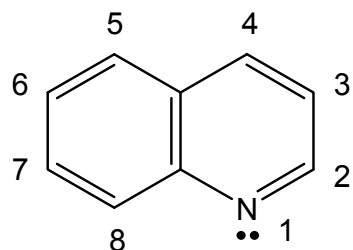
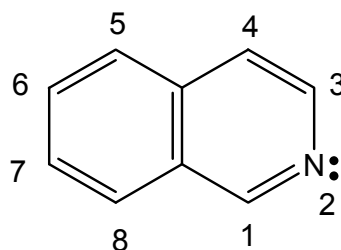


Quinolinas e Isoquinolinas.

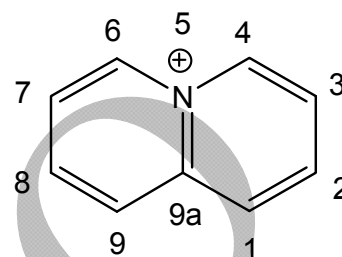
Los heterociclos más importantes en los que un anillo de benceno y uno de piridina se hallan fusionados son la quinolina e isoquinolina, aunque existen algunos derivados del catión quinazolinio.



Quinolina

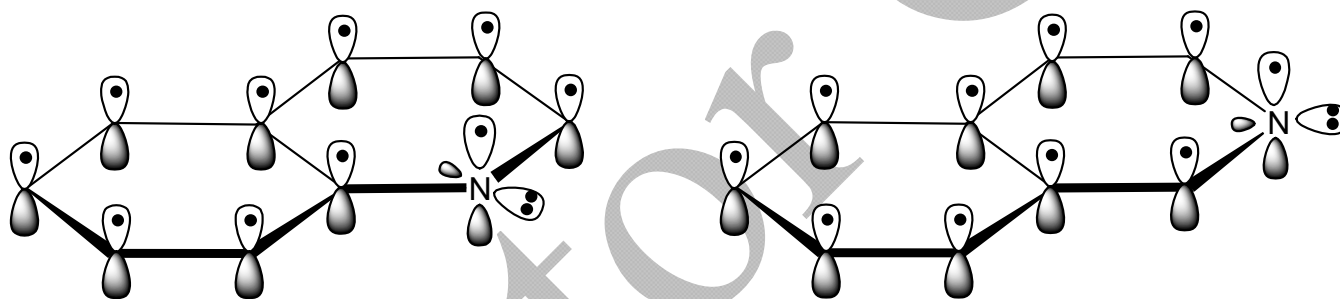


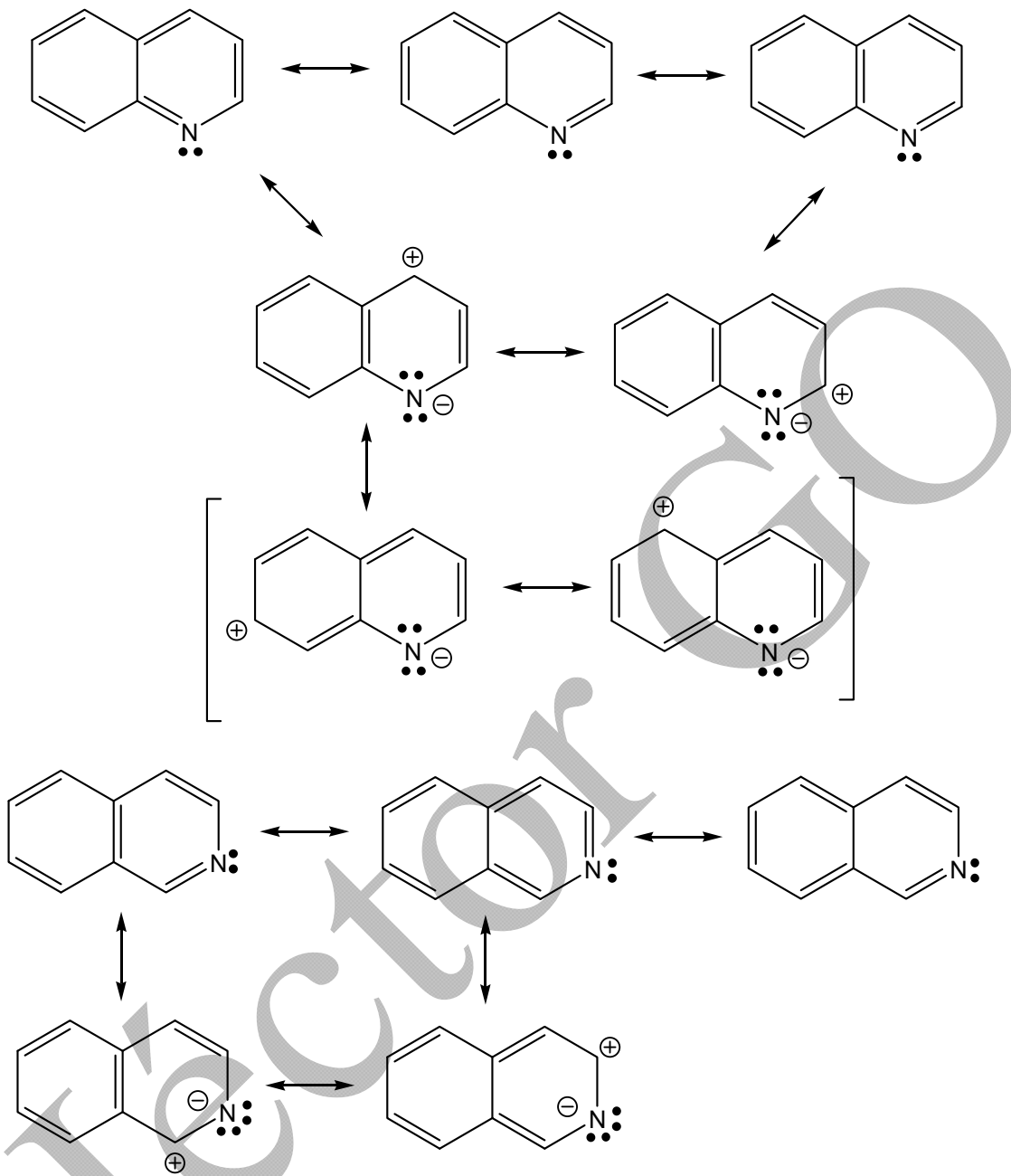
Isoquinolina



Catión quinazolinio

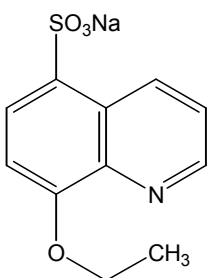
Aunque el criterio de carácter aromático que predice la regla de Hückel sólo se aplica estrictamente a compuestos monocíclicos, se reconoce que este tipo de compuestos conservan sus propiedades aromáticas aunque en forma modificada.



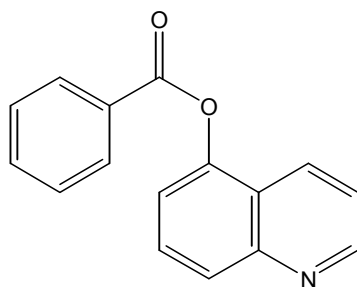


Algunos derivados de interés.

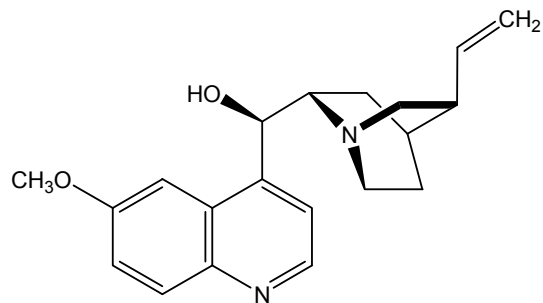
Los sistemas quinolínicos e isoquinolínicos se encuentran en la naturaleza y se conocen muchos compuestos que presentan esta estructura, algunos de ellos se han obtenido por síntesis directas que implican la construcción del anillo.



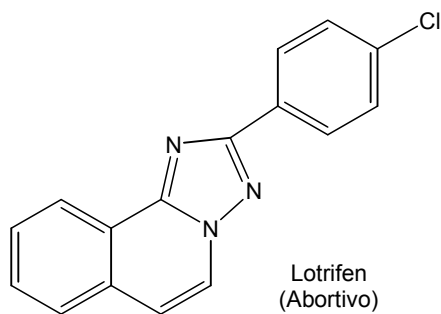
Actinoquinol
(Pantallas UV)



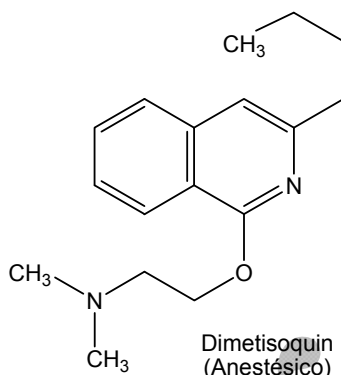
Benzoxiquina
(Desinfectante)



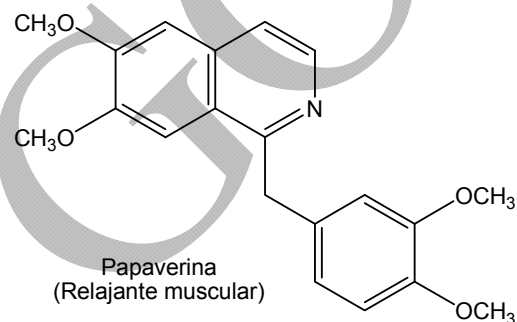
Quinina
(Malaria)



Lotrifén
(Abortivo)



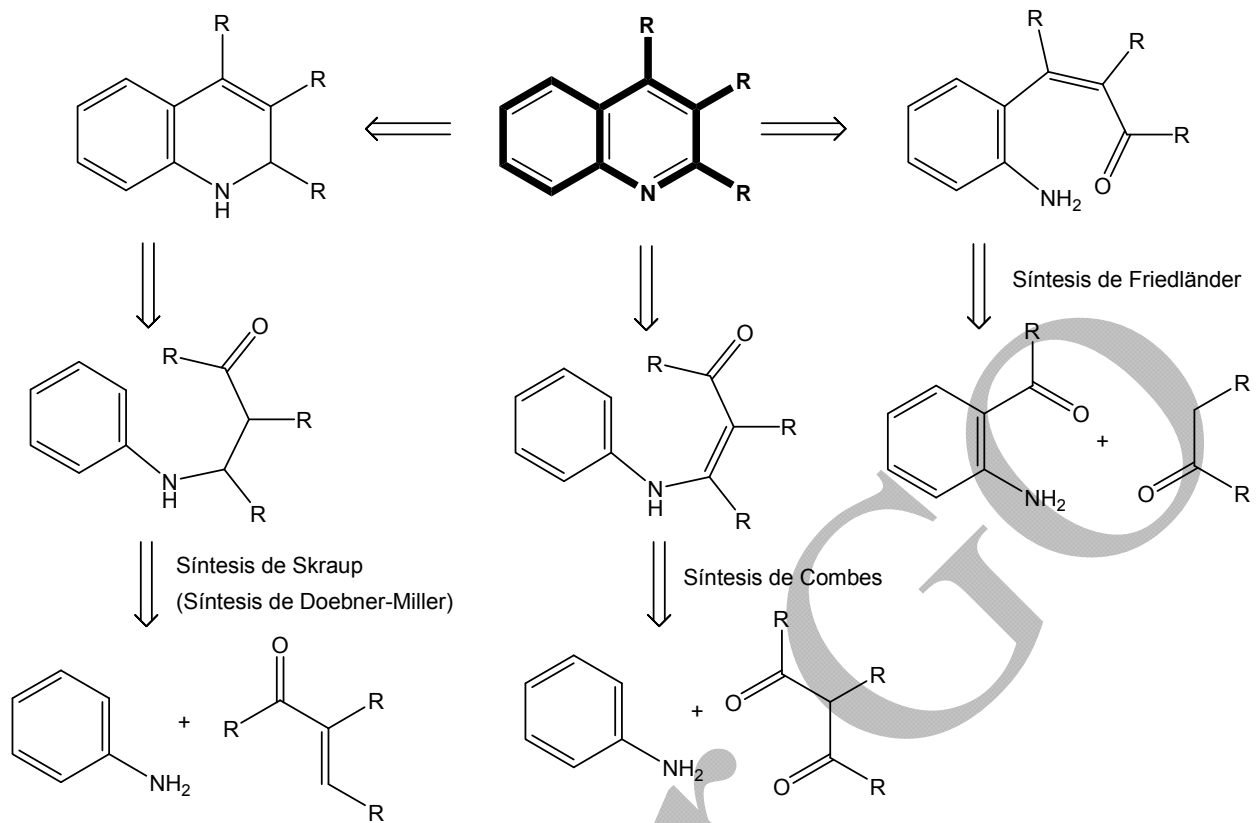
Dimetisoquin
(Anestésico)



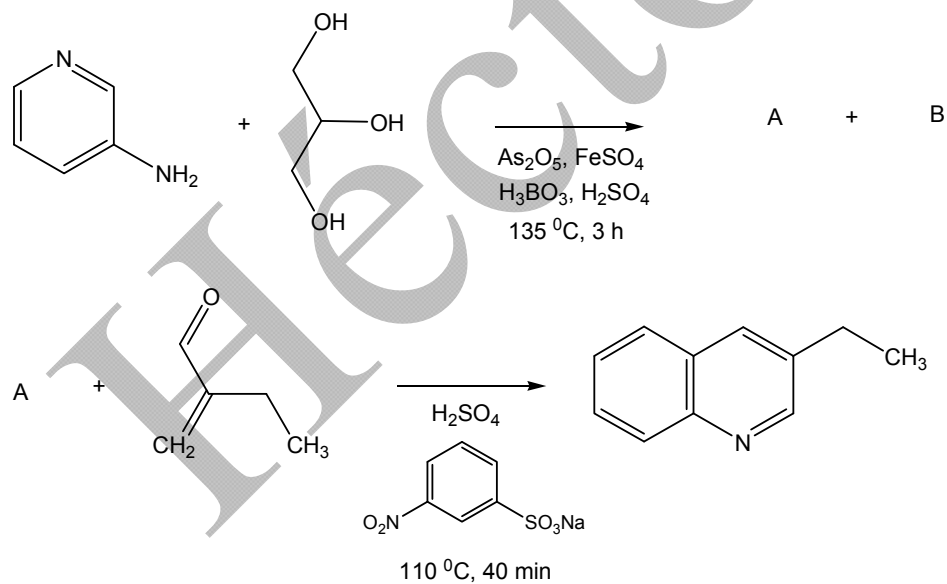
Papaverina
(Relajante muscular)

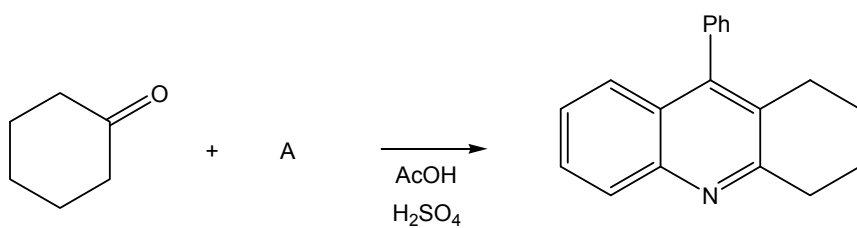
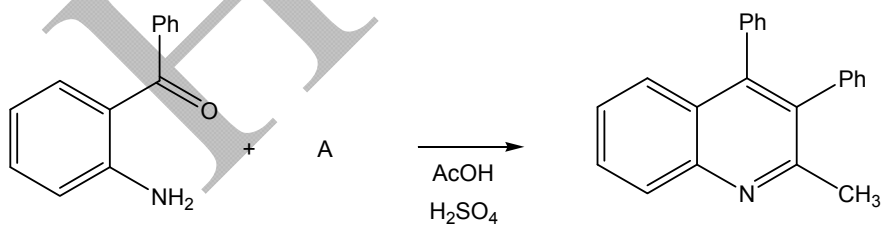
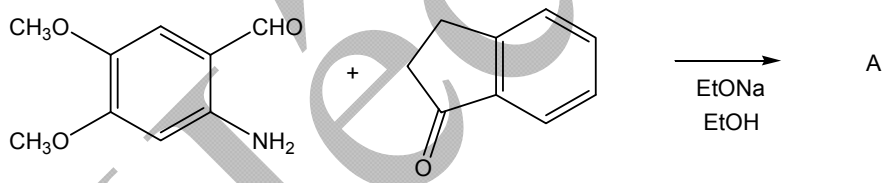
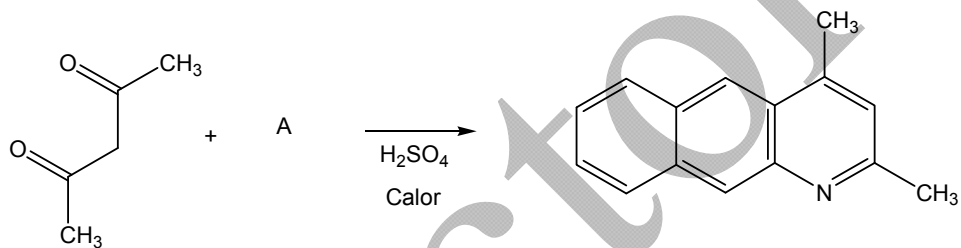
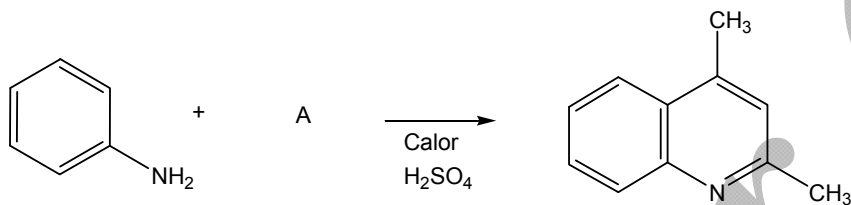
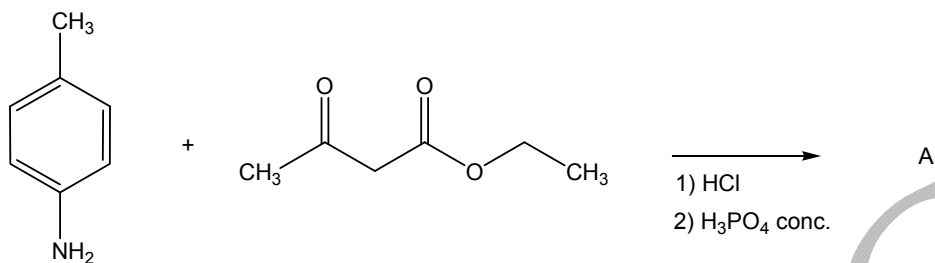
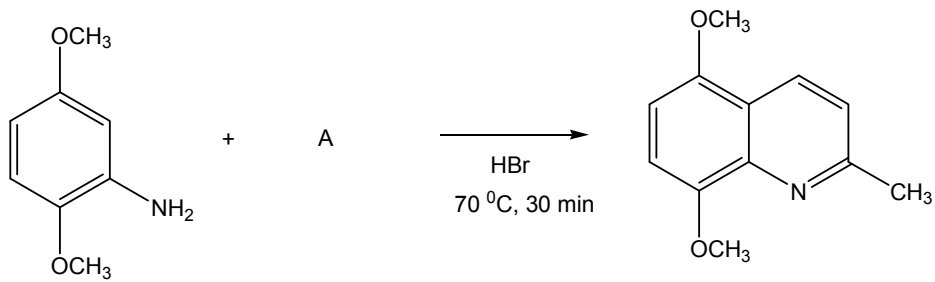
Síntesis de quinolinas.

Las síntesis clásicas de quinolinas son tres: a) a partir de la condensación de una amina aromática primaria y un compuesto carbonílico α,β -insaturado y una oxidación posterior; b) a partir de aminas aromáticas primarias y compuestos 1,3-dicarbonílicos; c) a partir de 2-carbonilanilinas y un compuesto carbonílico.



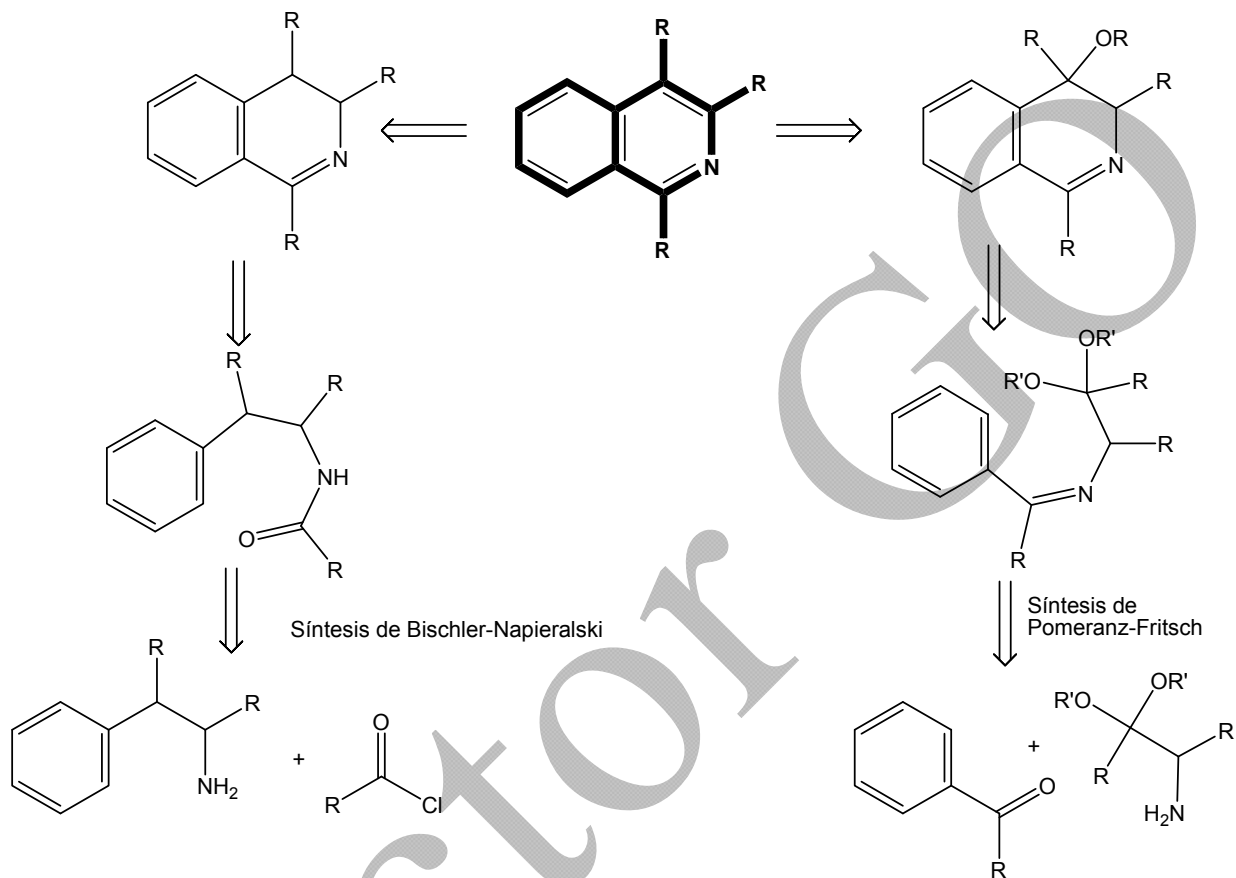
Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:



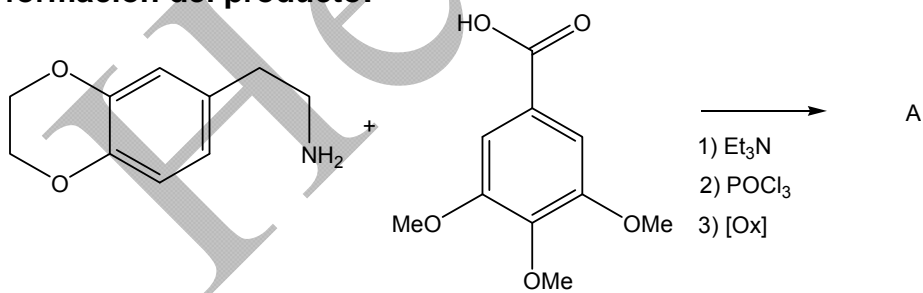


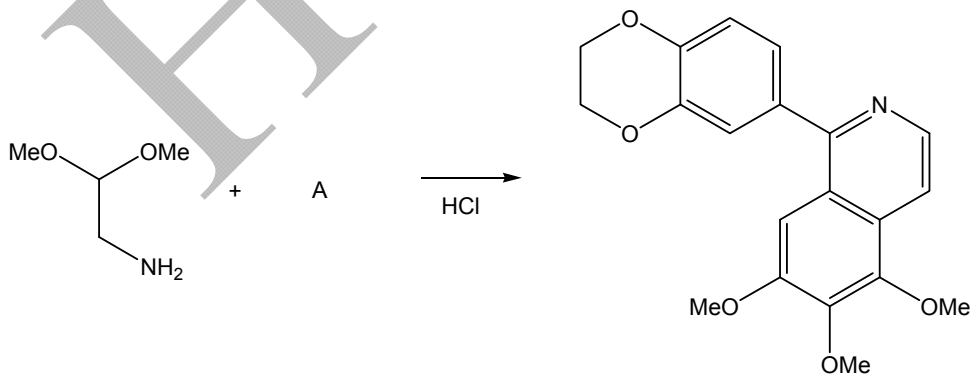
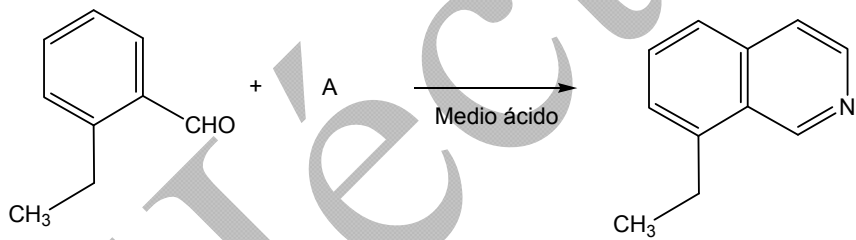
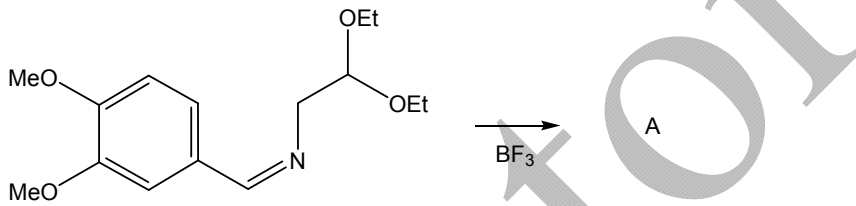
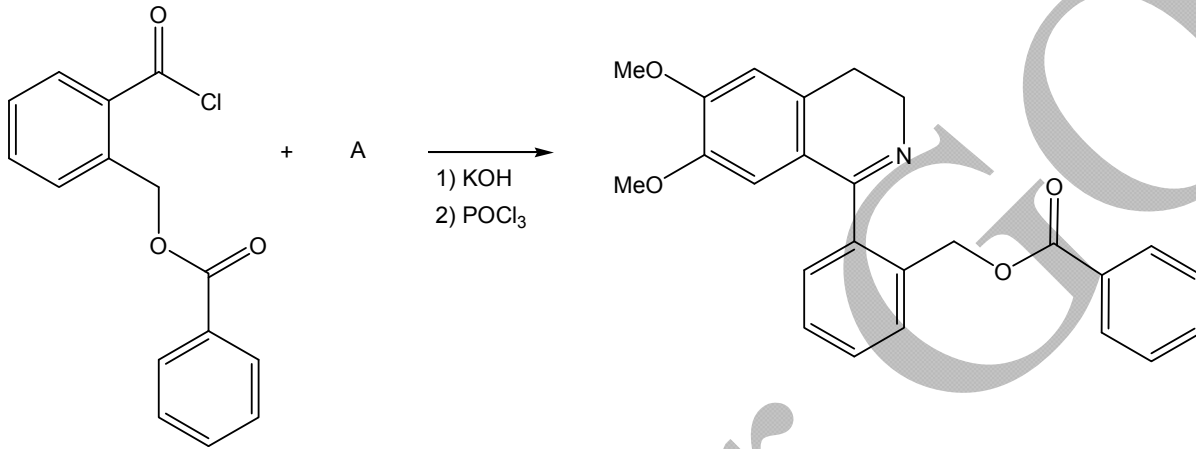
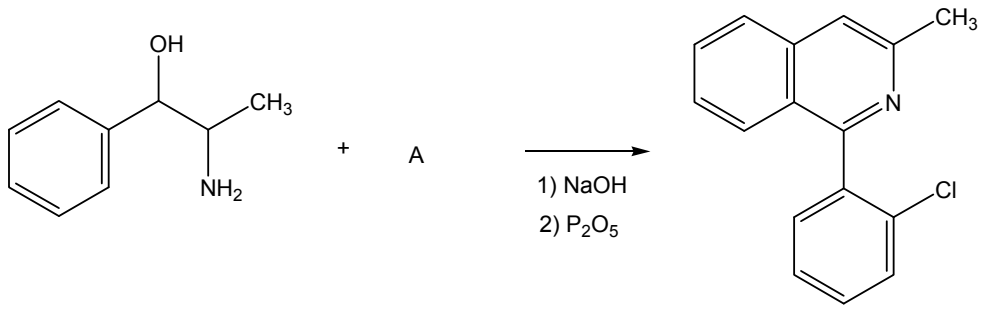
Síntesis de isoquinolinas.

Dos síntesis de isoquinolinas son: a) la ciclación de una fenetilamida y una oxidación posterior; b) la condensación de un arilaldehído con un aminoacetal y una ciclación posterior.



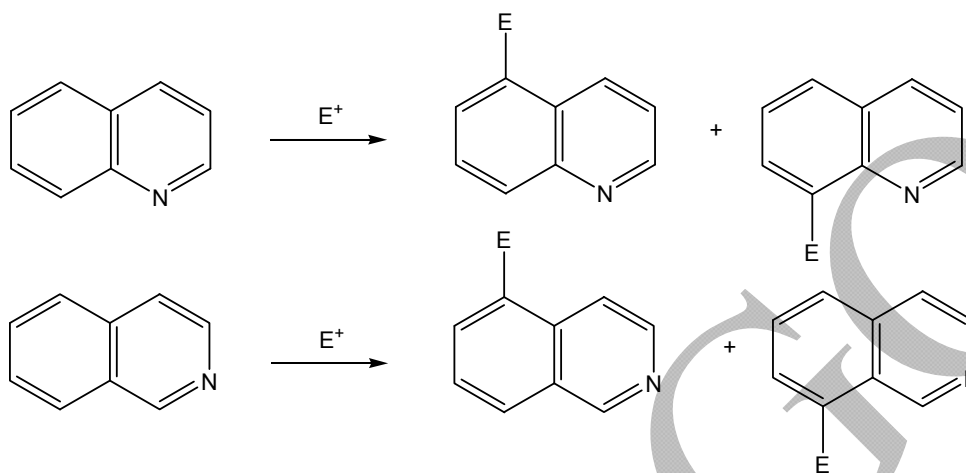
Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo que explique la formación del producto:



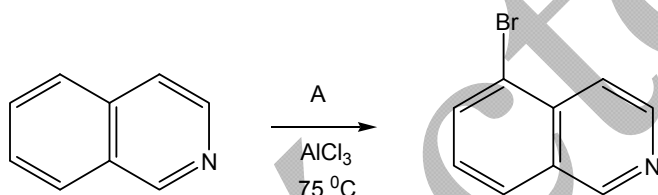
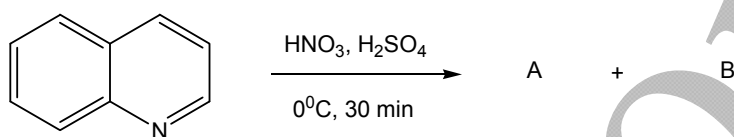


Reactividad frente a electrófilos.

Tanto en la quinolina como en la isoquinolina las reacciones de sustitución electrofílica aromática se llevan a cabo sobre el anillo bencenoide, en las posiciones C-5 y C-8, ya que la densidad electrónica disminuye en el anillo piridinoide por la presencia del átomo de nitrógeno.

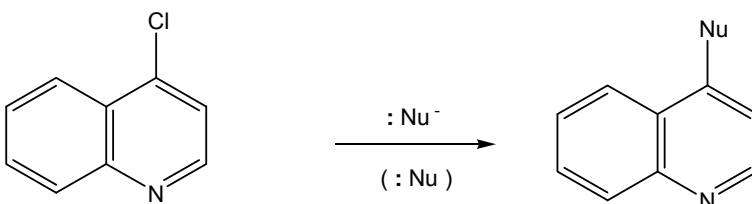
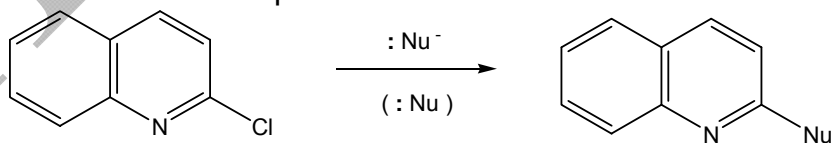


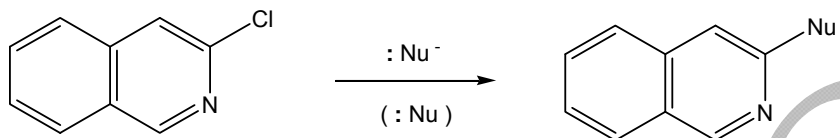
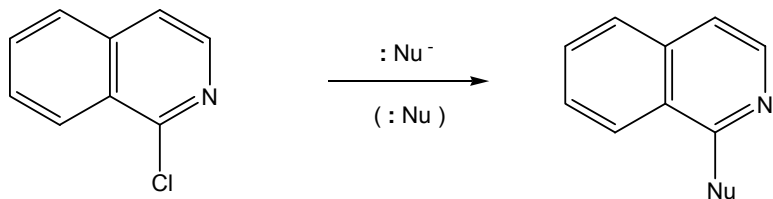
Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



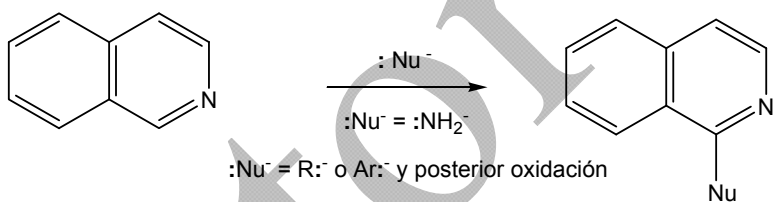
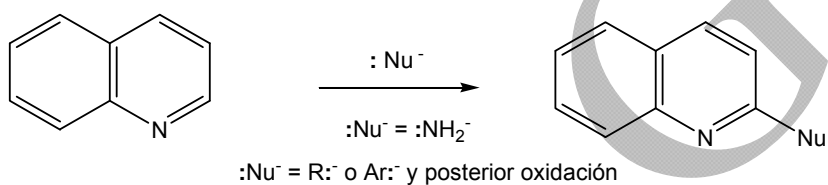
Reactividad frente a nucleófilos.

Las reacciones de sustitución del halógeno en las 2- y 4-haloquinolinas y en las 1- y 3-haloisoquinolinas se llevan a cabo en presencia de nucleófilos.

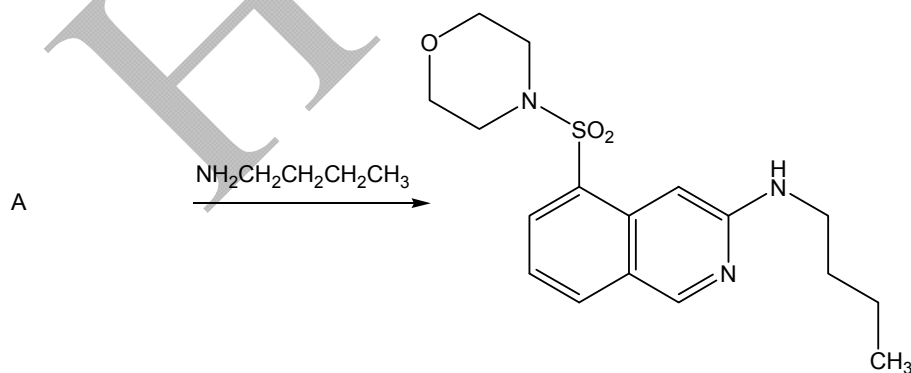
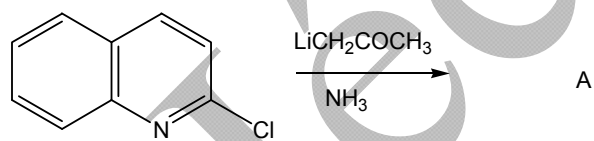


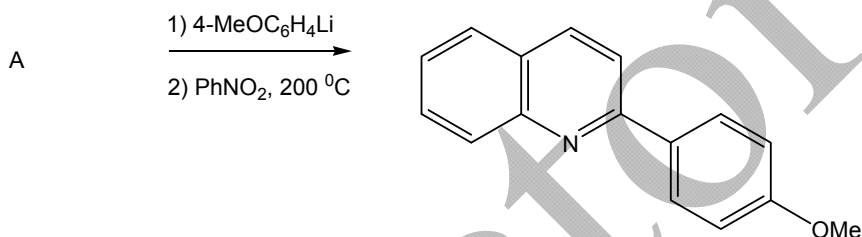
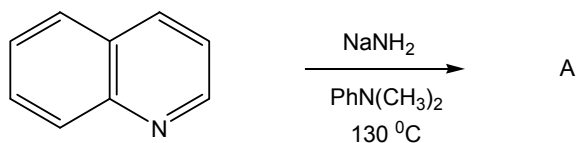
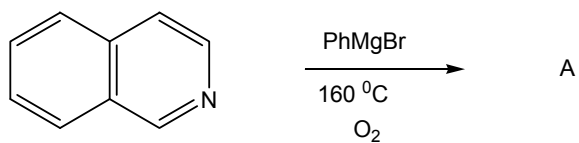
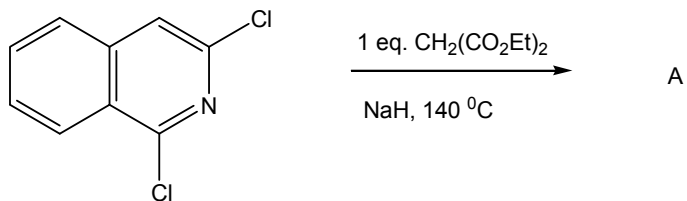
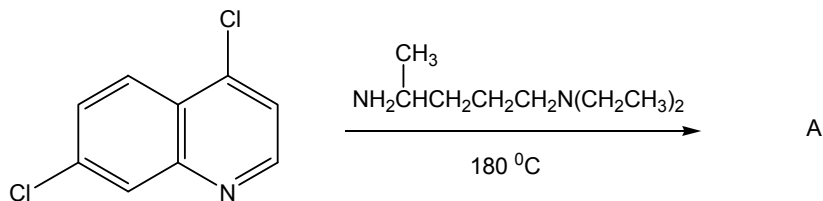


Las quinolinas e isoquinolinas llevan a cabo reacciones de sustitución nucleofílica con amiduro de sodio en las posiciones 2 y 1 respectivamente. En presencia de alquilo o arilo metálicos producen dihidroquinolinas y dihidroisoquinolinas, las cuales pueden ser rearomatizadas.



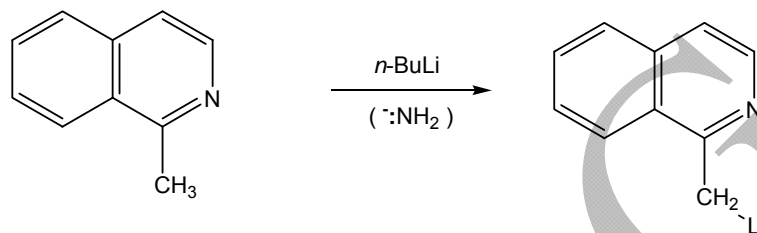
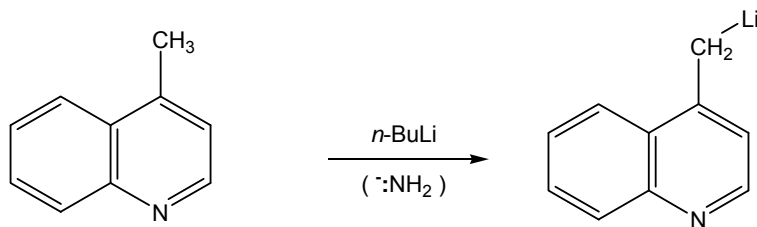
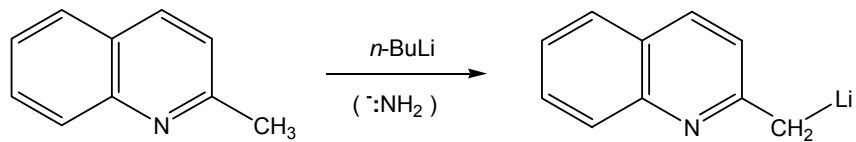
Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



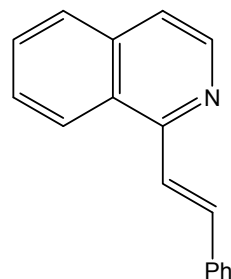
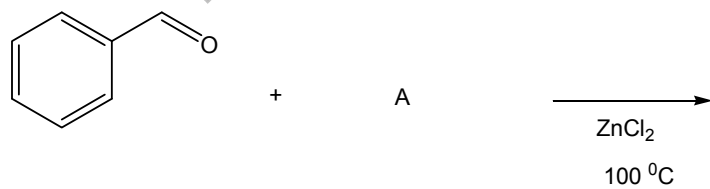
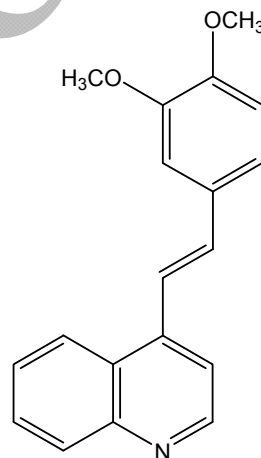
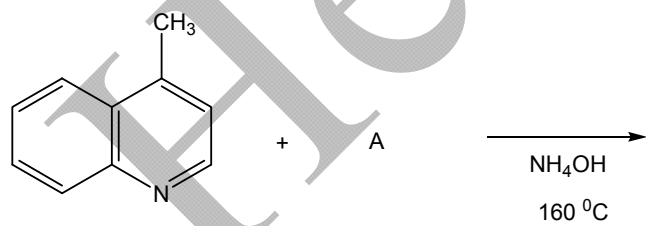
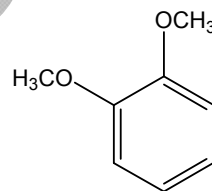
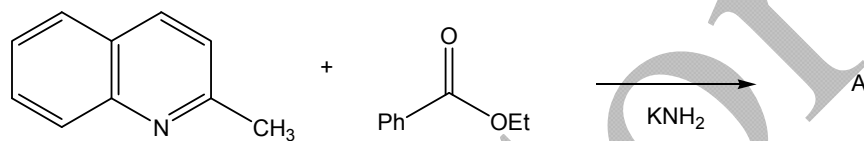


Formación de aniones.

Los carbonos unidos a las posiciones 2 y 4 de las quinolinas y los unidos a la posición 1 de las isoquinolinas pueden desprotonarse y llevar a cabo reacciones de alquilación o acilación.



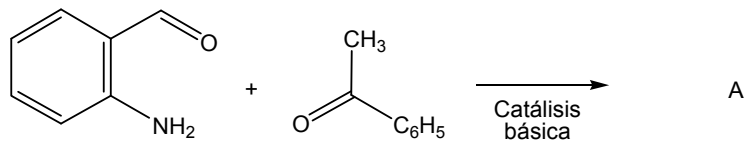
Prediga el producto principal o la materia prima en las siguientes reacciones:



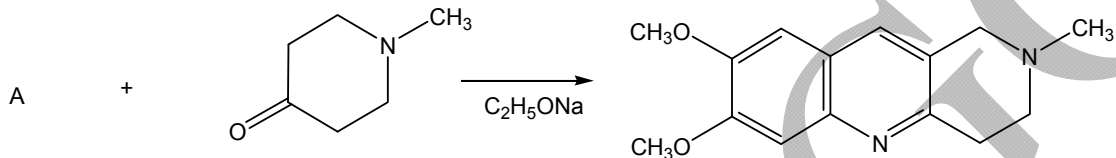
Ejercicios.

1. Complete las siguientes ecuaciones químicas y proponga un mecanismo por el cual se explique la formación del producto.

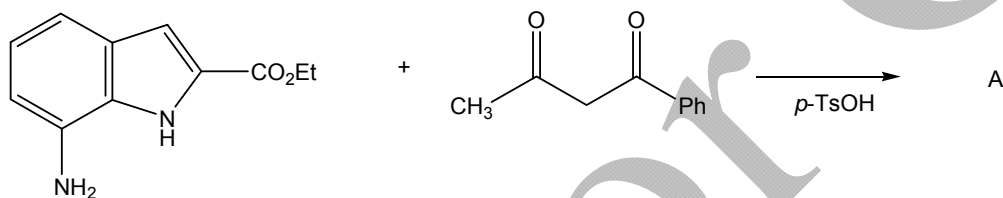
a)



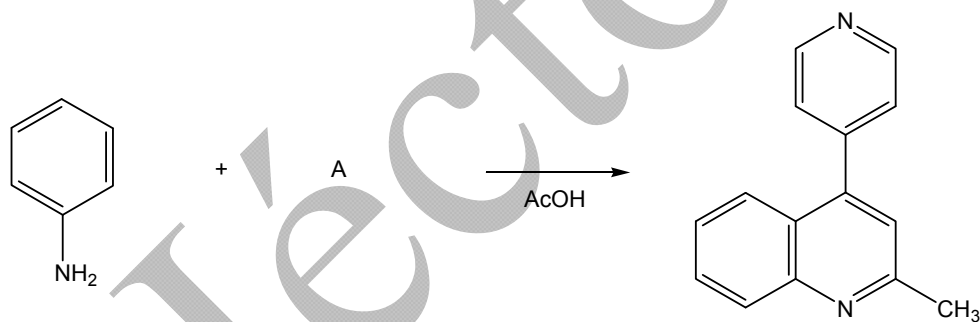
b)



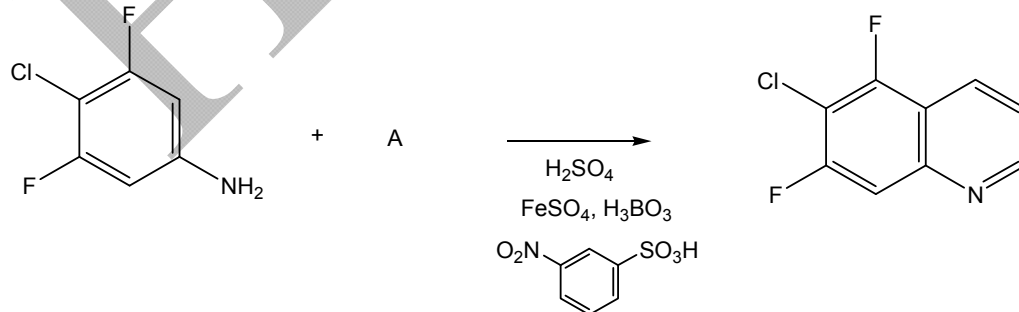
c)

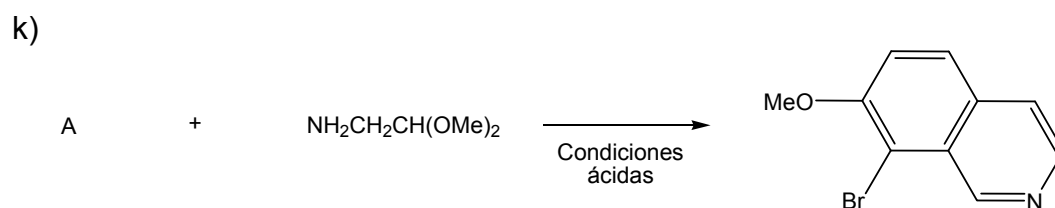
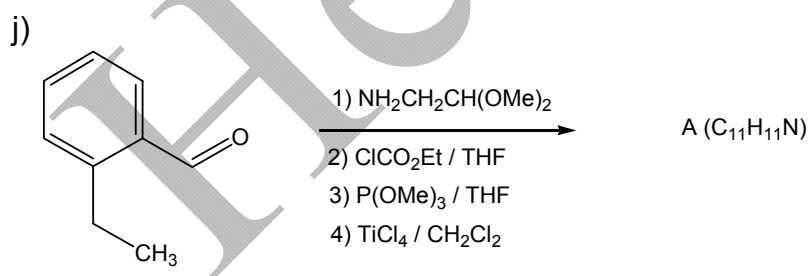
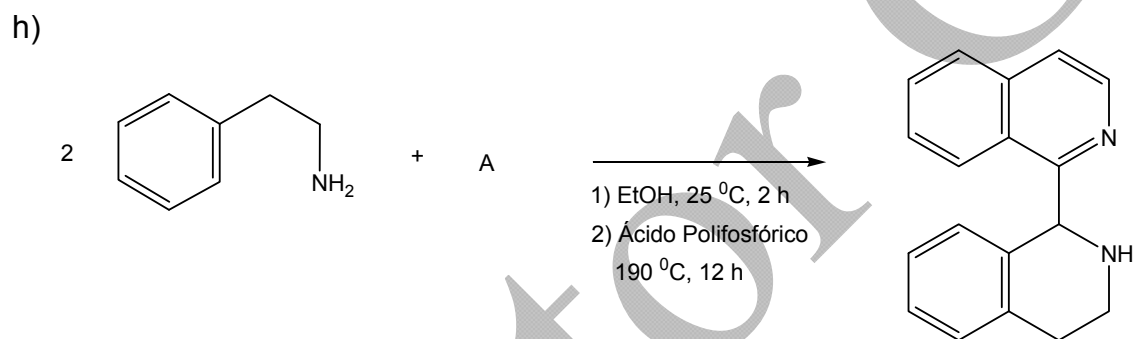
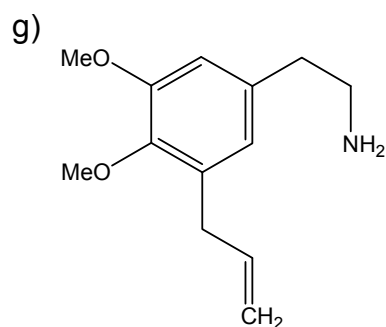
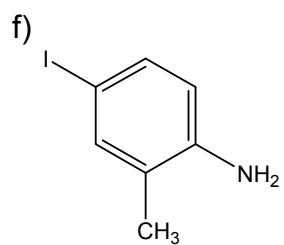


d)



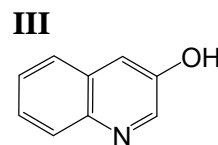
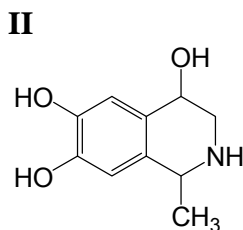
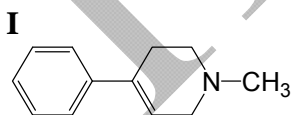
e)

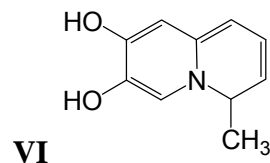
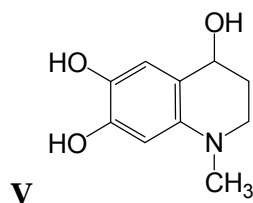
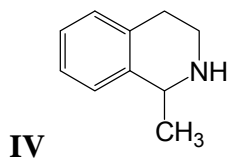




2. Realice los siguientes problemas.

- a) El tratamiento de la 3-cloroanilina con el éster dietílico del ácido 2-oxopentanoico ($C_8H_{12}O_5$) en condiciones de control cinético (medio ácido y temperatura ambiente) produce un intermediario A ($C_{14}H_{16}ClNO_4$) que calentado a $250\text{ }^\circ\text{C}$ se cicla para proporcionar un intermediario B ($C_{12}H_{10}ClNO_3$). La hidrólisis y descarboxilación de B produce un intermediario C (C_9H_6ClNO), que en presencia de oxiclورو de fósforo y posterior tratamiento con N^1,N^1 -dietilpentano-1,4-diamina produce por sustitución nucleofílica el antimalárico cloroquina. Deduzca las estructuras de todos los compuestos que aparecen en el proceso.
- b) Cuando la quinolina e isoquinolina reaccionan a través de reacciones de sustitución electrofílica aromática en medio ácido, generalmente la sustitución ocurre en las posiciones 5 y 8, ¿por qué?
- c) ¿Cuáles son las posibles estructuras para A? m -Toluidina + Glicerol $\xrightarrow{\text{Skraup}}$ A ($C_{10}H_9N$)
- d) Utilizando cualquier reactivo necesario desarróllense todos los pasos para la síntesis de la 5-aminoquinolina a partir de quinolina.
- e) De qué materias primas partiría para llevar a cabo la síntesis de la 6-metoxi-2,4-dietilquinolina y de la 6-metoxiisoquinolina.
- f) ¿Cómo puede transformar a la 4-metilquinolina en 4-etilquinolina?
- g) El par de electrones no enlazado del átomo de nitrógeno en la isoquinolina y en la quinolina es:
- parte del sistema aromático π y neutro.
 - ortogonal al sistema aromático π y es básico.
 - ortogonal al sistema aromático π y es ácido.
 - parte del sistema aromático π y es básico.
- h) Algunos derivados de la isoquinolina se acumulan en el cerebro y se sospecha que tienen relación con la enfermedad de Parkinson. Estos compuestos se forman debido a la 2-feniletilamina que se adquiere al consumir alimentos que la contienen, tales como quesos, plátanos, carnes a la parrilla, huevos y ciertas cervezas. De las siguientes estructuras, ¿cuáles podrían ser algunos de estos derivados?



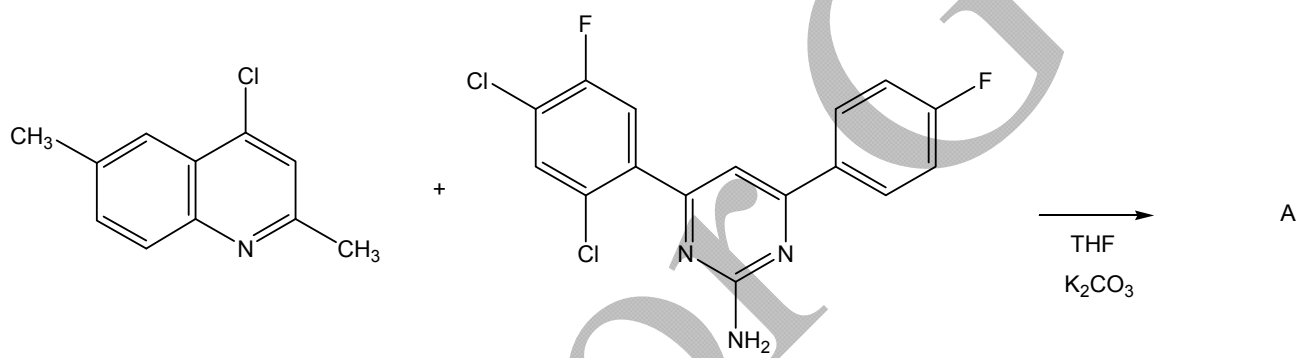


i) En una reacción de sustitución nucleofílica aromática, cuál es el compuesto que se forma al hacer reaccionar quinolina con amiduro de sodio.

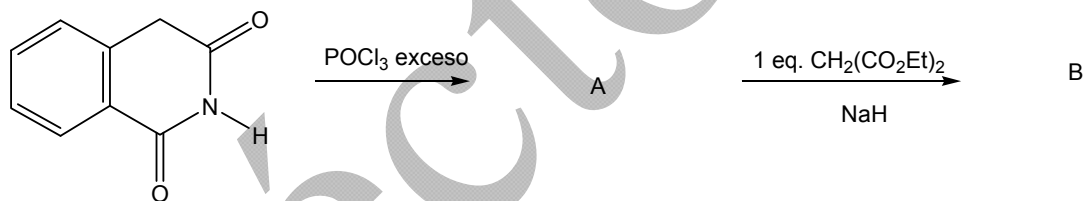
j) ¿Cuál es el producto de la reacción entre 1-cloroisoquinolina y etóxido de sodio?

3. Complete las siguientes ecuaciones químicas.

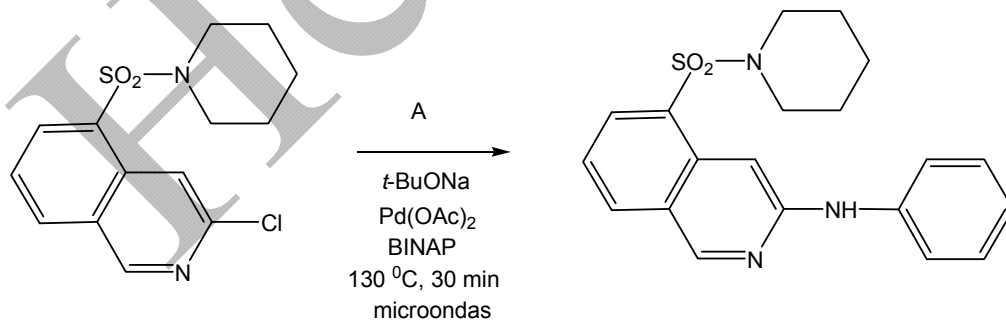
a)



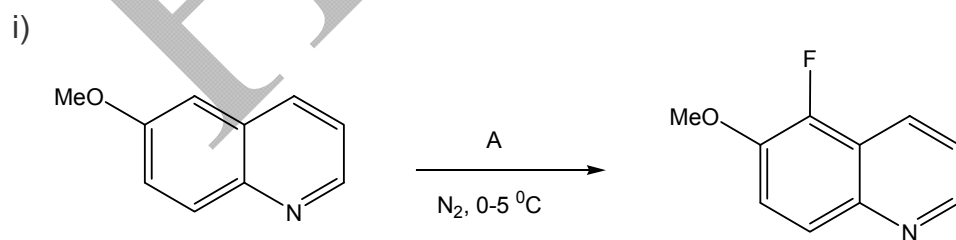
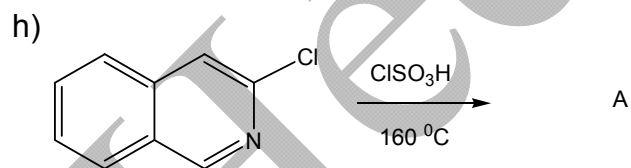
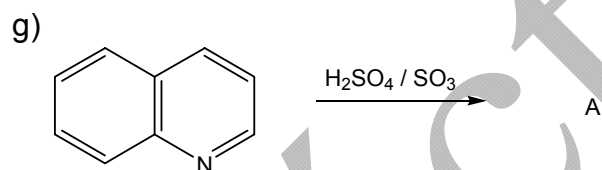
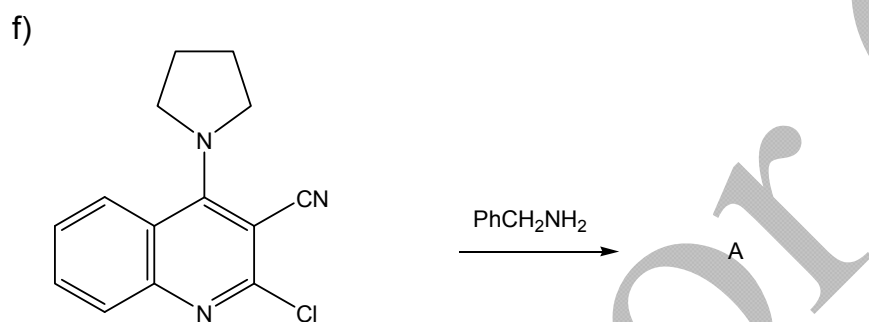
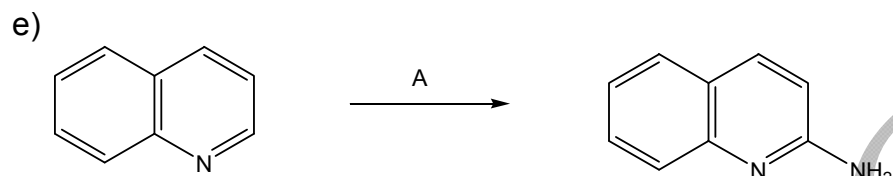
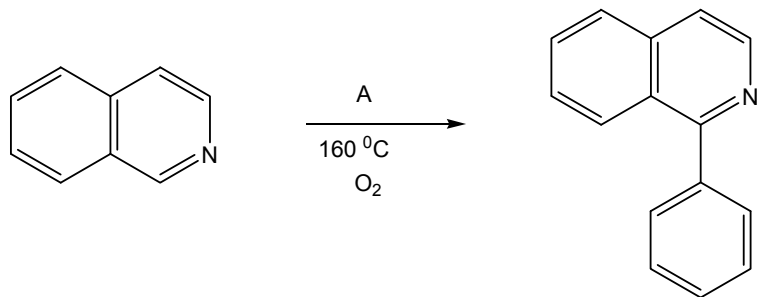
b)



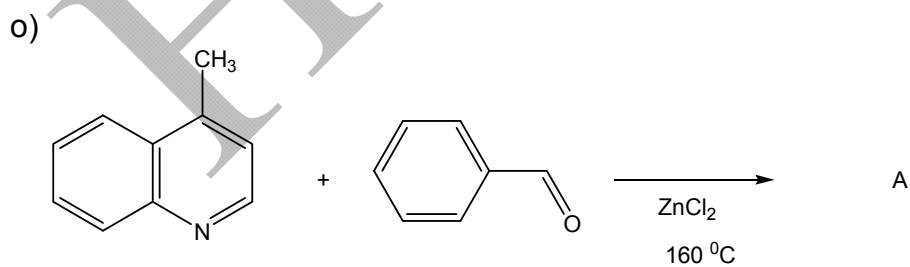
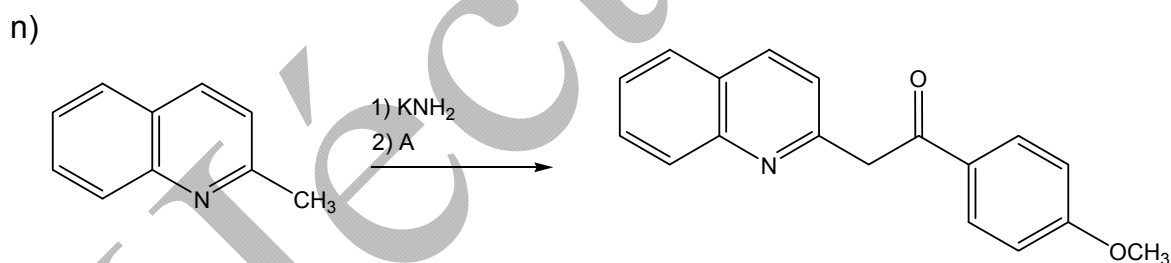
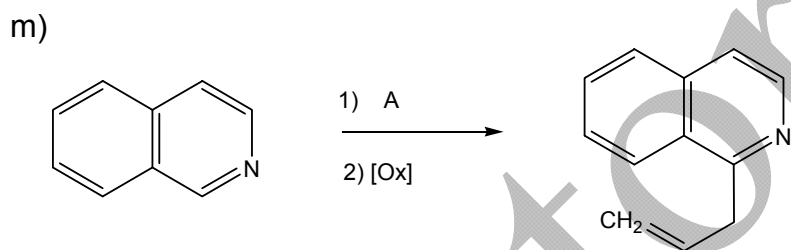
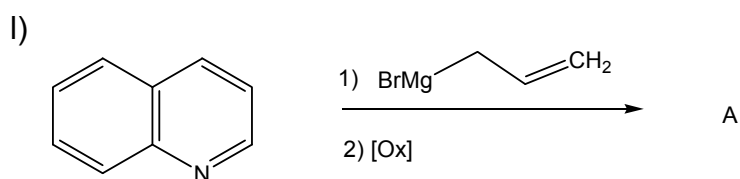
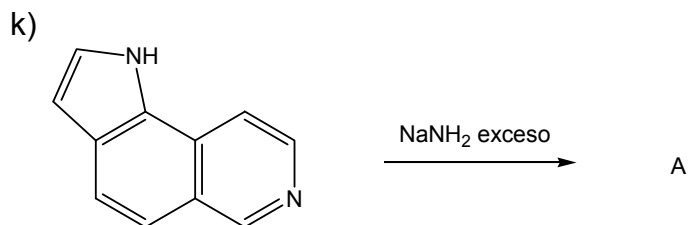
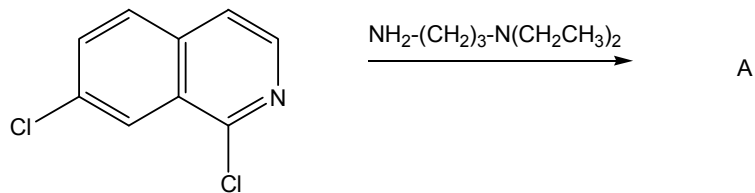
c)



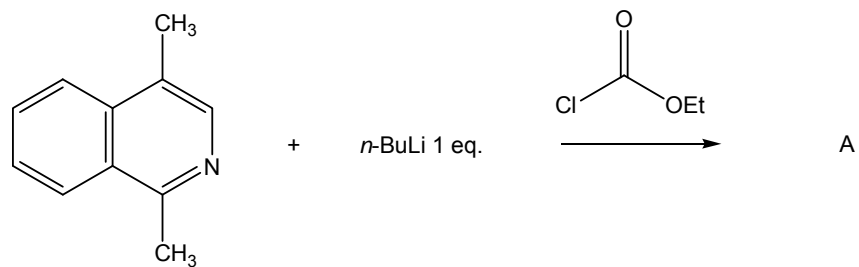
d)



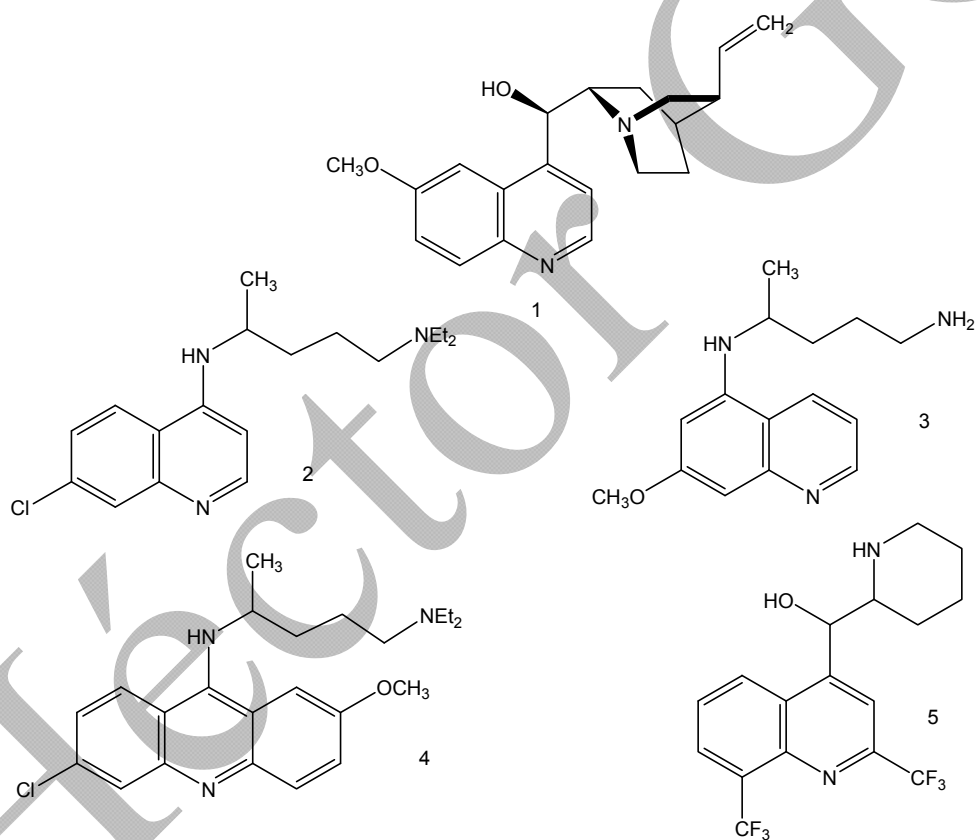
j)



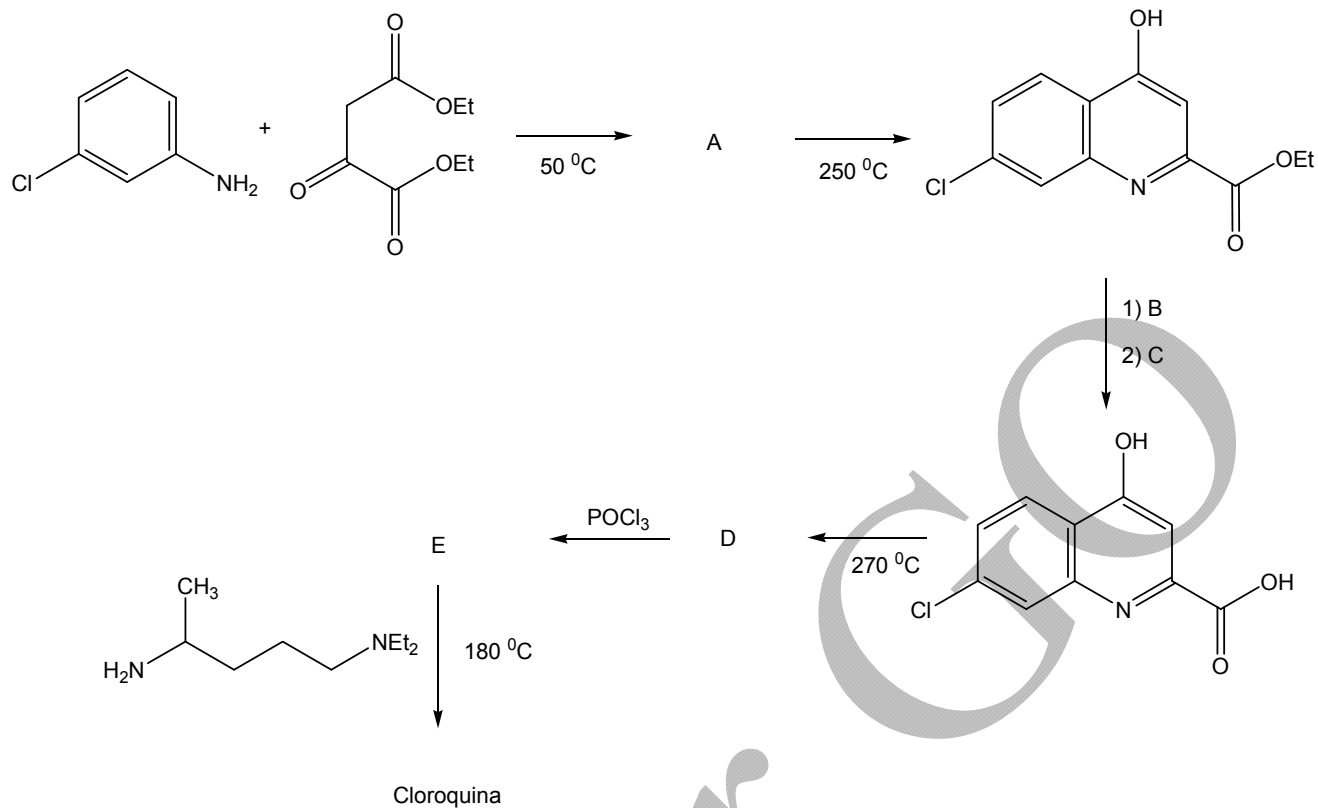
p)



4. a) Uno de los primeros compuestos naturales que destacan el valor de los productos naturales en la lucha contra el paludismo es la quinina **1**, aislada de la corteza de la cinchona. También sirvió como un modelo para el desarrollo de análogos estructurales más simples como la cloroquina **2**, la primaquina **3**, la mepacrina **4** y la mefloquina **5**, que se utilizan como antimaláricos eficaces.



A continuación se presenta el esquema sintético reportado para la obtención de la cloroquina. Complete el esquema con los intermediarios o reactivos que faltan.



b) Estudios durante varias décadas han demostrado que los azaarenos se pueden utilizar ampliamente en materiales ambientales, generalmente en mezclas complejas con otros compuestos aromáticos policíclicos. Hay un continuo interés en métodos analíticos para la identificación, en estudios de biodisponibilidad y biotransformaciones y en las propiedades biológicas de metabolitos. A pesar de esta importancia, siguen existiendo lagunas en la información sobre la síntesis para algunos de los numerosos azaarenos policíclicos posibles. En el 2007, se describió la preparación de algunas isoquinolinas fusionadas por una ciclación térmica, la cual se describe en el siguiente esquema. Complete el esquema con los compuestos que faltan.

