Fadda, A. A. and Rabie, R. (2016). Cyanoacetylation of amines: recent advances in preparation methods and their synthetic uses in the formation of biologically active compounds. *Res. Chem. Intermed.*, 771-811.
- Fleming, F. F.; Yao, L.; Ravikumar, P. C.; Funk, L. and Shook, B. C. (2010). Nitrile-Containing Pharmaceuticals: Efficacious Roles of the Nitrile Pharmacophore. *J. Med. Chem.*, 53, 7902-7917.
- Fodor, G.; Gal, J. and Phillips, B. A. (1972) The Mechanism of the Bischler-Napieralski Reaction. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 11, 919-920
- Gazit, A.; Yaish, P. M.; Gilon, C. and Levitzki, A. (1989). Tyrphostins-I: Synthesis and biological activity of protein tyrosine kinase inhibitors. *J. Med. Chem.*, 32, 2344-2352.
- Grewal, A. S.; Kumar, K.; Redhu, S. and Bhardwaj, S. (2013). Microwave Assited Synthesis: A Green Chemistry Approach. *Int. Res J Pharm. App Sci*, 3, 278-285
- Khare, R., Smriti, J. P., and Rupanwar, R. (2019) The importance and applications of Knoevenagel reaction (Brief review). *Oriental Journal of Chemistry*, 35, 423-429
- Learmonth, D. A. and Freitas, A. P. (2002). Chemical Synthesis and Characterization of Conjugates of a Novel Catechol-O-methyltransferase Inhibitor. *Bioconjugate Chem.*, 13, 1112-1118.

- Li, J. J. (2005) *Name Reactions in Heterocyclic Chemistry*, Ed. John Wiley & Sons, pp. 376-385.
- Li, J. J. (2009) *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*. Springer. pp. 48-49.
- McCluskey, A.; Robinson, P. J.; Hill, T.; Scott, J. L. and Edwards, J. K. (2002). Green chemistry approaches to the Knoevenagel condensation: comparison of ethanol, water and solvent free (dry grind) approaches. *Tetrahedron Lett.*, *43*, 3117-3120.
- McMurry, J. (2008). *Química Orgánica*. Cengage Learning.
- Min, L.; Yang, W.; Weng, Y.; WeiZheng, W.; Wang, X. and Hu, Y. (2019). A Method for Bischler–Napieralski-Type Synthesis of 3,4-Dihydroisoquinolines. *Organic Letters*, *21*, 2574-2577.
- Mishra, M.; Twardy, D.; Ellstrom, C.; Wheeler, K. A.; Dembinski, R. and Török, B. (2019). Catalyst-free ambient temperatura synthesis of isoquinoline-fused benzimidazoles from 2-alkynylbenzaldehydes via alkyne hydroamination. *Green Chem.*, *21*, 99-108.
- Mohamed, T.; Hoang, T.; Jelokhani-Niaraki, M. and Rao, P. P. N. (2013) Tau-Derived-Hexapeptide <sup>306</sup>VQIVYK<sup>311</sup> Aggregation Inhibitors: Nitrocatechol Moiety as A Pharmacophore In Drug Design. *ACS Chem. Neurosci.*, *4*, 1559-1570.
- Nagalakshmi, K.; Diwakar, B. S.; Govindh, B.; Gopal Reddy, P.; Venu, R.; Bhargavi, I.; Prassana Devi, T. J.; Murthy, Y. L. N. and Siddaiah V. (2017). A simple and straightforward synthesis of cinnamic acids and ylidene malonitriles via Knoevenagel condensation employing DABCO as catalyst. *Asian Journal of Chemistry*, *29*, 1561-1564.
- Otaibi, A. A.; Gordon, C. P.; Gilbert, J.; Sakoffb, J. A. and McCluskey, A. (2014). The influence of ionic liquids on the Knoevenagel condensation of 1*H*-pyrrole-2-carbaldehyde with phenyl acetonitrile – cytotoxic 3-substituted-(1*H*-pyrrol-2-yl)acrylonitriles. *RSC Adv.*, *4*, 19806-19813.
- Pájaro Castro, N. P., and Olivero Verbel, J. T. (2011). Química verde: Un nuevo reto. *Ciencia E Ingeniería Neogranadina*, *21*, 169-182.
- Panja, S. K.; Dwivedi, N. and Saha, S. (2015). First report of the application of simple molecular complexes as organo-catalysts for Knoevenagel condensation. *RSC Adv.*, *5*, 65526-65531.
- Poradosu, E.; Gazit, A.; Reuveni, H. and Levitzki, A. (1999).  $\alpha$ -Cyanocinnamide derivatives: A new family of nonpeptide, non-sulfhydryl inhibitors of Ras farnesylation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, *7*, 1727-1736.

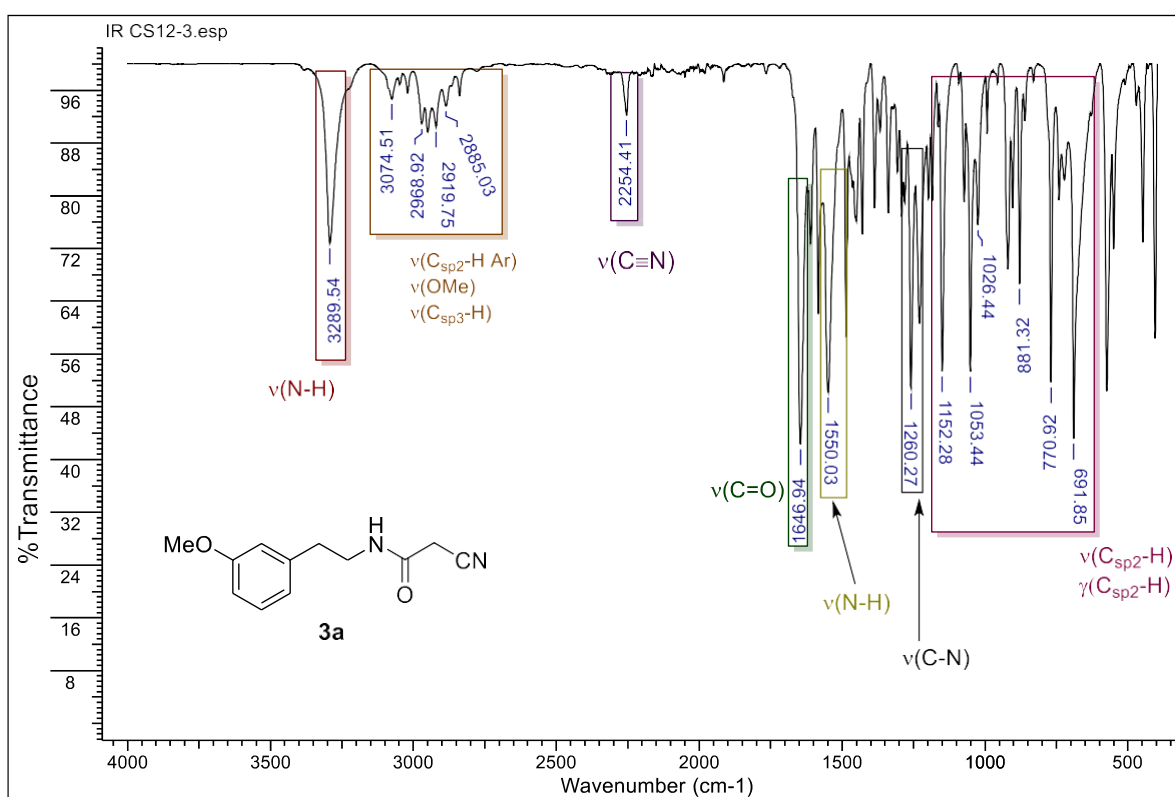
- Puerto Galvis, C. E. and Kouznetsov, V. V. (2019). Synthesis of zanthoxylamide protoalkaloids and their in silico ADME-Tox screening and in vivo toxicity assessment in zebrafish embryos. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 127, 291-299.
- Puerto Galvis, C. E.; Kouznetsov, V. V. and Macias, M. A. (2019). Unexpected PF<sub>6</sub> anion metathesis during the Bischler-Napieralski reaction: Synthesis of 3,4-dihydroisoquinoline hexafluorophosphates and their tetrahydroisoquinoline related alkaloids. *Synthesis*, 51, 1949-1960.
- Rena, Z.; Cao, W. and Tonga, W. (2002). The Knoevenagel Condensation Reaction of Aromatic Aldehydes with Malononitrile by Grinding in the Absence of Solvents and Catalysts. *Synth. Commun.*, 32, 3475-3479
- Schrittwieser, J. H. and Resch, V. (2013). The role of biocatalysis in the asymmetric synthesis of alkaloids. *RSC Adv.*, 3, 17602-17632
- Shankar, R.; More, S. S.; Madhubabu, M. V.; Vembu, N. and Kumar, U. K. S. (2012). Synthesis of Isoquinoline Alkaloids via Oxidative Amidation–Bischler–Napieralski Reaction. *Synlett.*, 23, 1013-1020.
- Tamiz, A. P.; Whittemore, E. R.; Schelkun, R. M.; Yuen, P. W.; Woodward, R. M.; Cai, S. X.; Weber, E. and Keana, J. F. (1998). *N*-(2-(4-hydroxyphenyl)ethyl)-4-chlorocinnamide: A novel antagonist at the 1A/2B NMDA receptor subtype. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 8, 199-200.
- von Kleist, L.; Michaelis, S.; Bartho, K.; Graebner, O.; Schlieff, M.; Dreger, M.; Schrey, A. K.; Sefkow, M.; Kroll, F.; Koester, H. and Luo, Y. (2016). Identification of Potential Off-target Toxicity Liabilities of Catechol-O-methyltransferase Inhibitors by Differential Competition Capture Compound Mass Spectrometry. *J. Med. Chem.*, 59, 4664-4675
- Wade Jr., L. G. (1987) *Organic Chemistry*. Prentice-Hall.
- Zhou, W.; Li, H. B.; Xia, C. N.; Zhenq, X. M. and Hu, W. X. (2009). The synthesis and biological evaluation of some caffeic acid amide derivatives: *E*-2-cyano-(3-substituted phenyl) acrylamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19, 1861-1865

## Apéndices

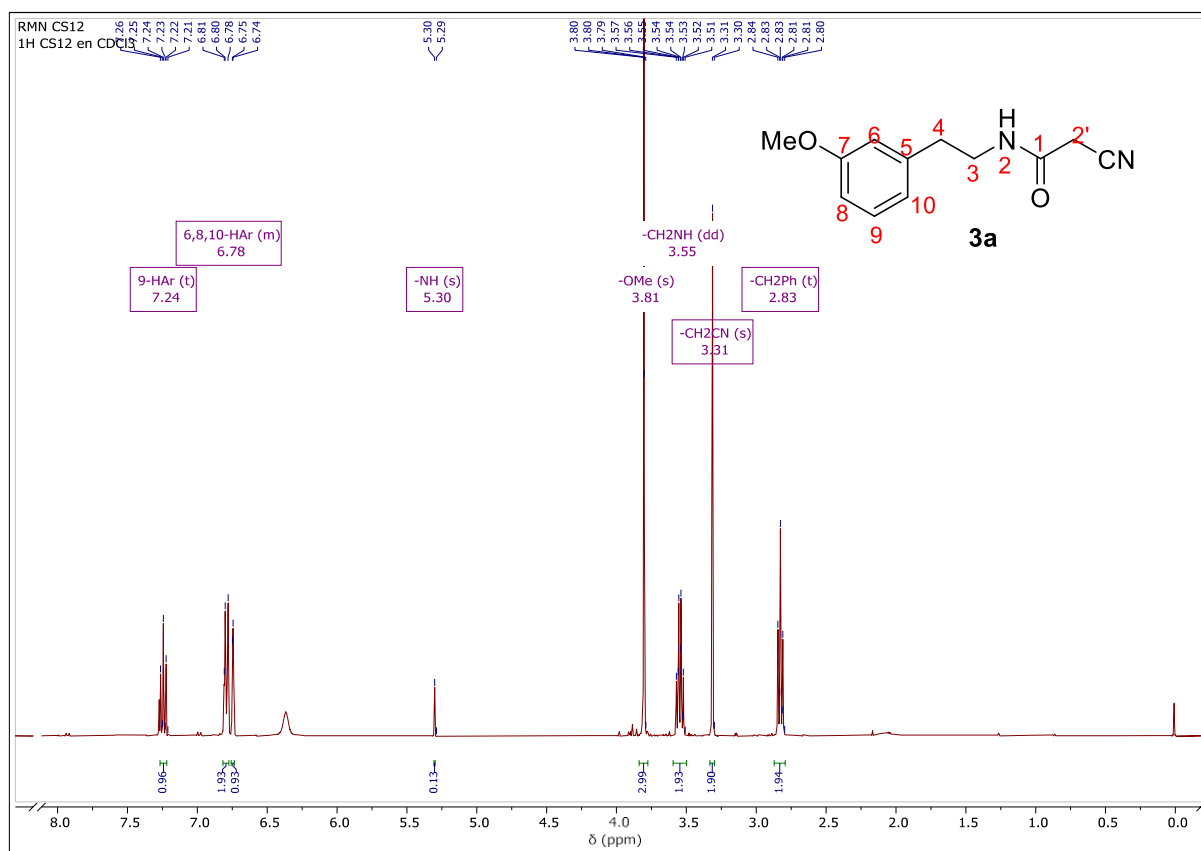
A continuación, a manera de apéndices se presentarán los análisis de espectroscopia infrarroja (IR) y los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de cada una de las moléculas obtenidas en las diferentes etapas de síntesis.

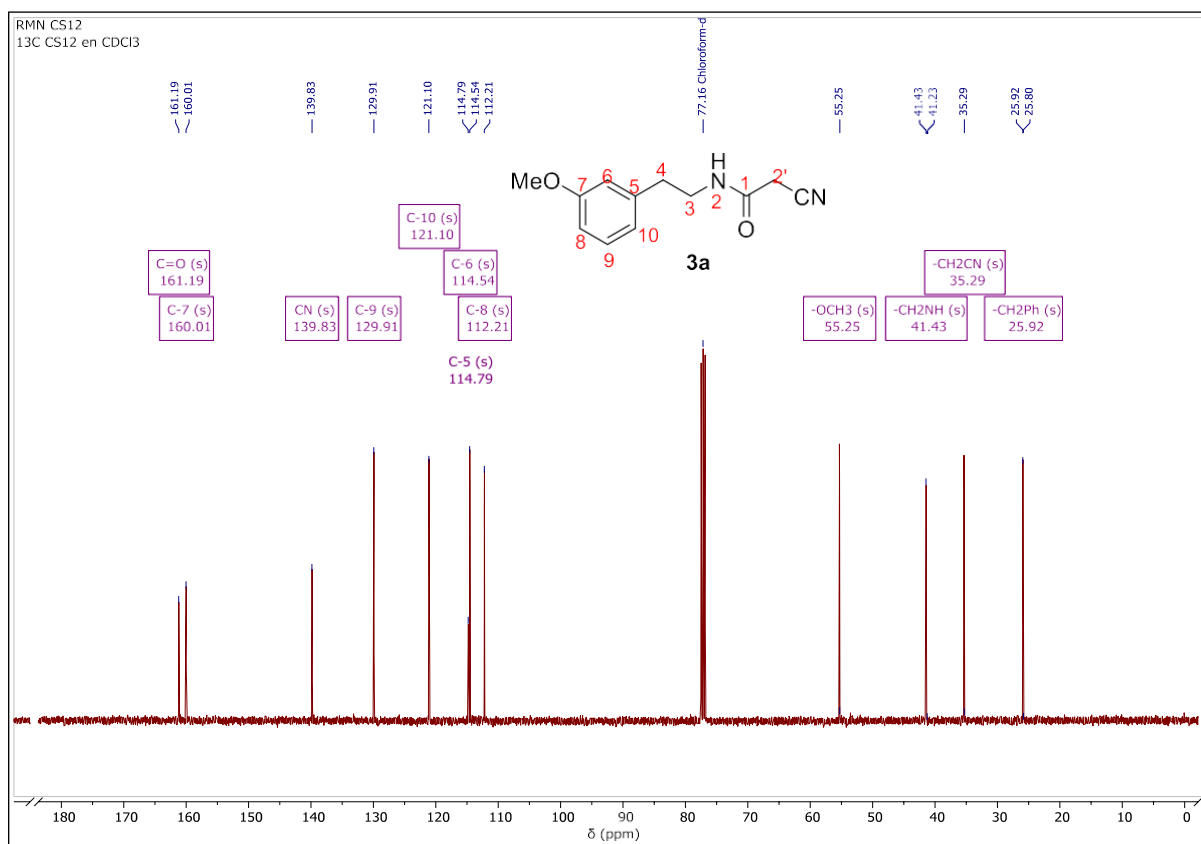
### Apéndice 1.

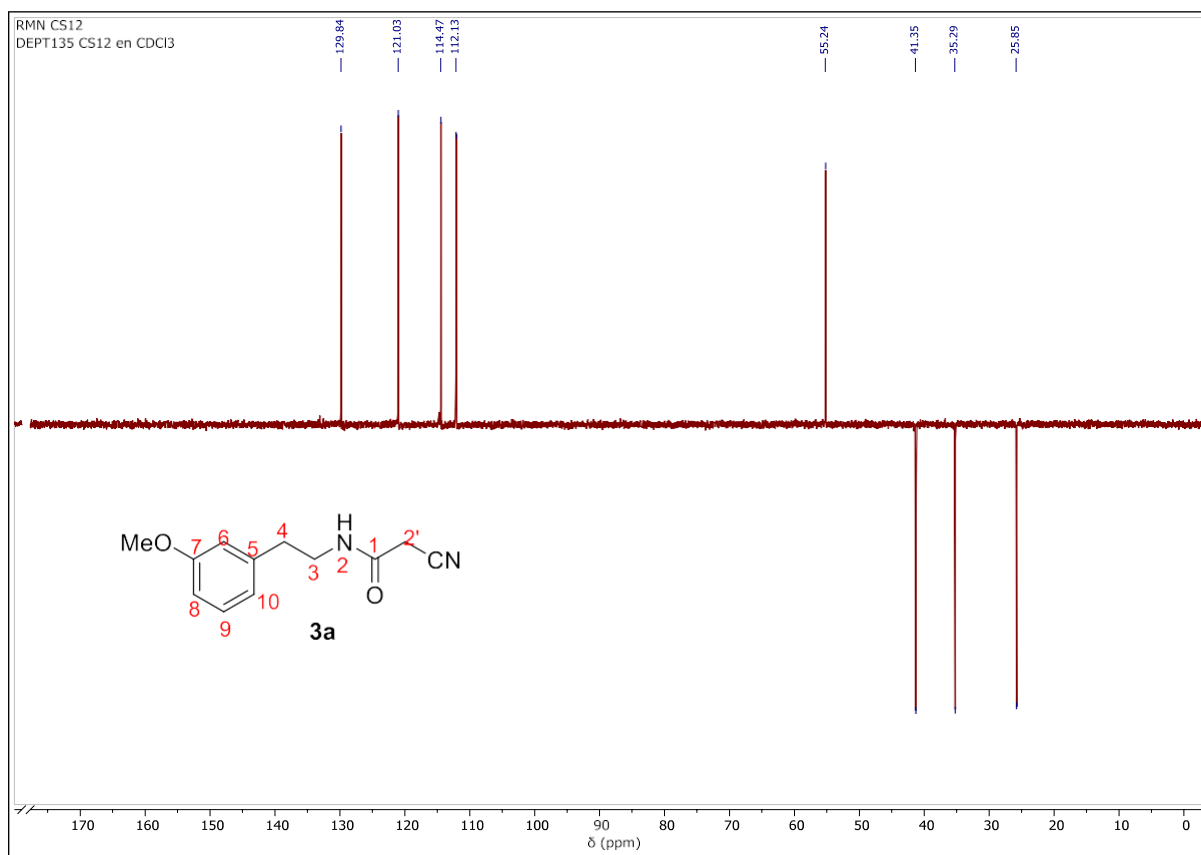
Espectro infrarrojo del 2-ciano-*N*-(3-metoxifeniletíl) acetamida **3a**.



## Apéndice 2.

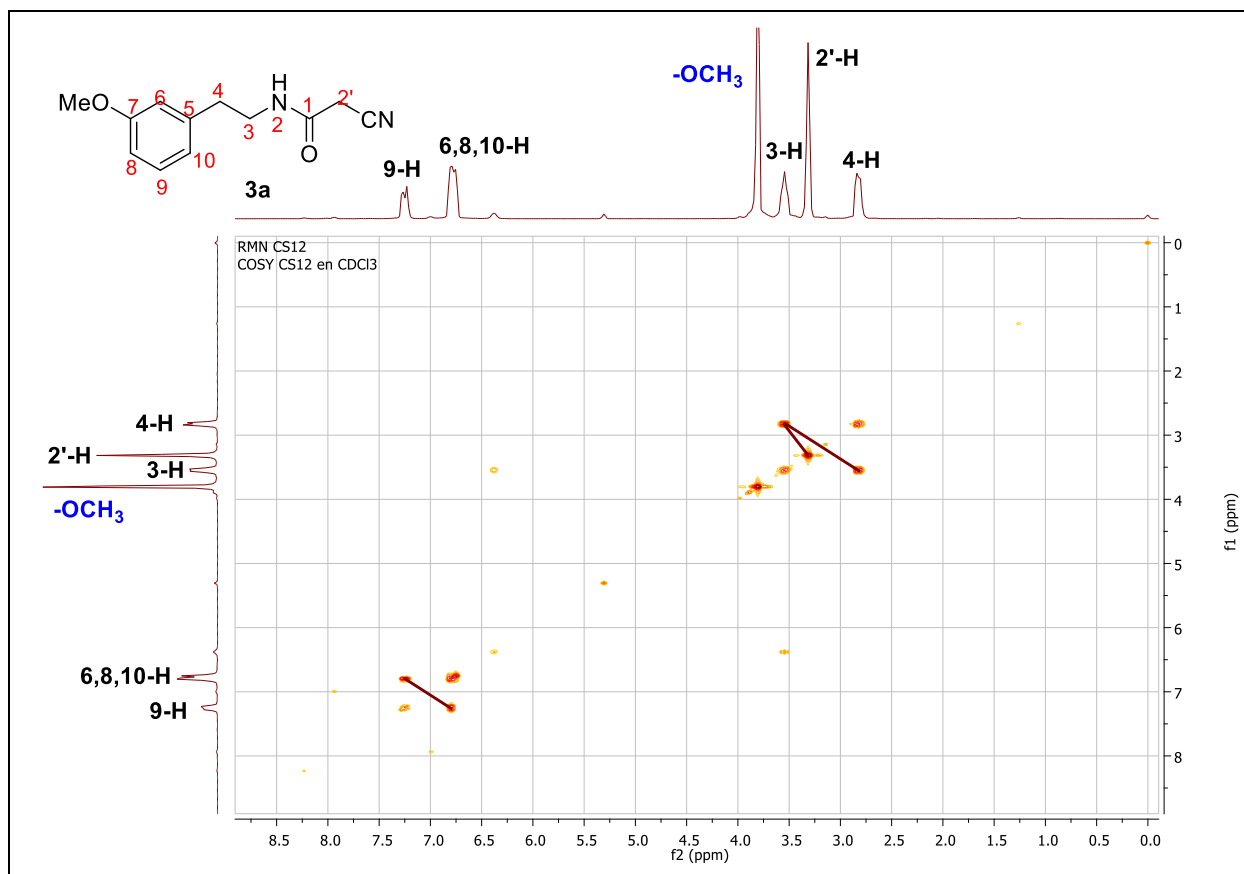
Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3-metoxifeniletíl) acetamida **3a**.

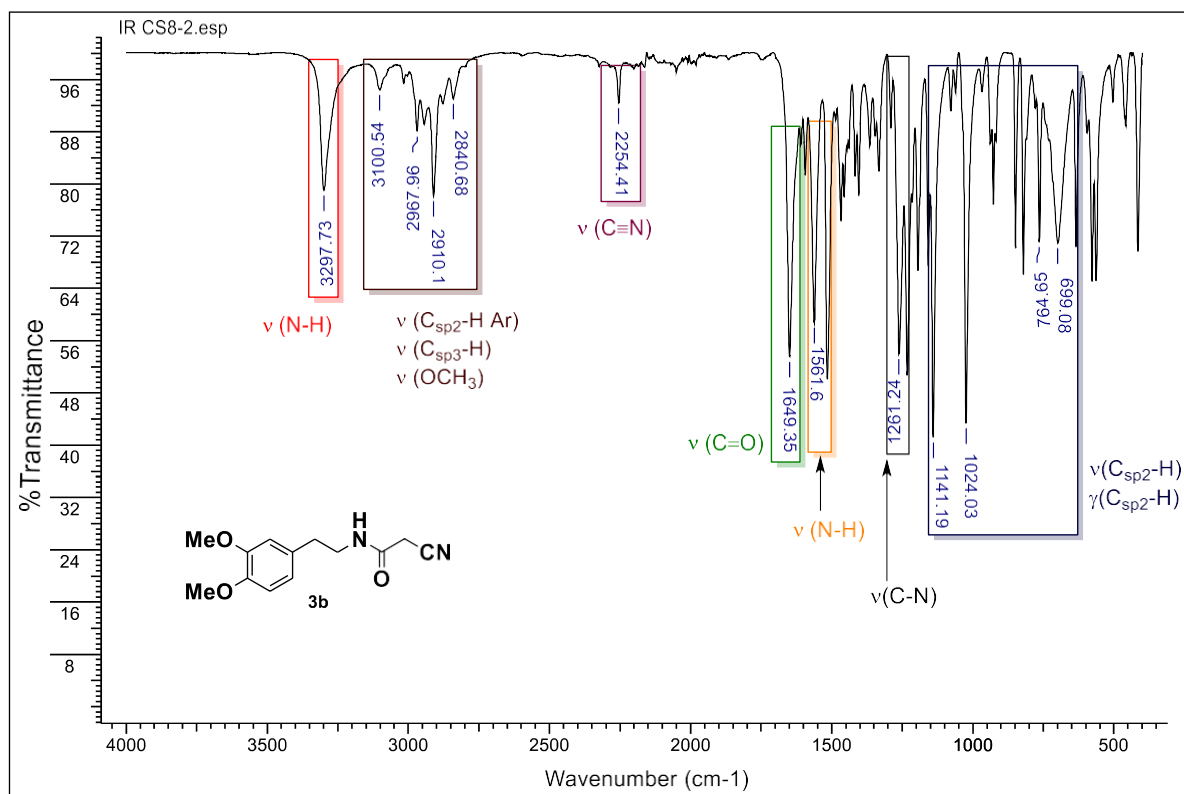
**Apéndice 3.***Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3-metoxifenilet) acetamida **3a**.*

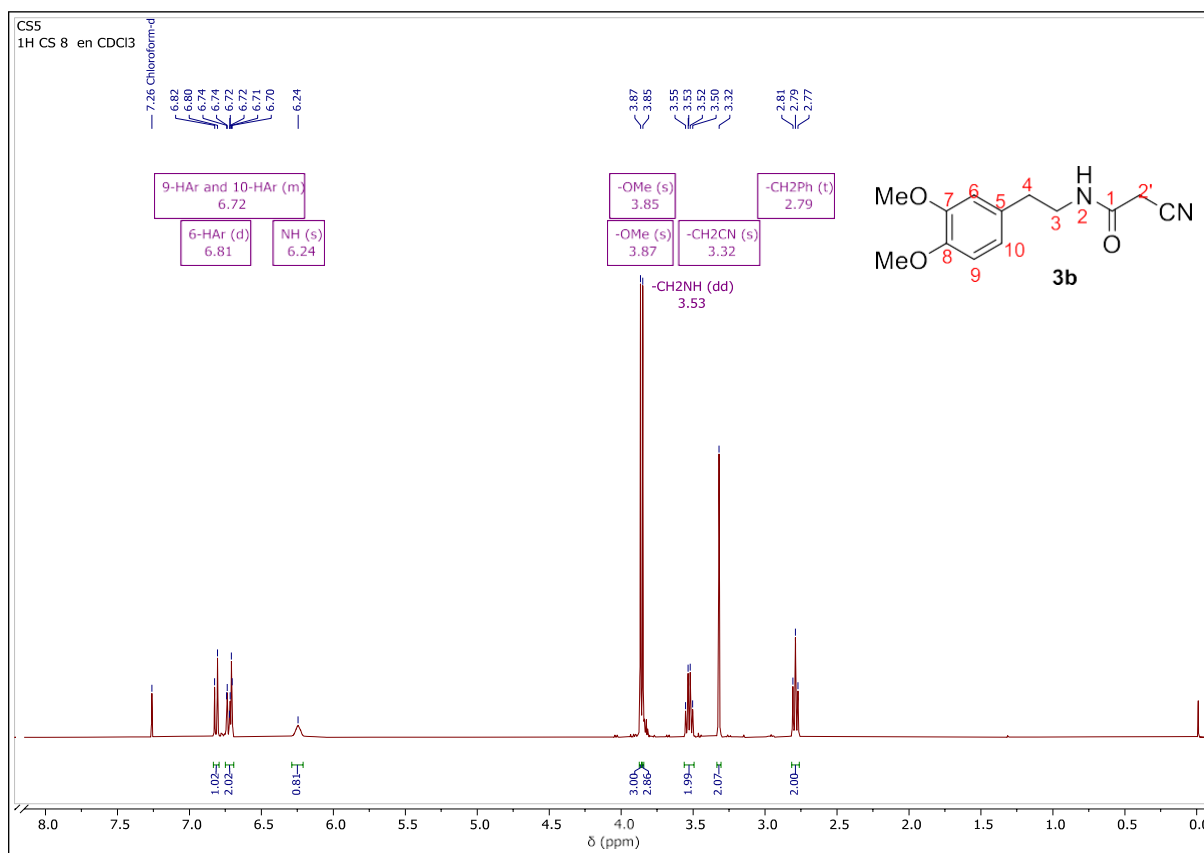
**Apéndice 4.***Espectro DEPT-135 de la 2-ciano-N-(3-metoxifeniletíl) acetamida **3a**.*

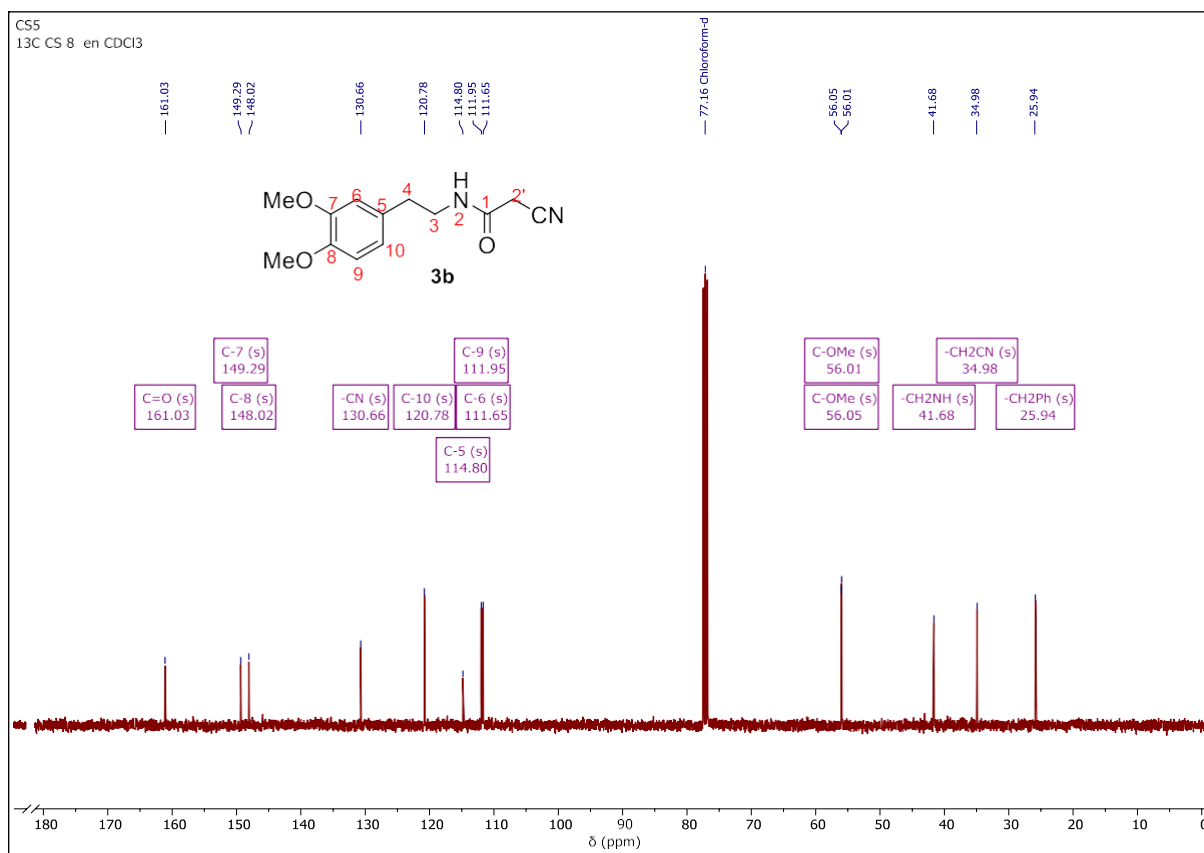
**Apéndice 5.**

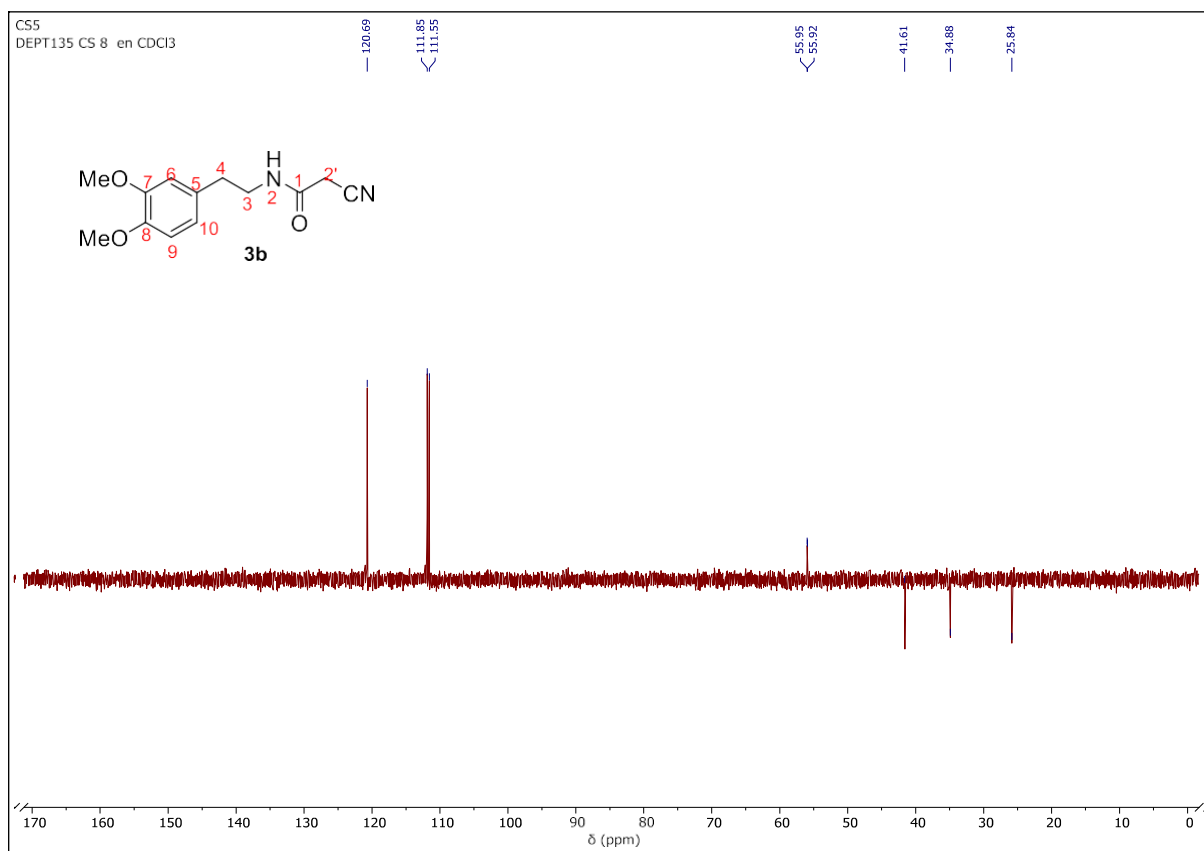
*Espectro COSY de la 2-ciano-N-(3-metoxifeniletíl) acetamida **3a**.*



**Apéndice 6.***Espectro infrarrojo del 2-ciano-N-(3,4-dimetoxifenilet) acetamida **3b**.*

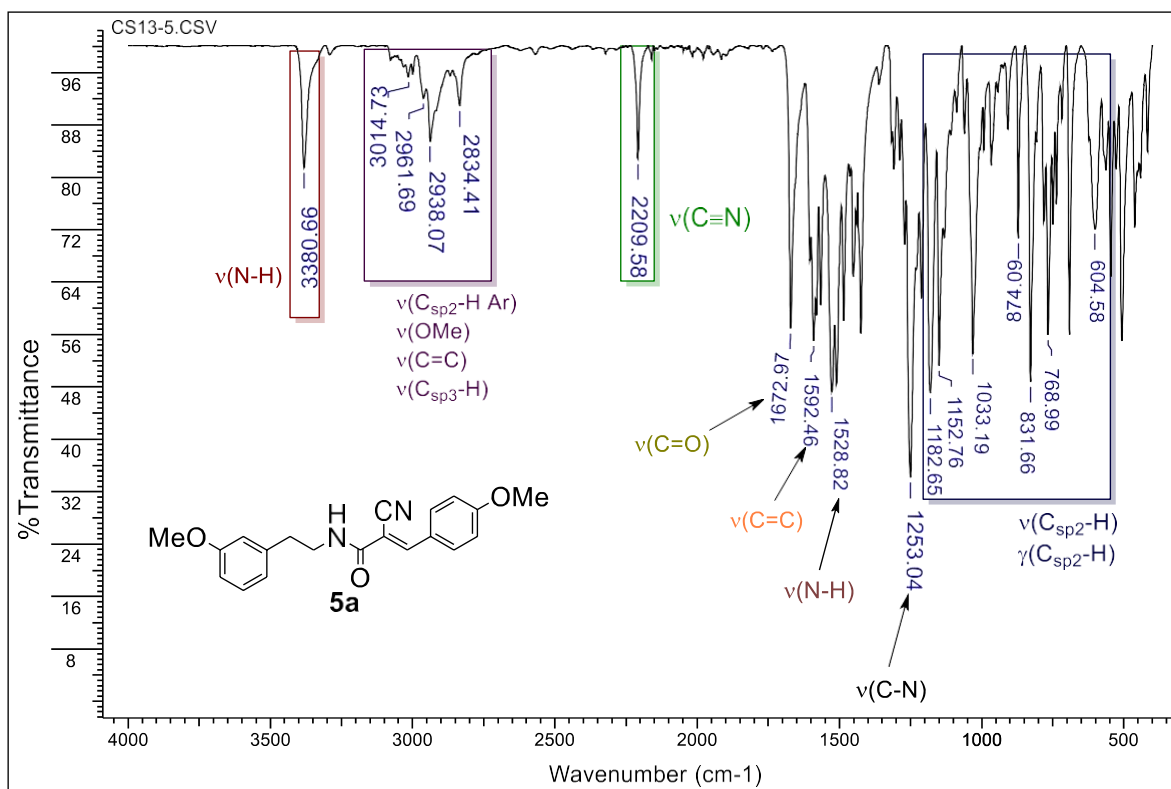
**Apéndice 7.***Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3,4-dimetoxifenilet) acetamida **3b**.*

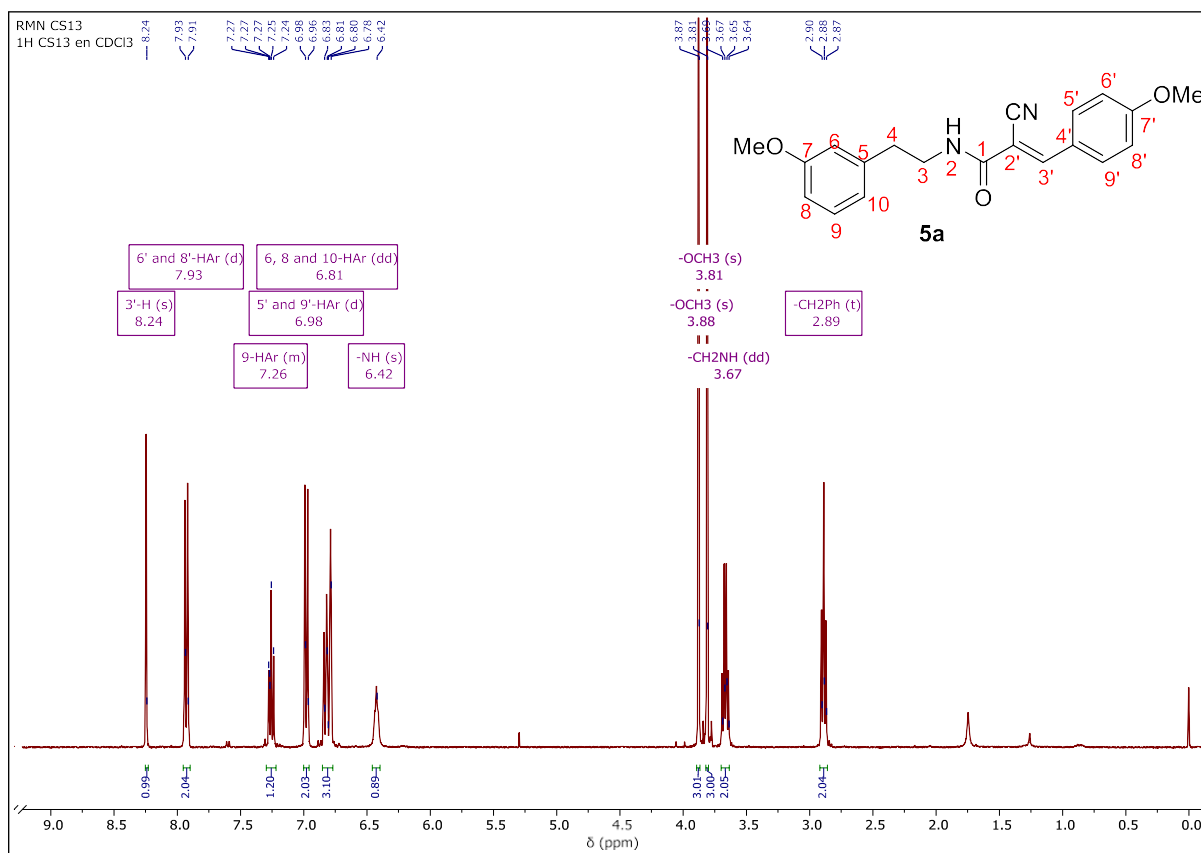
**Apéndice 8.***Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida **3b**.*

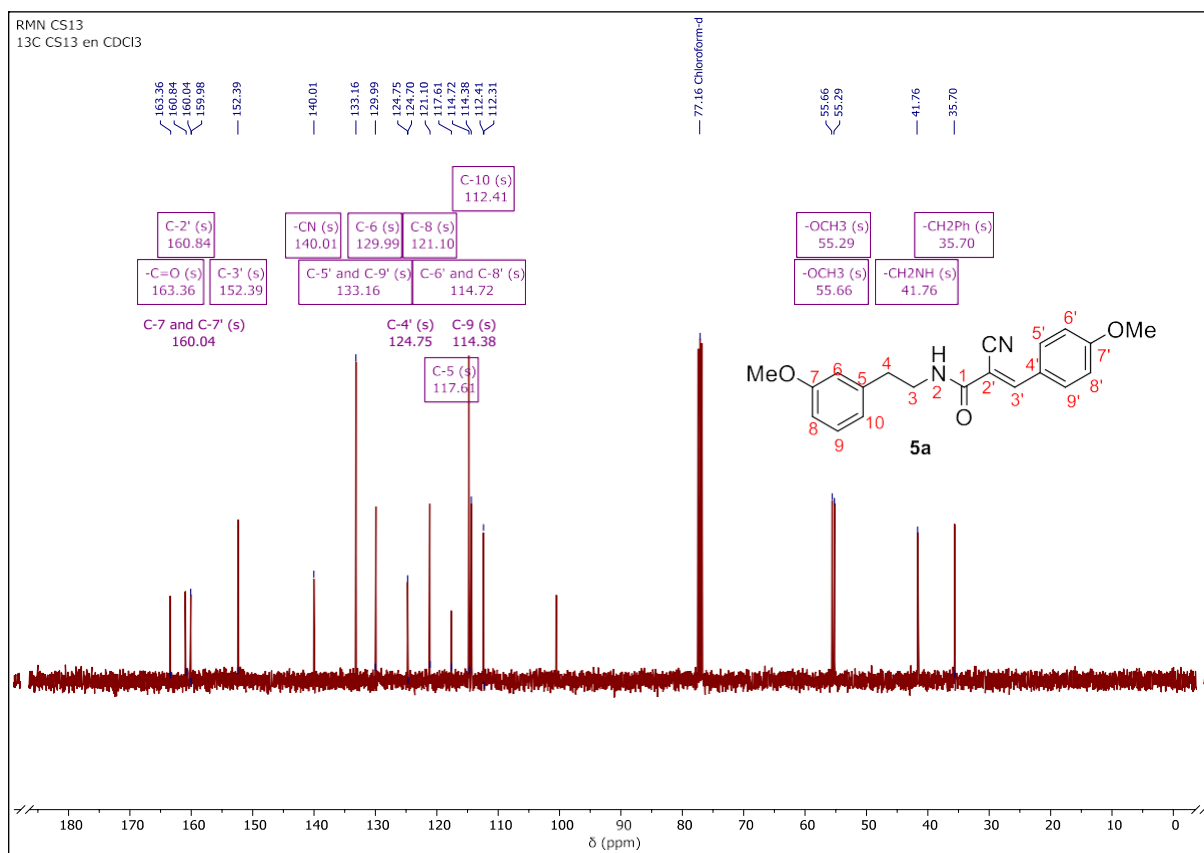
**Apéndice 9.***Espectro DEPT-135 de la 2-ciano-N-(3,4-dimetoxifeniletíl) acetamida **3b**.*

**Apéndice 10.**

*Espectro infrarrojo de la 2-ciano-N-(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5a**.*

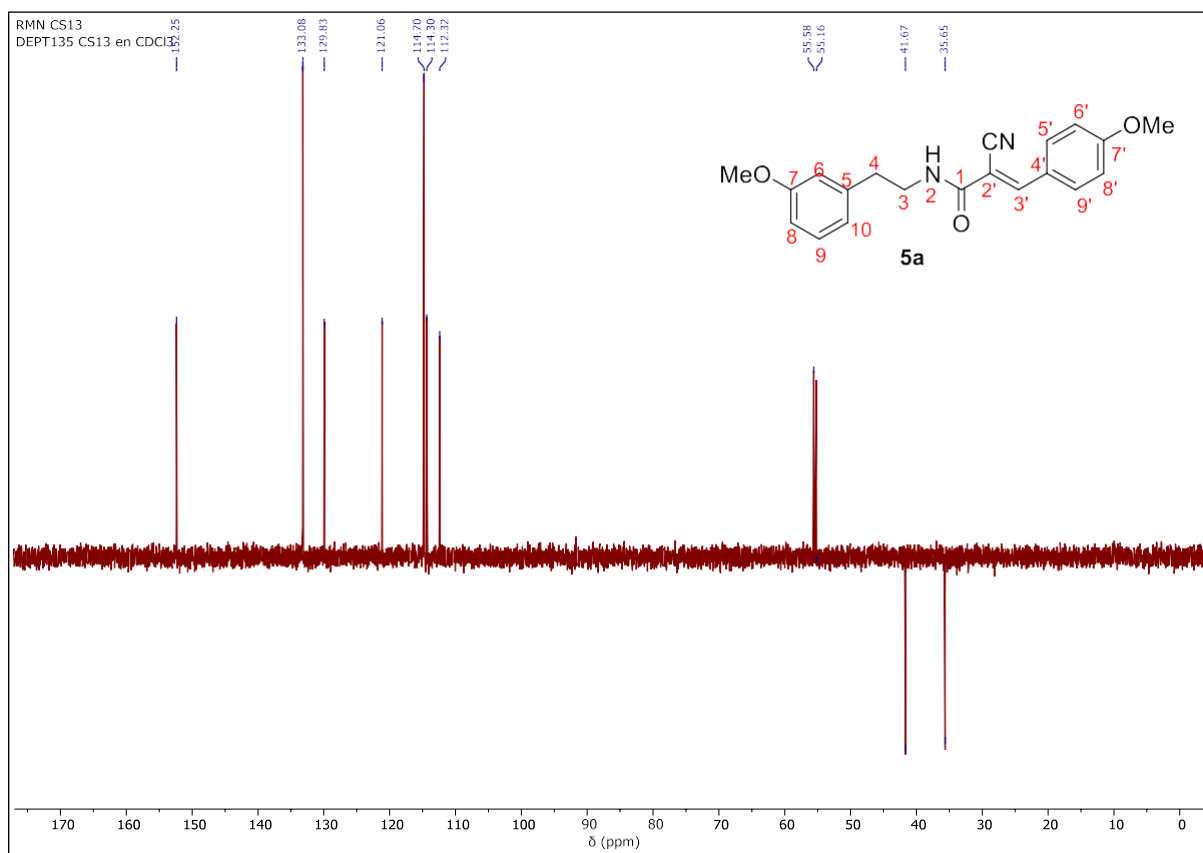


**Apéndice 11.**Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3-metoxifenilet)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5a**.

**Apéndice 12.**Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5a**.

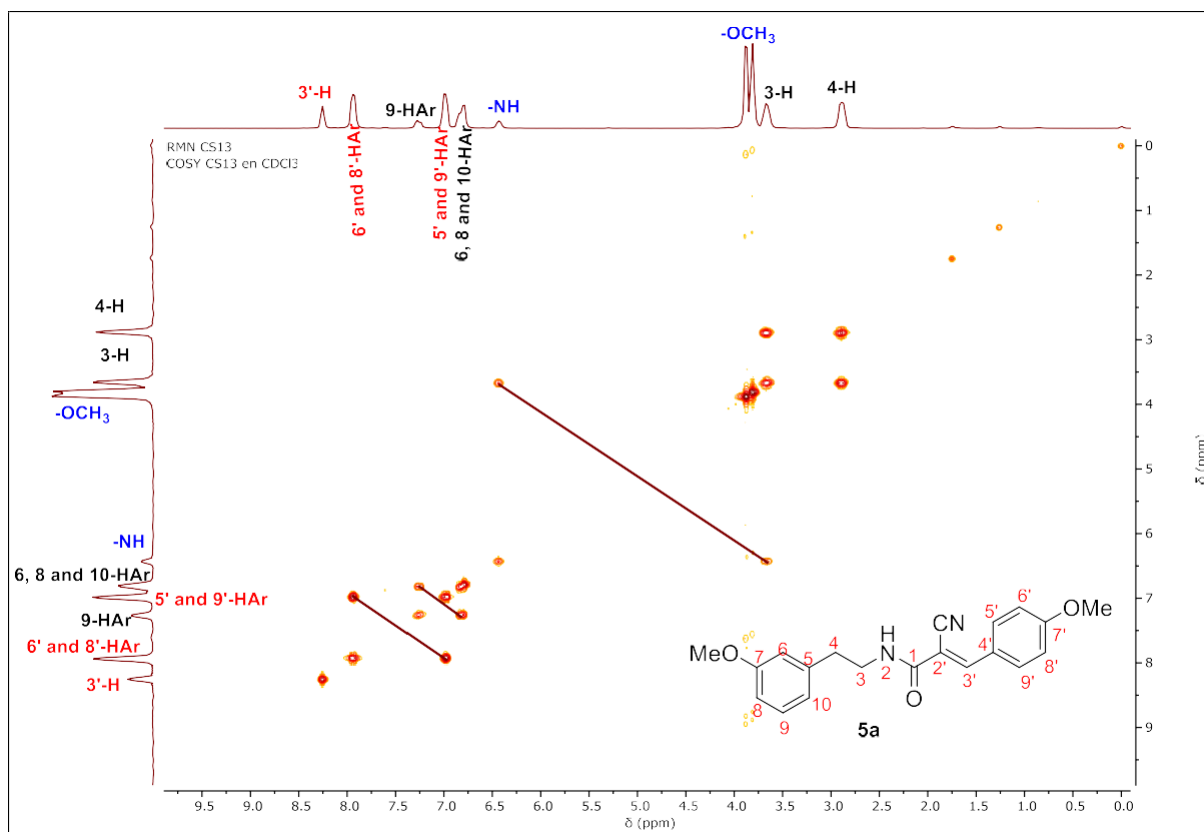
**Apéndice 13.**

Espectro DEPT-135 RMN de la 2-ciano-N-(3-metoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5a**.



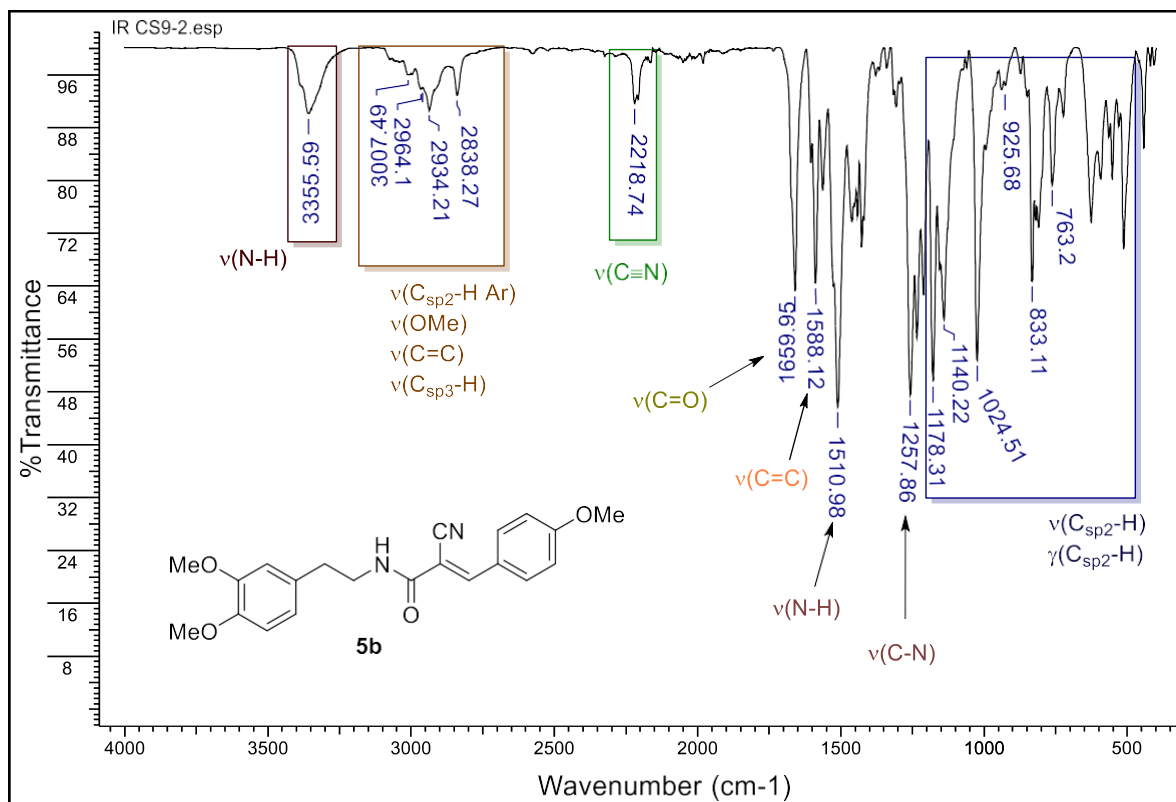
**Apéndice 14.**

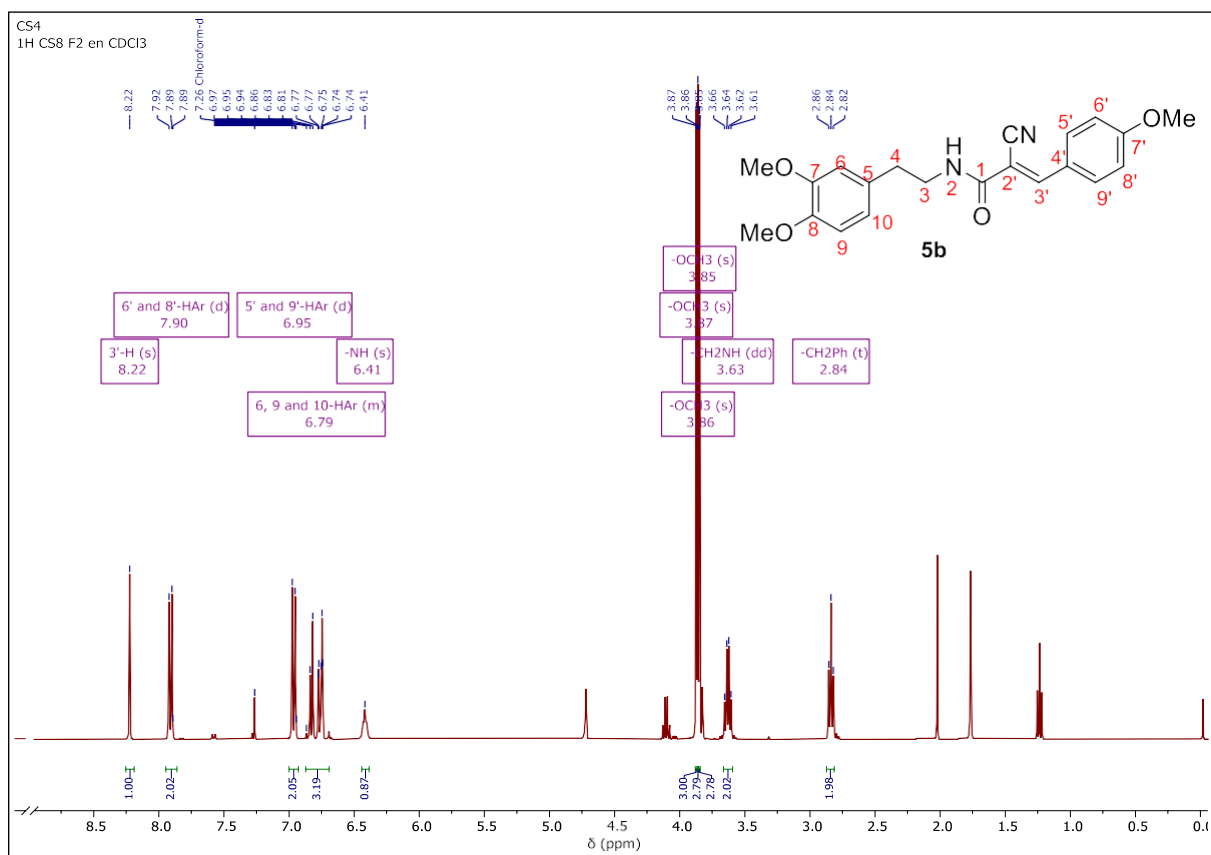
Espectro COSY de la 2-ciano-*N*-(3-metoxifenilet)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5a**.

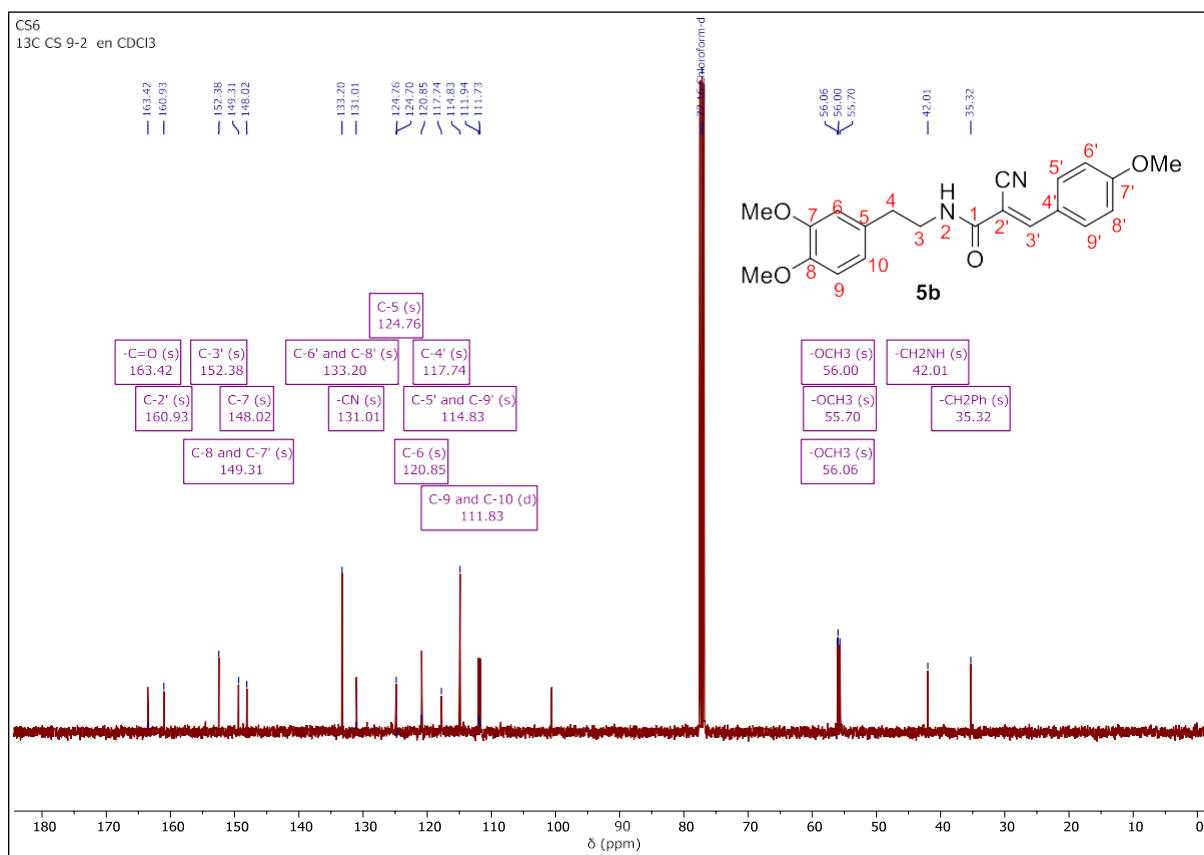


**Apéndice 15.**

Espectro infrarrojo de la 2-ciano-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5b**.

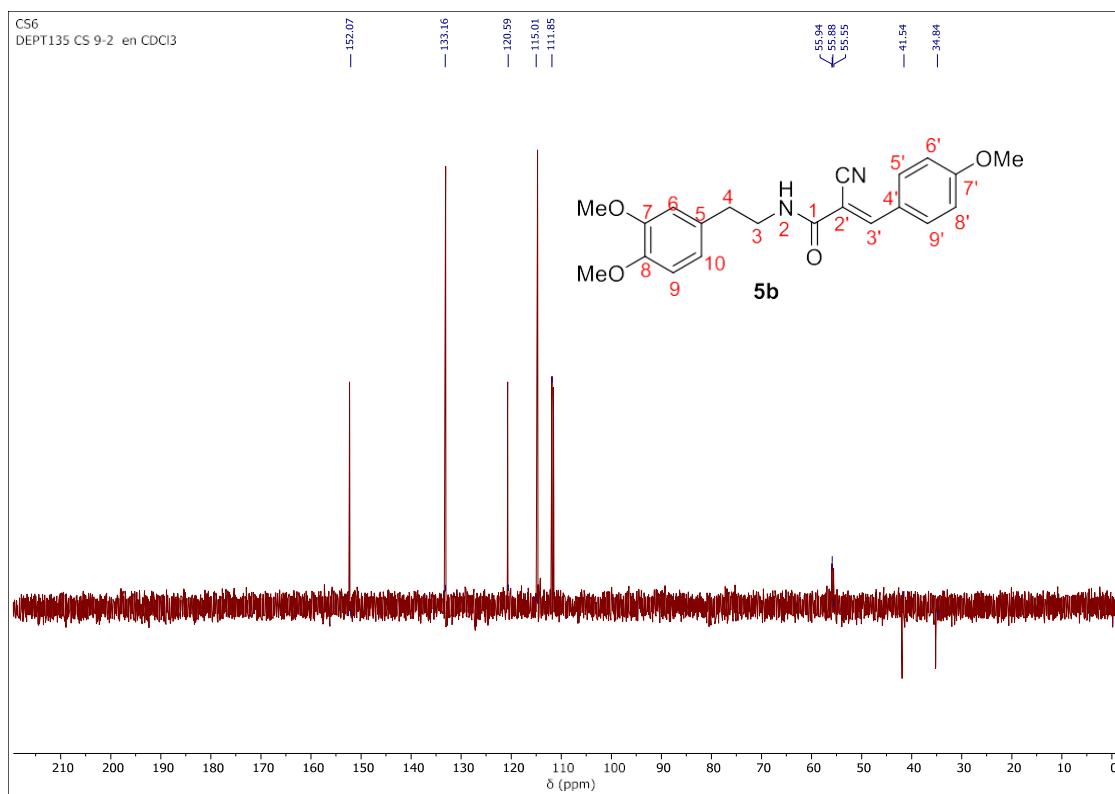


**Apéndice 16.**Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3,4-dimetoxifenilet)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5b**.

**Apéndice 17.**Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de la 2-ciano-*N*-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5b**.

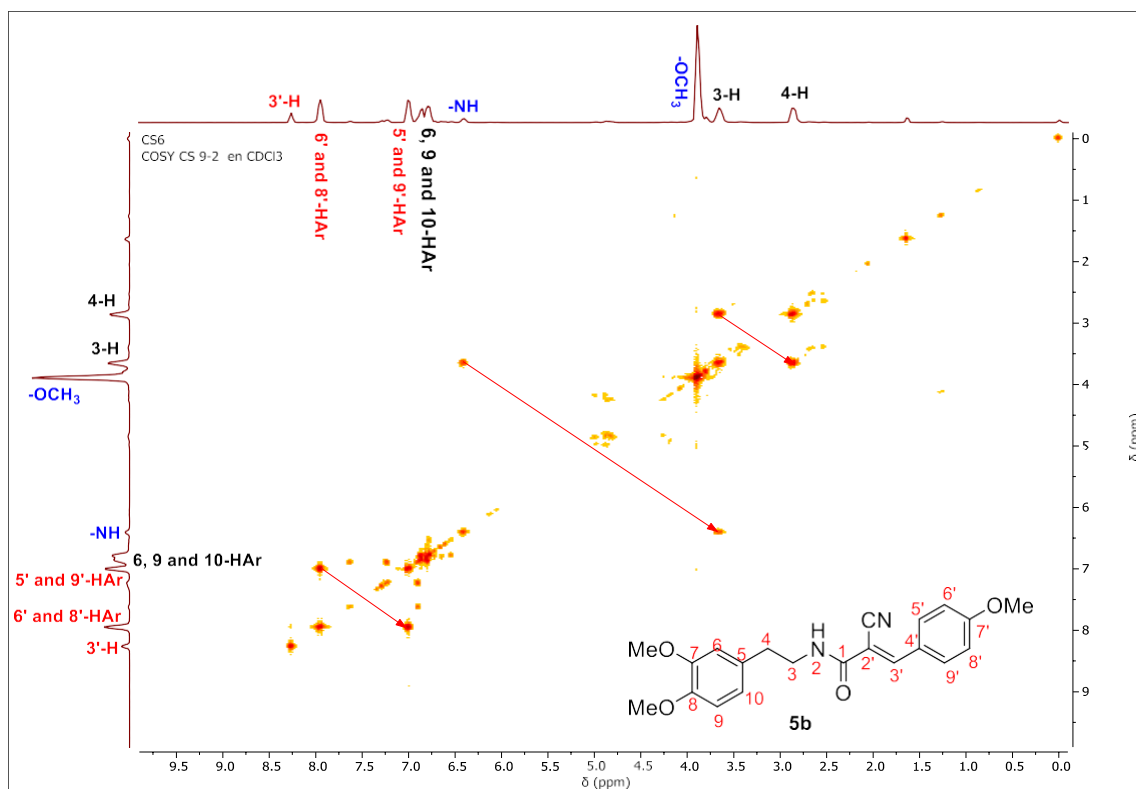
**Apéndice 18.**

*Espectro DEPT-135 de la 2-ciano-N-(3,4-dimetoxifeniletíl)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5b**.*



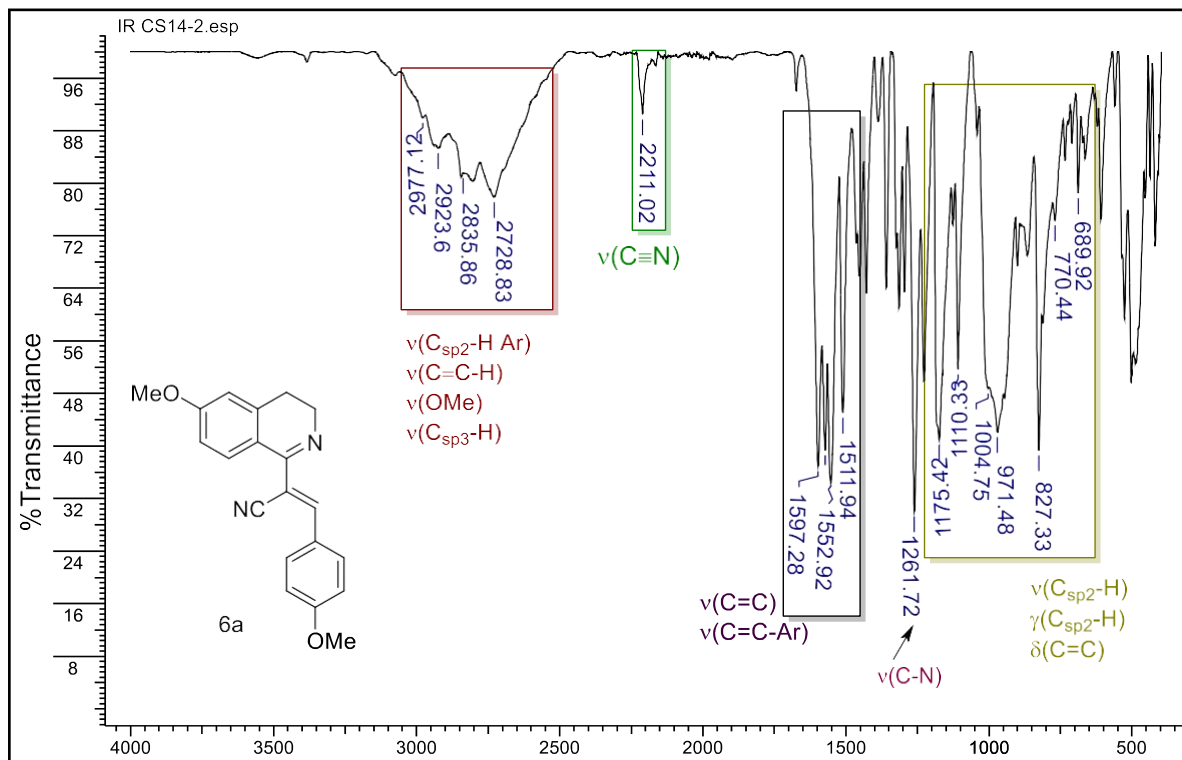
**Apéndice 19.**

*Espectro COSY de la 2-ciano-N-(3,4-dimetoxifeniletil)-3-(4-metoxifenil) acrilamida **5b**.*



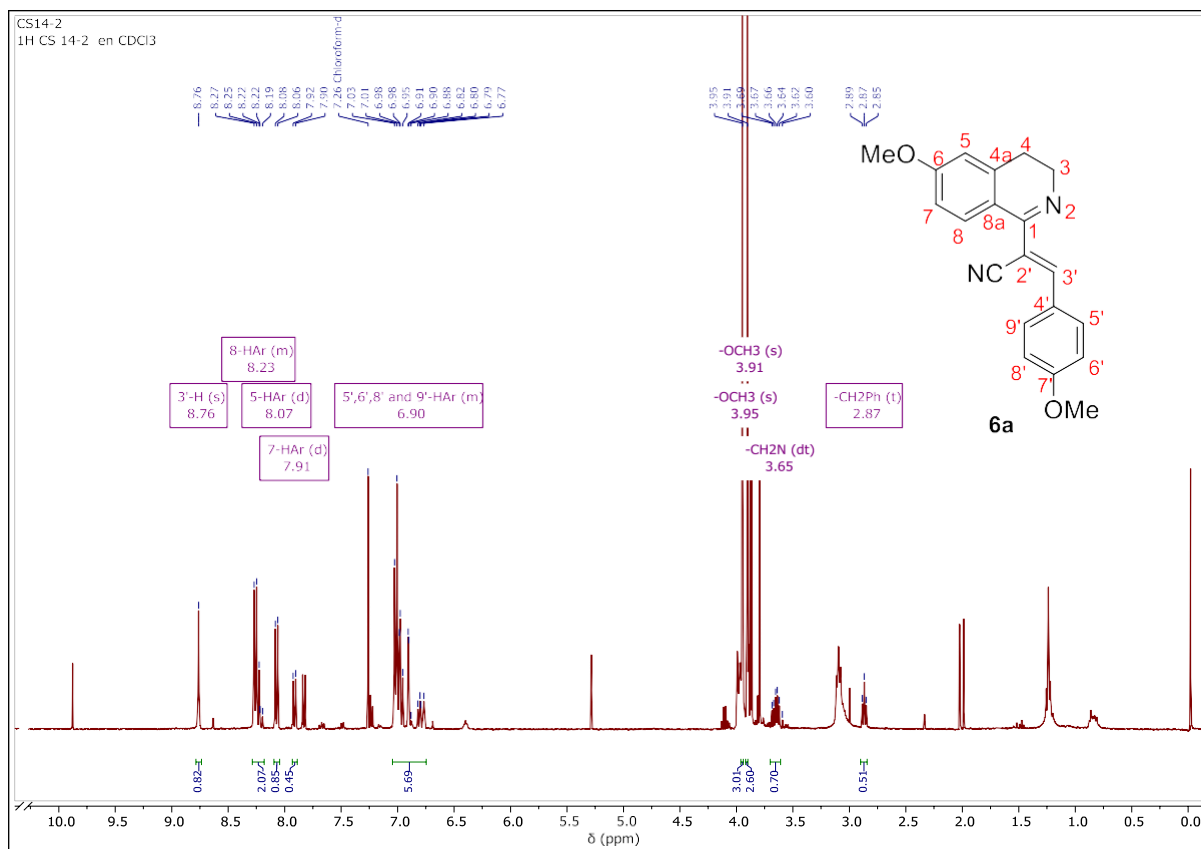
**Apéndice 20.**

*Espectro infrarrojo de la 2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo **6a**.*



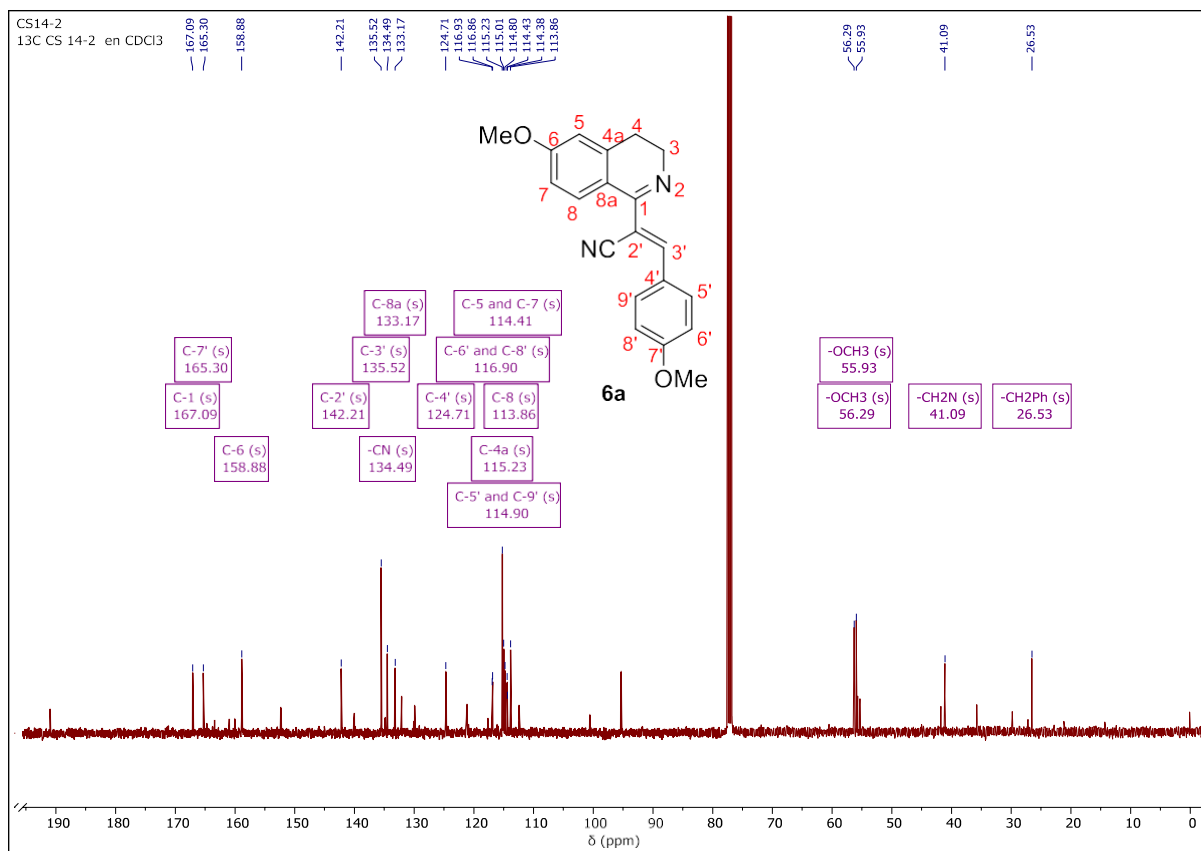
**Apéndice 21.**

Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-(6-metoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo **6a**.



**Apéndice 22.**

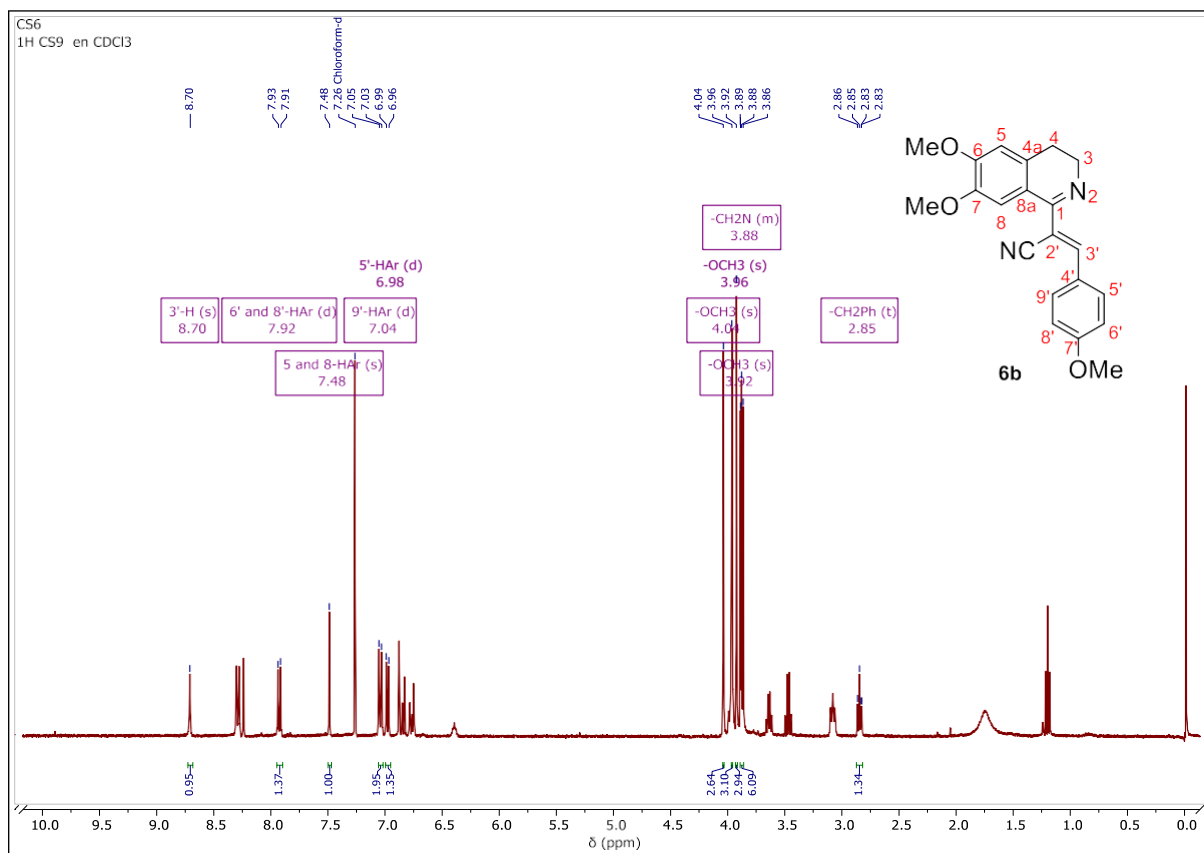
Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de la 2-(6-metoxi-3,4-dihidroisouquinolin-1il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo **6a**.





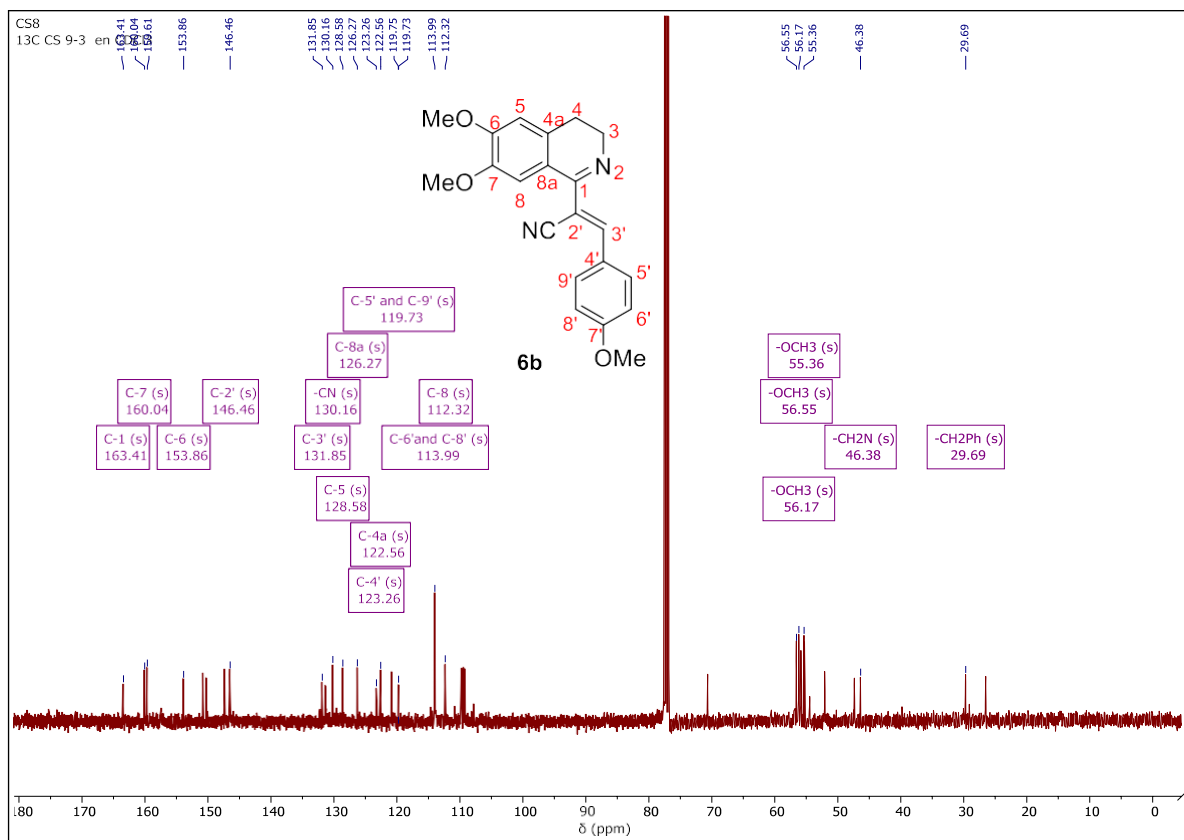
**Apéndice 24.**

Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo **6b**.



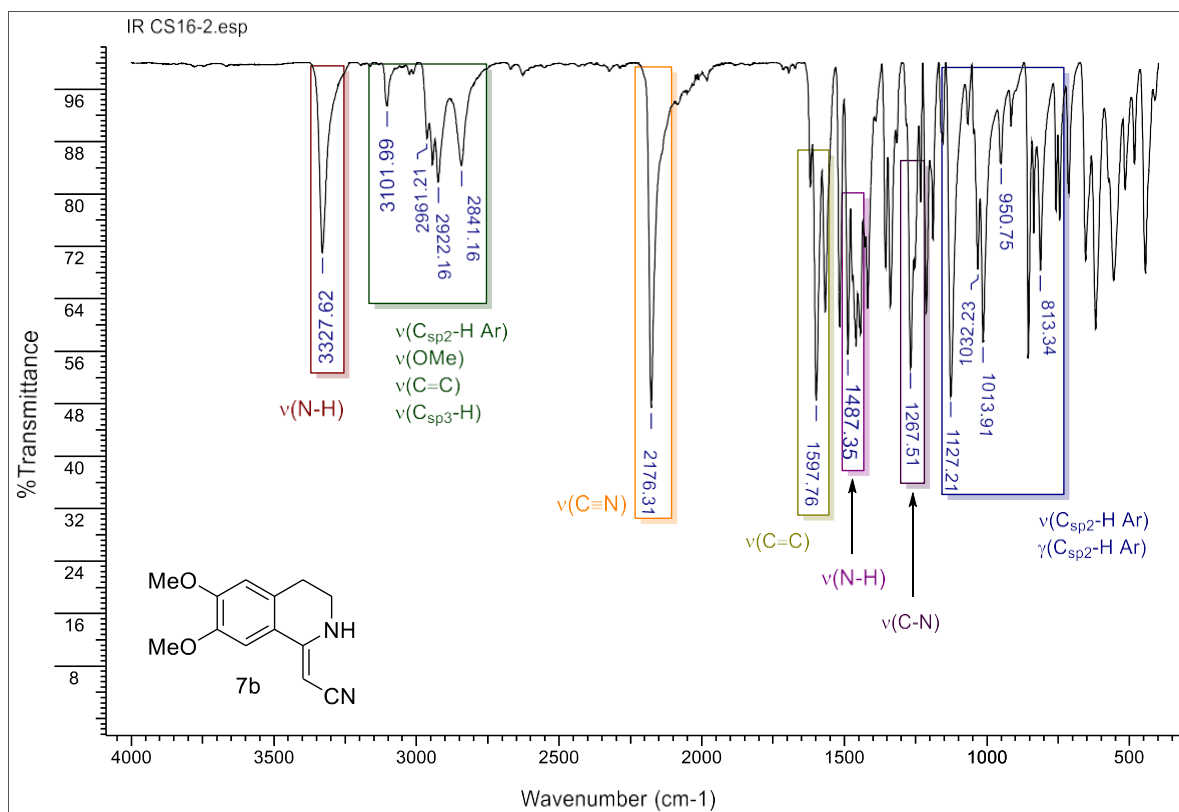
**Apéndice 25.**

Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de la 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-3-(4-metoxifenil) acrilonitrilo **6b**.



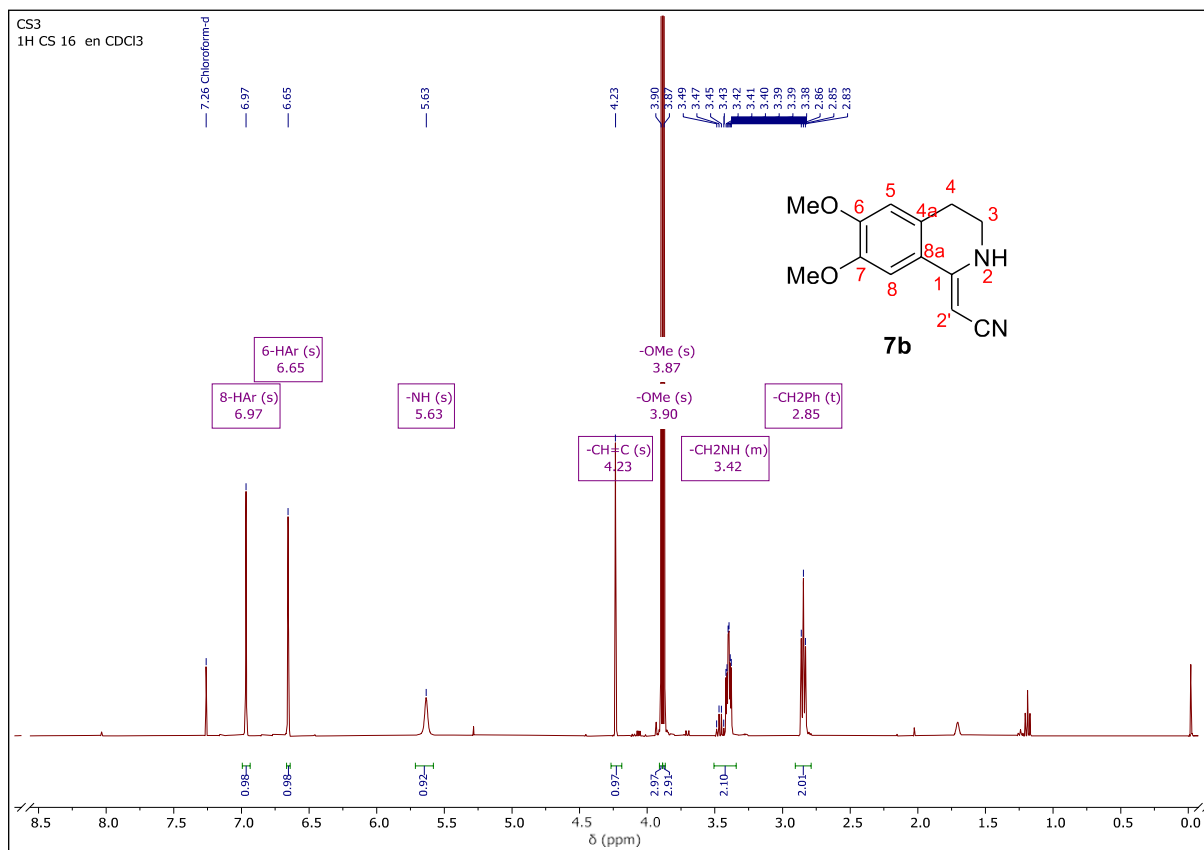
**Apéndice 26.**

Espectro infrarrojo de la 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden) acetonitrilo **7b**.



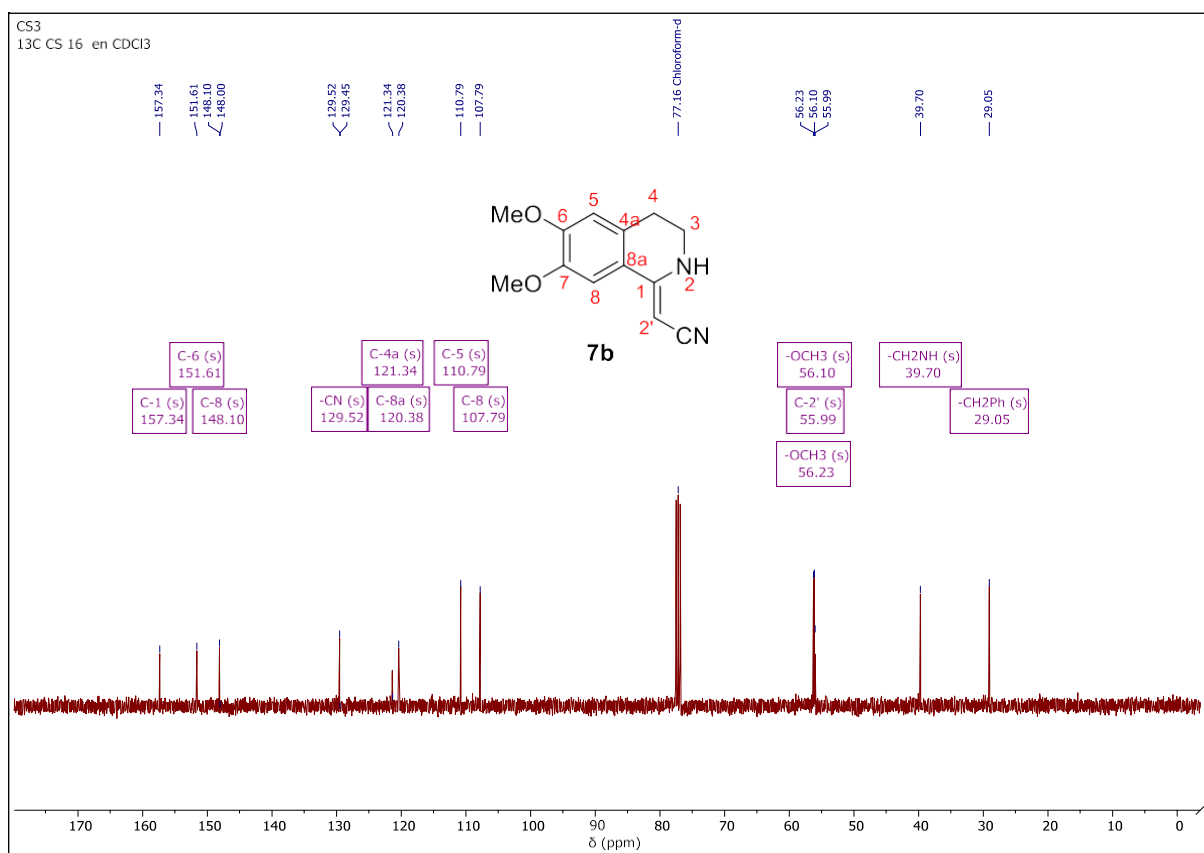
**Apéndice 27.**

Espectro  $^1\text{H}$  RMN de la 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden) acetonitrilo **7b**.



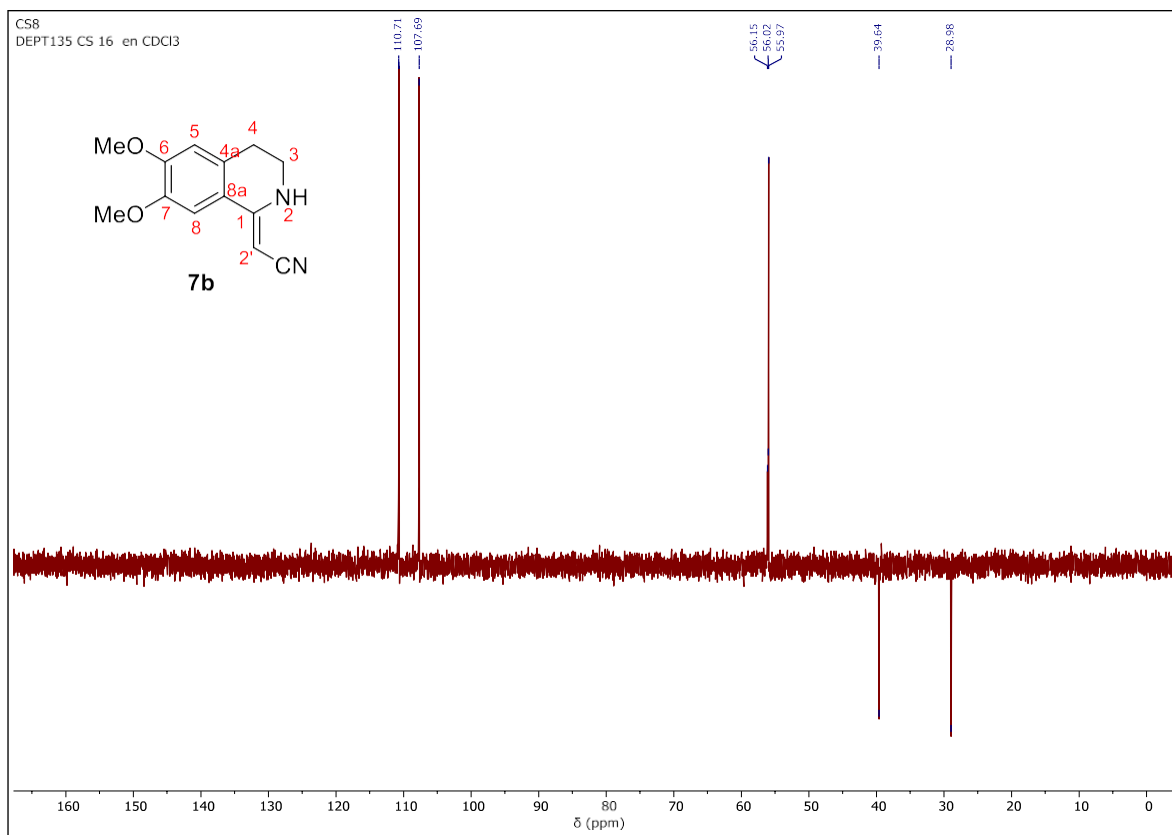
**Apéndice 28.**

Espectro  $^{13}\text{C}$  RMN de la 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisquinolin-1(2H)-iliden) acetonitrilo **7b**.



**Apéndice 29.**

*Espectro DEPT-135 de la 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden) acetonitrilo **7b**.*



**Apéndice 30.**

*Espectro COSY de la 2-(6,7-dimetoxi-3,4-dihidroisoquinolin-1(2H)-iliden) acetonitrilo **7b**.*

