

SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS N-ARILMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLÍNICOS, COMPUESTOS CON EL FRAGMENTO FARMACOFÓRICO N-ARILMETIL PIPERIDINA PRESENTE EN EL DONEPEZILO, Y SU POTENCIAL ACTIVIDAD LARVICIDA EN *Aedes aegypti*

Fabián Leonardo Monares Bueno

Sergio Andrés Gómez Barajas

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2016

SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS N-ARILMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLÍNICOS, COMPUESTOS CON EL FRAGMENTO FARMACOFÓRICO N-ARILMETIL PIPERIDINA PRESENTE EN EL DONEPEZILO, Y SU POTENCIAL ACTIVIDAD LARVICIDA EN *Aedes aegypti*

Fabián Leonardo Monares Bueno

Sergio Andrés Gómez Barajas

Director

Arnold Rafael Romero Bohorquez, Qco., PhD.

Co-director

Jonny Edward Duque Luna, Biol., PhD.

Trabajo de Grado para optar por el título de químico

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2016**

PIU AVANTI

No te des por vencido, ni aún vencido,
no te sientas esclavo, ni aún siendo esclavo;
trémulo de pavor, piénsate bravo,
y arremete feroz, ya mal herido.

Ten el tesón del clavo enmohecido,
que ya viejo y ruin, vuelve a ser clavo;
no la cobarde estupidez del pavo,
que amaina su plumaje al primer ruido.

Sé como el valiente, que al penar no gime o llora,
si caes vuelve a intentarlo, lucha y reza;
que muerda y vocifere,
ya rodando por el polvo tu cabeza.

Adaptación.

Siete sonetos medicinales.

Pedro Bonifacio Palacios (1854 – 1917).

DEDICATORIA

El autor Fabián L. Monares Bueno dedica especialmente este trabajo

A Dios, por brindarme el don de la vida hasta este día y bendecirme con la virtud del coraje; a mi amada madre, mujer de inquebrantable espíritu, quién se hizo profesional “contra viento y marea” sólo para enseñarme que las cosas importantes en la vida se consiguen con sacrificio y constancia, que los valores aprendidos en casa te diferencian de la multitud y que ser estricto es la muestra más cercana de un profundo cariño; a mi amado padre, quién ha confiado ciegamente en mis capacidades, siempre jactándose de orgullo al hablar de mí y quién me ha enseñado a expresar los más sinceros sentimientos a través de acciones en el diario vivir, a mi amada hermana, por enseñarme la importancia de la unidad familiar y darme la maravillosa oportunidad de ser tío.

A mis amados abuelos maternos, a Rosarito “mi chinita” quién me cuidó día y noche durante los mejores años de mi vida, fue ejemplo de extraordinaria fortaleza al luchar incansablemente contra el cáncer y me enseñó a no rendirme incluso frente a la muerte; a Gabrielito “mi chinito” ejemplo puro de tranquilidad y humildad, quién me ha alegrado en cada momento con sus anécdotas y ocurrencias.

A mis queridos tíos, Gabriel, Edith y Juan Pablo, por contribuir en mi formación personal a lo largo de los años y por brindarme las reuniones familiares más felices, que hasta el día de hoy atesoro en mi corazón; a Gabrielita mi primita consentida, por ser esa semillita que trajo luz en las mayores adversidades de la familia y que con sólo un abrazo y una sonrisa borra cualquier discordia.

A mi querido mejor amigo, Diego, por escucharme, entenderme, aconsejarme, motivarme y apoyarme con la mayor sinceridad en estos 9 años de grata y transparente amistad, por la infinidad de risas que me robó aún cuando tenía mil motivos para llorar, por su derroche de madurez y objetividad que fueron una guía en mi proceso de formación integral y por su ejemplo de superación ante las mayores dificultades.

A mis queridos amigos, a Paola Pinzón, Lady Sierra, Laura Centeno, Sara Gómez, Mabel Calderón, Isidro Burgos, Elizabeth Alarcón, Edison Huertas, Sergio Patiño, Javier Reyes, Jose Villareal, Gonzalo García, Andrés Triana y Mateo Flórez por acompañarme hombro a hombro en esta lucha universitaria, por enseñarme que las mejores cosas de la vida toman tiempo, que la alegría es el motor para sobrevivir y que la amistad es el regalo más importante de la vida.

Al co-autor, colega y amigo, Sergio, por su notable esfuerzo y dedicación en el desarrollo de este trabajo, por ser pieza fundamental en la realización de este sueño profesional, por brindarme su desinteresada compañía, su invaluable apoyo en los buenos y malos momentos, y por enseñarme el verdadero significado de los abrazos.

DEDICATORIA

El autor Sergio A. Gómez Barajas dedica especialmente este trabajo

A Dios, por tantas bendiciones en mi vida y darme las fuerzas necesarias para terminar esta meta.

A mis padres Arnulfo Gómez y Martha Barajas, gracias por creer en mí, por apoyarme, ayudarme con los recursos necesarios para estudiar y por brindarme esta oportunidad tan grande en la vida.

A mis abuelos que no están al igual que mi hermano, quienes son mis angeles de la guarda en mi diario vivir.

A mis tios, Clara y Jose, que son mi familia y mi energía dia a dia.

A mis primos Diego y en especial a Gustavo, quien trasnocho conmigo muchas veces para lograr culminar esta etapa.

A mi hermosa novia Maria Paula, quien ha sido mi fortaleza y mi hombro en todo este año difícil, gracias por cada sonrisa que me das en días grises y oscuros.

A mis mejores amigos Mario Perez y Jose forero, quienes han estado en las buenas y en las malas, y siempre me han demostrado lo que es una verdadera amistad, a pesar de la distancia y de las ocupaciones dia a dia.

A mis ahijados, quienes los llevo en el alma.

A mis queridos amigos, Isidro Burgos, Elizabeth Alarcón, Sergio Patiño, Jose Villareal, Gonzalo García, Andrés Triana y Mateo Flórez y demás amigos de la universidad que me acompañaron en la lucha académica, y siempre creyeron en mi.

A Laura Cristancho, “la veci”, porque me acompañó en muchas noches de escritura en este proyecto y ha estado cuando la he necesitado.

A mi mejor amiga, Luz angela y su esposo Ricardo, quienes son mis padrinos y son mis mejores consejeros.

Al grupo Scout XIV Tecnológico, quien es mi segunda familia y por la cual he tomado en muchas ocasiones fuerzas para continuar.

Al padre Alfonso Avendaño y padrino Oscar Sanchez, quienes han estado siempre orando por mi.

Al co-autor, colega y amigo, Fabian, por haber estado en momentos cruciales de mi vida y por haber sido pieza clave y fundamental en el desarrollo de este proyecto, quien me enseñó lo valioso de una amistad y estuvo conmigo sonriendo a pesar de las dificultades.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan sus sinceros agradecimientos

Al Dr. Arnold Rafael Romero por depositar su confianza y expectativas en nosotros, por abrirnos las puertas de su laboratorio y entrenarnos con paciencia, en la pasión compartida por la química orgánica, por el constante acompañamiento en cada momento de dificultad, por los incontables momentos amenos compartidos en todo este tiempo, por su alegría, comprensión, sencillez y modestia que tanto lo caracterizan, por enseñarnos que un verdadero maestro es amigo de su alumno y lo cuida como si fuera su hijo, porque no sólo está formando profesionales en una universidad, sino también personas integrales de una sociedad.

Al Dr. Jonny Duque por su orientación y compromiso en el desarrollo de la evaluación biológica de los heterociclos previamente sintetizados.

Al Dr. Alirio Palma por su estricta y edificante labor de enseñanza, en el transcurso de las asignaturas de química orgánica, durante nuestro ciclo profesional y por enseñarnos que dar el mejor esfuerzo no es suficiente para alcanzar la excelencia.

Al Dr. Juan Manuel Urbina por su amabilidad y rectitud en la labor docente desempeñada a diario.

A los laboratorios adscritos a la Escuela de Química dedicados al análisis instrumental, por los múltiples espectros y afines, suministrados para validar nuestro proyecto de investigación.

A la Facultad de Ciencias, la única unidad académica que apoyó económicamente para llevar parte de nuestros resultados al 32º Congreso Latinoamericano de Química CLAQ-Chile 2016.

A nuestra querida amiga MSc. Aurora Carreño por sus cálidos abrazos motivadores, por alegrar nuestros días con su espontaneidad y por ser un pilar fundamental en nuestro aprendizaje multidisciplinar en todos los ensayos realizados en el Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales CINTROP.

A nuestros apreciados amigos y colegas de la familia “del laboratorio 406”, que nos acogieron con los brazos abiertos y a diario brindaron apoyo, fortaleza, enseñanzas y miles de sonrisas durante este arduo, largo y fructífero trabajo experimental.

TABLA DE CONTENIDO

	Página
INTRODUCCIÓN.....	52
1 ESTADO DEL ARTE.....	56
1.1 COMPUESTOS QUINOLÍNICOS: HISTORIA Y SU IMPACTO EN LA BÚSQUEDA DE ANÁLOGOS BIOACTIVOS.....	56
1.2 TETRAHIDROQUINOLINAS, HETEROCICLOS NITROGENADOS DE GRAN IMPACTO BIOLÓGICO.....	58
1.3 REACCIÓN DE DIELS-ALDER (DA), UNA VALIOSA RUTA SINTÉTICA EN LA CONSTRUCCIÓN DE DIVERSAS ESTRUCTURAS CÍCLICAS.....	64
1.3.1 Reacción de imino Diels-Alder (iDa).....	68
1.3.2 Síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción de imino Diels-Alder.....	73
1.3.3 Síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción de imino Diels-Alder Cat....	80
1.4 APLICACIONES BIOLÓGICAS: EL DONEPEZILO Y EL FRAGMENTO FARMACOFÓRICO N-BENCIL PIPERIDINA.....	86
1.4.1 Medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE).....	88

1.4.2 Descubrimiento del Donepezilo.....	89
1.4.3 El donepezilo como modelo en el diseño de nuevos compuestos bioactivos.....	90
1.5 SISTEMA COLINERGICO.....	93
1.5.1 Ciclo de la acetilcolina.....	94
1.5.2 Actividad insecticida.....	99
1.5.3 <i>Aedes aegypti</i> : vector transmisor del dengue.....	100
1.6 DISEÑO RACIONAL DE SISTEMAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....	103
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	105
3 JUSTIFICACIÓN.....	108
4 OBJETIVOS.....	110
4.1 OBJETIVO GENERAL.....	110
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	110
5 ANÁLISIS QUIMIOINFORMÁTICO.....	112
6 PARTE EXPERIMENTAL.....	119
6.1 MATERIALES Y REACTIVOS.....	119
6.2 TÉCNICAS INSTRUMENTALES Y EQUIPOS.....	120

6.3 SÍNTESIS DE LAS <i>N</i> -ARILMETILANILINAS PRECURSORAS 1a-p	121
6.4 SÍNTESIS DE LAS <i>N</i> -ARILMETIL-4-(<i>N</i> -METILACETAMIDO)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 4a-p	128
6.4.1 <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4a	129
6.4.2 <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b ...	131
6.4.3 <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4c ...	132
6.4.4 <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4d	134
6.4.5 <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4e	135
6.4.6 <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4f	137
6.4.7 <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4g	138
6.4.8 <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4h	140
6.4.9 <i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4i	141
6.4.10 <i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4j	143

6.4.11	<i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4k</u>	144
6.4.12	<i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4l</u>	146
6.4.13	<i>N</i> -(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4m</u>	148
6.4.14	<i>N</i> -(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4n</u>	149
6.4.15	<i>N</i> -(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4o</u>	151
6.4.16	<i>N</i> -(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4p</u>	152
6.5	Síntesis de las <i>N</i> -arilmetil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas <u>5a-h</u>	154
6.5.1	<i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>5a</u>	155
6.5.2	<i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>5b</u>	155
6.5.3	<i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>5c</u>	156
6.5.4	<i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>5d</u>	157

6.5.5	<i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 5e	158
6.5.6	<i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 5f	159
6.5.7	<i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 5g	159
6.5.8	<i>N</i> -(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 5h	160
7	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	162
7.1	SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES N-ARILMETIL ANILINAS.....	164
7.2	ENSAYOS PRELIMINARES DE OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE N-ARILMETIL-4-(N-METILACETAMIDO)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS.....	169
7.3	SÍNTESIS VIA LA REACCIÓN iDAcat DE LAS NUEVAS N-ARILMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 4a-p y 5a-h	172
7.4	CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS <i>N</i> -(1-BENCIL)-4-(N-METILACETAMIDO)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 4a-d	179
7.5	CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS <i>N</i> -(1-BENCIL)-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 5a-h	214
7.6	ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA.....	229

7.6.1 Ensayos de la actividad larvicida de las N-ARILMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 4a-p	229
7.6.2 Establecimiento y mantenimiento de la colonia del mosquito del género <i>Aedes aegypti</i>	230
7.6.3 Ensayo de actividad insecticida sobre larvas del mosquito del género <i>Aedes aegypti</i>	232
7.6.4 Inhibición in vitro de la enzima AChE comercial (<i>Electroforus electricus</i>)	240
8 CONCLUSIONES	250
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	252
BIBLIOGRAFIA.....	265
ANEXOS.....	279

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1. Compuestos quinolínicos con actividad antipalúdica.....	57
Figura 2. Algunos alcaloides con relevancia biológica.....	58
Figura 3. Algunas tetrahydroquinolinas con actividad antibacterial.....	59
Figura 4. Tetrahydroquinolinas como agentes antivirales.....	60
Figura 5. Ejemplos de tetrahydroquinolinas en ensayos antitumorales.....	61
Figura 6. Otras tetrahydroquinolinas biológicamente activas.....	62
Figura 7. Derivados tetrahydroquinolínicos con efecto larvicida.....	63
Figura 8. Bis-tetrahydroquinolinas con actividad inhibitoria de las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa.....	63
Figura 9. Diagramas de energía de los OM de frontera para los diferentes tipos de reacción de Diels-Alder.....	67
Figura 10. Fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.....	89
Figura 11. La 1-bencil-4-[5,6-dimetoxi-(1-indaneno)-2-il]metilpiperidina y algunos de sus derivados con propiedades inhibitorias de AChE mejoradas.....	90

Figura 12. Un derivado <i>N</i> -bencil tetrahydroquinolínico con actividad Anti-leishmaniásica.....	91
Figura 13. Compuestos <i>N</i> -bencil-4-benzoilaminopiperidínicos como potenciales indicadores de cáncer de mama.....	92
Figura 14. Híbrido molecular cromeno/ <i>N</i> -bencilpiperidina, un potente inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa.....	93
Figura 15. Estructura molecular del neurotransmisor acetilcolina.....	94
Figura 16. Ciclo de la acetilcolina antes, durante y después del proceso sináptico.....	95
Figura 17. Interacciones de la acetilcolina en el centro activo de la enzima acetilcolinesterasa.....	97
Figura 18. Carbamatos y compuestos organofosforados más usados como insecticidas.....	100
Figura 19. Factores relevantes en el análisis quimiinformático de las moléculas sintetizadas.....	113
Figura 20. Obtención de los parámetros de Lipinski con el programa Molinspiration.....	113
Figura 21. Datos de toxicidad para la talidomida en el programa Osiris Property Explorer.....	114
Figura 22. Estructura de los derivados a evaluar con el software Molinspiration...	115
Figura 23. Espectro IR de la <i>N</i> -(3,4-dimetoxibencil)-4-metoxianilina 1p	167

Figura 24. Espectro de masas de la <i>N</i> -bencil-4-metilanilina 1c	168
Figura 25. Espectro IR de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4d	181
Figura 26. Espectro de masas de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4d	184
Figura 27. Cromatograma de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b	185
Figura 28. Espectro de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4d	187
Figura 29. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4d	193
Figura 30. Espectro ¹ H, ¹ H-NOESY de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.....	195
Figura 31. Expansión del espectro ¹ H, ¹ H-NOESY de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b	195
Figura 32. Espectros ¹³ C-RMN y DEPT-135 de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4d	199
Figura 33. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4d	202
Figura 34. Espectro IR de la <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxiobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4g	204

Figura 35. Espectro de masas de la <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4g	207
Figura 36. Espectro de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de la <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4g	209
Figura 37. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de la <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4g	213
Figura 38. Espectros ¹³ C-RMN y DEPT-135 de la <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4g	215
Figura 39. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4g	219
Figura 40. Espectro IR de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5b	222
Figura 41. Espectro de masas de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5b	223
Figura 42. Espectro de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5b	225
Figura 43. Espectro ¹ H, ¹ H-COSY de <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 5b	229

Figura 44. Espectros ¹³ C-RMN y DEPT-135 de la N-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 5b	231
Figura 45. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la N-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 5d	235
Figura 46. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de las N-(1-bencil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 5b	237
Figura 47. Establecimiento y mantenimiento de una colonia de mosquitos <i>Aedes aegypti</i>	240
Figura 48. Preparación de las réplicas para el ensayo in vivo de larvas de <i>Aedes aegypti</i>	242
Figura 49. N-arilmetil tetrahydroquinolinas con mejores perfiles larvicidas frente <i>Aedes</i>	249
Figura 50. Esquema de la distribución de las concentraciones en la microplaca...253	
Figura 51. N-arilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas con la mayor acción inhibidora de la enzima AChE.....	257

LISTA DE ESQUEMAS

	Página
Esquema 1. Síntesis de dihidropironas fusionadas vía la reacción de Diels-Alder.	69
Esquema 2. Posibles mecanismos de reacción por los que transcurre la reacción DA.....	71
Esquema 3. Reacción de Povarov y Grigos para acceder a 2-arilquinolinas.....	72
Esquema 4. Posibles mecanismos de la reacción imino Diels-Alder.....	74
Esquema 5. Descripción del mecanismo de reacción para la síntesis de 4-alcoxi-2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas vía la reacción de imino DA.....	76
Esquema 6. Reacción de Grieco-Bahsas para la síntesis de 2-aril tetrahidroquinolinas.....	77
Esquema 7. Síntesis de 2,4-diariltetrahidroquinolinas vía iDA bajo condiciones de reacción amigables con el medio ambiente.....	78
Esquema 8. Síntesis de tetrahidroquinolinas catalizadas por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y el norborneno como dienófilo a través de la reacción iDA.....	79
Esquema 9. Síntesis de tetrahidroquinolinas catalizada por CAN y utilizando enamidas como dienófilos.....	79

Esquema 10. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción imino Diels-Alder, usando BiCl ₃ como catalizador.....	81
Esquema 11. Versiones inter e intramolecular de la reacción iDA (Povarov-Grigos).....	81
Esquema 12. Metodología en paralelo de reducción-aminación reductiva para la síntesis intramolecular de tetrahydroquinolinas.....	82
Esquema 13. Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.....	83
Esquema 14. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción imino DA catiónica.....	84
Esquema 15. Síntesis de ciclopenta[c]quinolinas vía la cicloadición [4π++2π].....	85
Esquema 16. El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de THQs.....	86
Esquema 17. Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando Dy(OTf) ₃ como catalizador.....	86
Esquema 18. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -alquilaminas.....	87
Esquema 19. Generación de 2-azabutadienos mediante descomposición ácida de azidas.....	87
Esquema 20. Síntesis de derivados del ácido quinolin-3-carboxílico vía la reacción iDAcat.....	88

Esquema 21. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de materias primas renovables.....	89
Esquema 22. Reacción de degradación de la acetilcolina.....	99
Esquema 23. Mecanismo de liberación de colina y restitución de la enzima.....	101
Esquema 24. Carbamilación de la enzima a través de la interacción de serina con el carbamato Propoxur.....	102
Esquema 25. Esquema sintético general para acceder a las <i>N</i> -arilmetil tetrahydroquinolinas, compuestos con el fragmento <i>N</i> -bencilpiperidínico presente en el donepezilo.....	166
Esquema 26. Síntesis de los precursores <i>N</i> -arilmetilanilinas 1a-p a partir de anilinas <i>p</i> -sustituidas y arilaldehídos.....	167
Esquema 27. Síntesis one pot de las <i>N</i> -arilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4a-p y 5a-h vía reacción iDAcat.....	177
Esquema 28. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario catiónico <i>N</i> -bencil- <i>N</i> -metilenbenzoaminio, mediado por el ácido de Lewis.....	180
Esquema 29. Posibles etapas del proceso mecanístico propuestas para la reacción iDAcat.....	182
Esquema 30. Posibles isómeros α y β de la mezcla enantiomérica de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 4b	200
Esquema 31. Método de inhibición analítico de la enzima AChE reportado por Ellman.....	254

LISTA DE TABLAS

	Página
Tabla 1. Parámetros obtenidos del programa Molinspiration.....	116
Tabla 2. Valores de toxicidad obtenidos en Osiris Property Explorer.....	118
Tabla 3. Estructuras de las <i>N</i> -arilmetilanilinas sustituidas <u>1a-p</u>	121
Tabla 4. Estructuras de las <i>N</i> -arilmetil tetrahydroquinolinas sustituidas <u>4a-p</u>	128
Tabla 5. Características fisicoquímicas de las <i>N</i> -arilmetilanilinas <u>1a-p</u> precursoras.....	166
Tabla 6. Bandas de absorción características [cm ⁻¹] de las <i>N</i> -arilmetilanilinas <u>1a-p</u>	167
Tabla 7. Iones y aductos más relevantes de los precursores <i>N</i> -arilmetilanilinas <u>1a-p</u>	169
Tabla 8. Evaluación de algunos catalizadores y disolventes en la síntesis de la <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>4b</u>	171
Tabla 9. Características fisicoquímicas de las <i>N</i> -arilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas <u>4a-p</u>	174

Tabla 10. Características fisicoquímicas de las <i>N</i> -arilmetil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 5a-h	175
Tabla 11. Bandas de absorción características [cm ⁻¹] de las <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4a-d	182
Tabla 12. Iones y fragmentos [m/z] más relevantes de las <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4a-d	184
Tabla 13. Señales de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de los protones aromáticos y piperidínicos de la serie de <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4a-d	190
Tabla 14. Señales de ¹ H-RMN (400 MHz, CDCl ₃) de los protones misceláneos de la serie de <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4a-d ...	191
Tabla 15. Señales de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de los carbonos aromáticos y piperidínicos de la serie de <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4a-d	200
Tabla 16. Señales de ¹³ C-RMN (100 MHz, CDCl ₃) de los carbonos misceláneos de la serie de <i>N</i> -(1-bencil)-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4a-d ...	201
Tabla 17. Bandas de absorción características [cm ⁻¹] de las <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4e-h	205
Tabla 18. Iones y fragmentos [m/z] más relevantes de las <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 4e-h	207

Tabla 19. Señales de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los protones aromáticos y piperidínicos de la serie de <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>4e-h</u>	210
Tabla 20. Señales de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los protones misceláneos de la serie de <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>4e-h</u>	212
Tabla 21. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los carbonos aromáticos y piperidínicos de la serie de <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>4e-h</u>	216
Tabla 22. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los carbonos misceláneos de la serie de <i>N</i> -(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(<i>N</i> -metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>4e-h</u>	217
Tabla 23. Bandas de absorción características [cm^{-1}] de las <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>5a-d</u>	222
Tabla 24. Iones y fragmentos más relevantes de las <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>5a-d</u>	224
Tabla 25. Señales de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la serie las <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>5a-d</u>	227
Tabla 26. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de la serie de las <i>N</i> -(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>5a-d</u>	233
<u>Tabla 27.</u> Actividad larvica preliminar de las <i>N</i> -arilmetil tetrahidroquinolinas <u>4a-p</u>	243

Tabla 28. Resultados del análisis bajo modelo Probit de los análogos 4d , 4e , 4f y 4j	244
Tabla 29. <i>N</i> -arilmetil tetrahydroquinolinas 4a-p clasificadas por series o familias..	247
Tabla 30. Resultados de los ensayos de inhibición de la enzima AChE a los derivados 4a-p	254

LISTA DE ANEXOS

Estos Anexos se encuentran en la carpeta adjunta

ANEXO 1. Espectros de IR, MS, RMN ^1H y RMN ^{13}C de las *N*-arilmetilanilinas precursoras **1a-p**

ANEXO 2. *N*-bencilanilina **1a**

ANEXO 3. *N*-bencil-4-cloroanilina **1b**

ANEXO 4. *N*-bencil-4-metilanilina **1c**

ANEXO 5. *N*-bencil-4-metoxianilina **1d**

ANEXO 6. *N*-(3,4-metilendioxobencil)anilina **1e**

ANEXO 7. *N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-cloroanilina **1f**

ANEXO 8. *N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-metilanilina **1g**

ANEXO 9. *N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-metoxianilina **1h**

ANEXO I-1I. *N*-(4-metoxibencil)anilina **1i**

ANEXO 10. *N*-(4-metoxibencil)-4-cloroanilina **1j**

ANEXO 11. *N*-(4-metoxibencil)-4-metilanilina **1k**

- ANEXO 12.** *N*-(4-metoxibencil)-4-metoxianilina **1l**
- ANEXO 13.** *N*-(3,4-dimetoxibencil)anilina **1m**
- ANEXO 14.** *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-cloroanilina **1n**
- ANEXO 15.** *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilanilina **1o**
- ANEXO 16.** *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metoxianilina **1p**
- ANEXO 17.** *N*-bencilanilina **1a**
- ANEXO 18.** *N*-bencil-4-cloroanilina **1b**
- ANEXO 19.** *N*-bencil-4-metilanilina **1c**
- ANEXO 20.** *N*-bencil-4-metoxianilina **1d**
- ANEXO 21.** *N*-(3,4-metilendioxobencil)anilina **1e**
- ANEXO 22.** *N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-cloroanilina **1f**
- ANEXO 23.** *N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-metilanilina **1g**
- ANEXO 24.** *N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-metoxianilina **1h**
- ANEXO 25.** *N*-(4-metoxibencil)anilina **1i**
- ANEXO 26.** *N*-(4-metoxibencil)-4-cloroanilina **1j**
- ANEXO 27.** *N*-(4-metoxibencil)-4-metilanilina **1k**
- ANEXO 28.** *N*-(4-metoxibencil)-4-metoxianilina **1l**

ANEXO 29. *N*-(3,4-dimetoxibencil)anilina **1m**

ANEXO 30. *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-cloroanilina **1n**

ANEXO 31. *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilanilina **1o**

ANEXO 32. *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metoxianilina **1p**

ANEXO 33. Espectros de IR, MS, RMN ¹H y RMN ¹³C, DEPT 135, COSY, HSQC, NOESY, HMBC de las *N*-arilmetilanilina tetrahydroquinolinas **4a-p**

ANEXO 34. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**

ANEXO 35 *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**

ANEXO 36. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4c**

ANEXO 37. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**

ANEXO 38. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4e**

ANEXO 39. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4f**

ANEXO 40. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**

ANEXO 41. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4h**

ANEXO 42. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4j**

ANEXO 43. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4j**

ANEXO 44. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4k**

ANEXO 45. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4l**

ANEXO 46. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4m**

ANEXO 47. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4n**

ANEXO 48. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4o**

ANEXO 49. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4p**

ANEXO 50. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4a**

ANEXO 51. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**

ANEXO 52. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4c**

ANEXO 53. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4d**

ANEXO 54. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4e**

ANEXO 55. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4f**

ANEXO 56. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**

ANEXO 57. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4h**

ANEXO 58. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4i**

ANEXO 59. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4j**

ANEXO 60. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4k**

ANEXO 61. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4l**

ANEXO 62. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4m**

ANEXO 63. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4n**

ANEXO 64. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4o**

ANEXO 65. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4p**

ANEXO 66. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**

ANEXO 67. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**

ANEXO 68. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4c**

ANEXO 69. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**

ANEXO 70. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4e**

ANEXO 71. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4f**

ANEXO 72. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**

ANEXO 73. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4h**

ANEXO 74. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4i**

ANEXO 75. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4j**

ANEXO 76. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4k**

ANEXO 77. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4l**

ANEXO 78. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4m**

ANEXO 79. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4n**

ANEXO 80. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4o**

ANEXO 81. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4p**

ANEXO 82. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**

ANEXO 83. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**

ANEXO 84. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4c**

ANEXO 85. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4d**

ANEXO 86. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4e**

ANEXO 87. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4f**

ANEXO 88. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**

ANEXO 89. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4h**

ANEXO 90. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4i**

ANEXO 91. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4j**

ANEXO 92. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4k**

ANEXO 93. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4l**

ANEXO 94. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4m**

ANEXO 95. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4n**

ANEXO 96. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4o**

ANEXO 97. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4p**

ANEXO 98. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a**

ANEXO 99. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**

ANEXO 100. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4c**

ANEXO 101. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**

ANEXO 102. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4e**

ANEXO 103. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4f**

ANEXO 104. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**

ANEXO 105. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4h**

ANEXO 106. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4i**

ANEXO 107. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4j**

ANEXO 108. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4k**

ANEXO 109. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4l**

ANEXO 110. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4m**

ANEXO 111. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4n**

ANEXO 112. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4o**

ANEXO 113. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4p**

ANEXO 114. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**

ANEXO 115. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4d**

ANEXO 116. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**

ANEXO 117. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4i**

ANEXO 118. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4p**

ANEXO 119. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**

ANEXO 120. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4d**

ANEXO 121. *N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**

ANEXO 122. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4i**

ANEXO 123. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4p**

ANEXO 124. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**

ANEXO 125. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4p**

ANEXO 126. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**

ANEXO 127. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4p**

ANEXO 128. Espectros de IR, MS, RMN 1H y RMN 13C, DEPT 135, COSY, HSQC, NOESY, HMBC de las *N*-arilmetilanilina tetrahidroquinolinas **5a-p**

ANEXO 129. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5a**

ANEXO 130. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5b**

ANEXO 131. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5c**

ANEXO 132. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5d**

ANEXO 133. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5e**

ANEXO 134. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5f**

ANEXO 135. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5g**

ANEXO 136. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5h**

ANEXO 137. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5a**

ANEXO 138. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**

ANEXO 139. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**

ANEXO 140. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d**

ANEXO 141. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**

ANEXO 142. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5f**

ANEXO 143. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5g**

ANEXO 144. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5h**

ANEXO 145. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3, 4-tetrahydroquinolina **5a**

ANEXO 146. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**

ANEXO 147. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5c**

ANEXO 148. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d**

ANEXO 149. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**

ANEXO 150. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5f**

ANEXO 151. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5g**

ANEXO 152. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5h**

ANEXO 153. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3, 4-tetrahydroquinolina **5a**

ANEXO 154. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5b

ANEXO 155. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5c

ANEXO 156. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5d

ANEXO 157. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5e

ANEXO 158. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5f

ANEXO 159. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5g

ANEXO 160. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5h

ANEXO 161. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3, 4-tetrahydroquinolina
5a

ANEXO 162. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5b

ANEXO 163. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina
5c

ANEXO 164. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d**

ANEXO 165. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5e**

ANEXO 166. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5f**

ANEXO 167. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5g**

ANEXO 168. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5h**

ANEXO 169. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**

ANEXO 170. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5g**

ANEXO 171. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**

ANEXO 172. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5g**

ANEXO 173. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**

ANEXO 174. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina
5b

LISTA DE ABREVIATURAS

AChE Acetilcolinesterasa

AcOH Ácido acético

AcONa Acetato de sodio

°C Grados Centígrados

CG-EM Cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas

cm⁻¹ Centímetros recíprocos

¹³C-RMN Resonancia magnética nuclear de carbono 13

d Doblete

dd Doblete de doblete

ddd Doble doblete de doblete

DMSO-d6 Dimetilsulfóxido deuterado

DNTB Ácido 5,5'-ditiobis-[2-nitrobenzoico]

EA Enfermedad de Alzheimer

g Gramos

g/mol Gramos por mol

Hz Hertzios

¹H-RMN Resonancia magnética nuclear de protones

IC₅₀ Concentración inhibitoria del 50%

InAChE Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa

IR Infrarrojo

J Constante de acoplamiento

M Mega

m Multiplete

M⁺ Ión molecular

Me Metilo

MeCN Acetonitrilo

MeOH Metanol

µg/mL Microgramo por mililitro

mg/L Miligramo por litro

Min Minutos

mL Mililitros

mmol Milimol

m/z Relación masa sobre carga

OMe Metoxilo

p.f. Punto de fusión

Ph Fenilo

PM Peso molecular

%p/p Porcentaje peso a peso

ppm Partes por millón

RMN Resonancia magnética nuclear

s Singulete

SNC Sistema nervioso central

t Triplete

t.a. Temperatura ambiente

t_R Tiempo de retención

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS *N*-ARILMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLÍNICOS, COMPUESTOS CON EL FRAGMENTO FARMACOFÓRICO *N*-ARILMETILPIPERIDINA PRESENTE EN EL DONEPEZILO, Y SU POTENCIAL ACTIVIDAD LARVICIDA EN *Aedes aegypti**

AUTOR: MONARES BUENO, Fabian Leonardo.** GÓMEZ BARAJAS, Sergio Andrés.**

PALABRAS CLAVE: *N*-bencilpiperidina, fragmento farmacofórico del Donepezilo, 1,2,3,4.tetrahidroquinolinas, reacción imino Diels-Alder catiónica (iDACat), inhibidores acetilcolinesterasa AChE, larvicidas del *A. aegypti*.

DESCRIPCIÓN: Las tetrahidroquinolinas (THQs) son un importante grupo de compuestos heterocíclicos que han mostrado actividad farmacoterapéutica relevante. Dentro de dichas propiedades resaltan su actividad como agentes antitumorales, antiparasitarios, antivirales, antibióticos, antipsicóticos, antidepresivos, vasodilatadores y larvicidas. Algunos estudios han reportado que ciertos compuestos con el fragmento farmacofórico, del fármaco Donepezilo, la *N*-bencilpiperidina, presentan muy buenas propiedades inhibitorias de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) y larvicida, incluidos los aminonitrilos y algunas tetrahidroquinolinas.

En el presente trabajo se llevó a cabo la síntesis de una nueva serie de *N*-arilmetil THQs polifuncionadas vía la reacción imino Diels-Alder catiónica (iDACat) con muy buenos rendimientos de reacción (78-94%), a través de una metodología one-pot, entre diversas *N*-arilmetilanilinas preformadas, formaldehído y como olefina activada la *N*-metil-*N*-vinilacetamida. Luego de realizar múltiples ensayos preliminares de optimización de las condiciones de reacción, se seleccionó el InCl₃ (10% mol) y el acetonitrilo (CH₃CN) como catalizador y disolvente respectivamente.

Finalmente, el potencial de la actividad larvicida contra el hematófago *A. aegypti*, y los ensayos de inhibición de la AChE, fueron realizados en el Centro de Investigaciones en Enfermedades Tropicales CINTROP, de la UIS, los resultados de los ensayos insecticidas *in vivo* mostraron que, bajo condiciones de laboratorio, en el estadio larval, la especie *A. aegypti* es susceptible ante el empleo de los análogos sintetizados, destacando a los compuestos evaluados (**4d**, **4f**, **4g**, **4i**) como aquellas moléculas con mayor actividad insecticida, tal como lo demostró el análisis de Probit cuyos valores LC₅₀ [µg/mL] fueron: (42.39, 21.21, 88.49, 65.54) respectivamente. y a su vez, los mejores Inhibidores de AChE fueron los compuestos (**4a**, **4e**, **4i**, **4m**) con IC₅₀ [µg/mL]: (2.44, 5.63, 6.97, 4.73).

* Trabajo de Grado para optar al título de Químico

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal – CODEIM. Director: Arnold Rafael Romero Bohorquez, Qco., *PhD*. Co-director: Jonny Edward Duque Luna, Biol., *PhD*.

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS OF NEW *N*-ARYLMETHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLINIC DERIVATIVES COMPOSED WITH THE *N*-ARYLMETHYLPIPERIDINE PHARMACOPHORIC FRAGMENT PRESENT IN DONEPEZYL, AND ITS POTENTIAL ACTIVITY LARVICIDE IN *Aedes aegypti*

AUTHOR: MONARES BUENO, Fabian Leonardo.** GÓMEZ BARAJAS, Sergio Andrés.**

KEY WORDS: *N*-benzylpiperidine, pharmacophoric fraction of Donepezil, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, cationic Diels-Alder imine reaction (iDACat), AChE acetylcholinesterase inhibitors, *A. aegypti* larvicides.

DESCRIPCIÓN: Tetrahydroquinolines (THQs) are an important group of heterocyclic compounds that have shown relevant pharmacotherapeutic activity. Within these properties they highlight their activity as antitumor agents, antiparasitic, antiviral, antibiotics, antipsychotics, antidepressants, vasodilators and larvicides. Some studies have reported that certain compounds with the pharmacophore fragment, Donepezil drug, *N*-benzylpiperidine, have very good inhibitory properties of the enzyme acetylcholinesterase (AChE) and larvicide, including aminonitriles and some tetrahydroquinolines.

In the present work the synthesis of a new series of polyfunctional *N*-arylmethyl THQs was carried out via the cationic Diels-Alder imino reaction (iDACat) with very good reaction yields (78-94%), through a methodology one-pot, among various preformed *N*-arylmethylanilines, formaldehyde and as activated olefin the *N*-methyl-*N*-vinylacetamide. After performing multiple preliminary optimization tests of the reaction conditions, InCl_3 (10 mol%) and acetonitrile (CH_3CN) were selected as the catalyst and solvent respectively.

Finally, the potential of larvicidal activity against hematophagous *A. aegypti* and AChE inhibition assays were performed in the Research Center for Tropical Diseases, CINTROP, at the UIS, the results of the *in vivo* insecticidal trials showed that, The species *A. aegypti* is susceptible to the use of the synthesized analogues, underlining the evaluated compounds (**4d**, **4f**, **4g**, **4i**) as those molecules with higher insecticidal activity, such as was demonstrated by the Probit analysis whose LC_{50} values [$\mu\text{g} / \text{mL}$] were: (42.39, 21.21, 88.49, 65.54) respectively. And the best AChE Inhibitors were the compounds (**4a**, **4e**, **4i**, **4m**) with IC_{50} [$\mu\text{g} / \text{mL}$]: (2.44, 5.63, 6.97, 4.73).

**Faculty of Science. Department of Chemistry. Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal – CODEIM. Director: Arnold Rafael Romero Bohorquez, Qco., *PhD*. Co-director: Jonny Edward Duque Luna, Biol., *PhD*.

INTRODUCCIÓN

Desde tiempos inmemorables, los seres humanos han convivido y combatido con una amplia gama de agentes infecciosos. La mayoría de las veces y de manera casi empírica, el hombre ha utilizado como arma molecular parte del arsenal botánico de su entorno. A lo largo de los años, dicho método de defensa natural se fue consolidando gracias al nacimiento y avance de ciencias como la química orgánica y la medicina. De hecho, el aislamiento de metabolitos de plantas con propiedades farmacológicas, la elucidación estructural de dichos metabolitos a través de técnicas instrumentales cada vez más sofisticadas, el diseño e implementación de nuevas rutas sintéticas que han permitido acceder a compuestos con propiedades biológicas similares o mejores que las de los fitofármacos previamente descritos y el desarrollo de potentes herramientas químio-informáticas que han facilitado profundizar en estudios de relación estructura-actividad, son sólo algunos de los hitos más importantes en la lucha diaria contra las diversas afecciones fisiológicas que aquejan a la humanidad.

Si bien es cierto que la comunidad científica, en general, ha venido realizando incontables esfuerzos hacia el descubrimiento y desarrollo de nuevos compuestos biológicamente activos, los cuales, a su vez, han permitido combatir un gran número de enfermedades, los seres humanos continúan siendo amenazados por bacterias, parásitos o virus patógenos, más agresivos o cada vez más resistentes. Una de las patologías que resume casi a cabalidad el escenario anteriormente descrito, es la representada por un grupo de enfermedades víricas transmitidas por el vector *Aedes aegypti*. El virus del Dengue, el virus responsable de la fiebre amarilla, y los

recientemente propagados, los virus del Chikungunya y del Zika, son todos virus considerados de interés global debido a su gran morbilidad y, en especial en los países más pobres del planeta, alta tasa de mortalidad. La situación se torna aún más preocupante, si se tiene en cuenta que todavía no existen tratamientos específicos para combatirlos, ni mucho menos vacunas efectivas y seguras.

Hasta la fecha, los controles sociales, químicos y biológicos del vector *Aedes aegypti* han sido las estrategias más utilizadas para prevenir la proliferación del mosquito. En este sentido, se han realizado incontables campañas de prevención y concientización a la población, con el fin de erradicar los depósitos acuíferos residenciales que brindan las condiciones óptimas de desarrollo del hematófago, sin obtener una solución efectiva. Por lo tanto, se ha hecho necesario la implementación de controles químicos, los cuales hasta la fecha demandan del uso de grandes cantidades de agentes insecticidas altamente letales, como es el caso de algunos carbamatos u organofosforados.

No obstante, el uso indiscriminado de dichos insecticidas ha generado una de las grandes problemáticas que actualmente afronta la lucha contra enfermedades como el dengue o la fiebre amarilla; el vector ha creado una alta resistencia a la acción larvicida o adulticida, lo que ha generado que la biodisponibilidad de los agentes insecticidas sea mínima y no afecte considerablemente el aumento en la población del mosquito.

Dentro de los mecanismos de acción establecidos para varios insecticidas se ha identificado la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). El estudio exhaustivo de inhibidores selectivos de dicha enzima ha permitido el desarrollo de compuestos capaces de afectar la transmisión de impulsos nerviosos; es así como al acumularse la acetilcolina en el tejido neuromuscular del insecto, ya sea en su fase larvaria o adulta, se produce una parálisis progresiva y finalmente la muerte.

Dentro de los compuestos con potente actividad inhibidora de la enzima AChE se encuentra el reconocido fármaco donepezilo, una *N*-bencil piperidina que en varias ocasiones ha sido empleada como compuesto líder, con el objeto de acceder a nuevas entidades químicas análogas con actividad inhibidora de la AChE más eficaz y con menos toxicidad que el mismo fármaco.

Con base en lo anterior, el presente Trabajo de Grado desarrollado en el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal – CODEIM, con el apoyo del Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales – CINTROP, se direccionó hacia la síntesis, purificación y caracterización estructural de una nueva quimioteca de derivados *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos, compuestos con el fragmento *N*-bencil piperidínico del fármaco donepezilo, empleando como herramienta sintética clave para la construcción del anillo tetrahydroquinolínico, la reacción imino Diels-Alder catiónica. A través de dicha reacción fue posible la obtención, de manera efectiva y *one-pot*, de una gran variedad de compuestos de naturaleza tetrahydroquinolínica. En adición, se realizó el correspondiente análisis de actividad larvicida frente al vector *Aedes aegypti* y, con el objetivo de correlacionar dicha actividad con un posible modo de acción, se midió, además, la

inhibición *in vitro* de los compuestos sintetizados frente a la enzima acetilcolinesterasa (AChE).

Resultados preliminares de esta investigación fueron mostrados, en la modalidad de póster, en el XXXII Congreso Latinoamericano de Química 2016, llevado a cabo en Chile.

Monares Bueno, F.; Gómez Barajas, S.; Romero Bohórquez, A. “*Síntesis de derivados N-bencil tetrahydroquinolínicos, compuestos con el fragmento farmacofórico N-bencil piperidina presente en el donepezilo*”. XXXII Congreso Latinoamericano de Química. 19-22 de enero de **2016**, Concepción-Chile.

1. ESTADO DEL ARTE

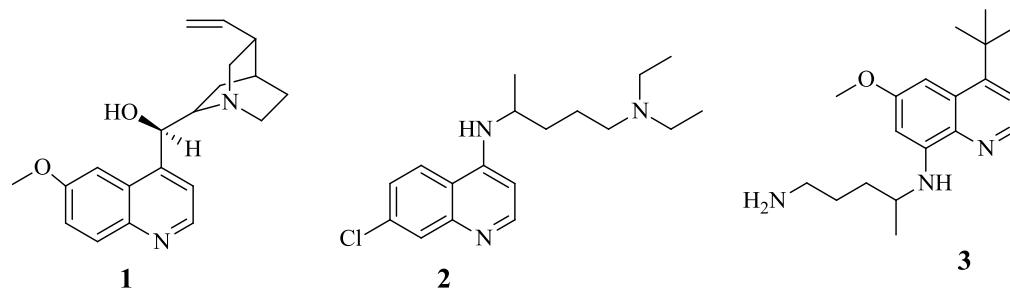
1.1 COMPUESTOS QUINOLÍNICOS: HISTORIA E IMPACTO EN LA BÚSQUEDA DE NUEVOS ANÁLOGOS BIOACTIVOS

Los primeros registros históricos relacionados con los compuestos quinolínicos datan de los años 1600. Para aquella época, la condesa de Chichón (España) se encontraba gravemente enferma de malaria, una patología producida por parásitos del género *Plasmodium*, la cual es transmitida por vectores artrópodos como los mosquitos. Debido a que la causa y forma de transmisión se desconocían, no existía la posibilidad de prevención, por lo cual dicha enfermedad fue considerada una afección casi incontrolable y de alto impacto en la época. Sin embargo, extractos de la corteza del árbol de quina, sirvieron de tratamiento para la antigua noble, hasta el punto de su total recuperación.^{1, 2} Dicha fuente renovable, perteneciente a la familia de *Rubicaceas* y al género *Chinchona*, se convirtió en un elixir medicinal de amplio uso por presentar diversos efectos biológicos, en especial, por actuar como agente antibacterial y antiparasitario.³

Estudios del extracto de quina permitieron identificar varios alcaloides de gran interés biológico, dentro de los cuales el más destacado fue la quinina **1**, la cual, a pesar de sus altos niveles de toxicidad, resultó poseer destacada actividad biológica frente al parásito *Plasmodium*.^{4, 5} Lo anterior promovió la búsqueda o síntesis de nuevos análogos quinolínicos con perfiles farmacocinéticos mejorados, que dió pie a que, a comienzos del siglo XIX, fueran desarrollados análogos de la quinina como

la cloroquina⁶ **2** y la *t*-butilprimaquina⁷ **3**, entre otros, los cuales se convirtieron en importantes agentes antipalúdicos (**Figura 1**).

Figura 1. Compuestos quinolínicos con actividad antipalúdica.

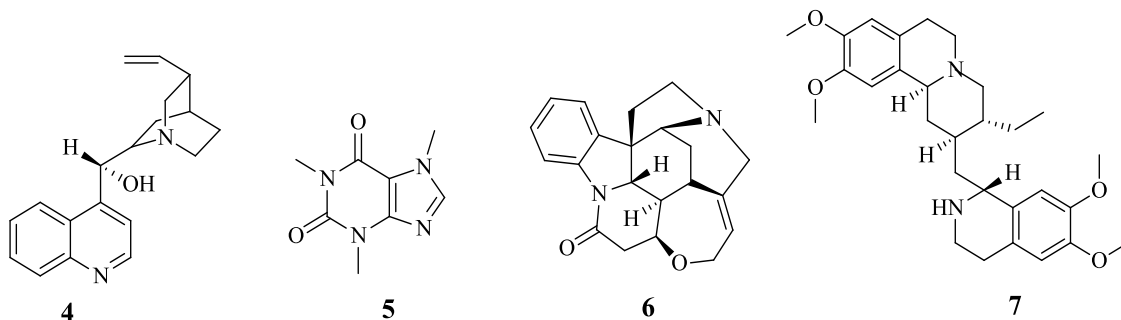


El descubrimiento de la quina y su importante aporte al desarrollo de nuevos análogos bioactivos, es sólo un ejemplo que muestra cómo las plantas han jugado un papel crucial en el bienestar de la sociedad, pues aparte de suministrar proteínas, carbohidratos y muchos micronutrientes, también las propiedades farmacoterapéuticas descubiertas para un sinnúmero de sus metabolitos secundarios han sido de vital importancia para mejorar la calidad de vida de los seres humanos. Así pues, la extracción, purificación y caracterización de sustancias obtenidas de diferentes partes de las plantas, se han convertido en el objeto de estudio de múltiples investigadores de las ciencias biomédicas.

Dentro de la búsqueda constante de nuevos metabolitos con potencial actividad biológica, entre los años 1817 y 1820, los investigadores franceses Pelletier y Canventou reportaron el aislamiento de importantes alcaloides⁸ como la quinina **1** y la cinchonina **4** de la corteza de quina, la cafeína **5**, la estricnina **6** de la *Strychnos nux-vomica* (Nuez vómica) y una de las primeras tetrahidroisoquinolinas, la emetina

7, de la *Carapichea ipecacuanha* (ipecacuana), empleada como eficiente amebicida (Figura 2).

Figura 2. Algunos alcaloides con relevancia biológica.



Con base en esto, el interés suscitado por los heterociclos bioactivos no sólo se enfocó en los compuestos quinolínicos, sino también en sus respectivos análogos reducidos. Algunos de los primeros reportes sobre la obtención de tetrahydroquinolinas se remontan a los años 1900, donde dichos heterociclos nitrogenados fueron obtenidos con ayuda de una metodología catalítica, que buscaba la reducción del sistema quinolínico, empleando PtO_2 como catalizador y ácido clorhídrico en atmósfera saturada con hidrógeno.^{9, 10}

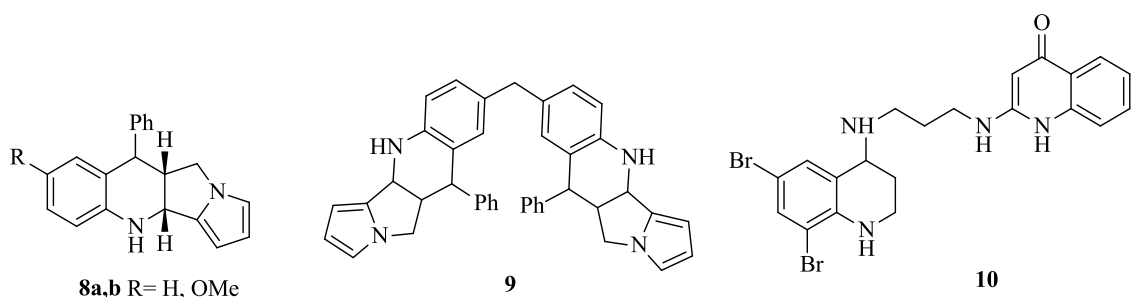
1.2 TETRAHIDROQUINOLINAS, HETEROCICLOS NITROGENADOS DE GRAN IMPACTO BIOLÓGICO

Las tetrahydroquinolinas, constituidas por un anillo de benceno fusionado con otro de piperidina, representan, sin lugar a dudas, una familia de compuestos de

reconocida efectividad farmacológica. Son muchos los frentes de acción biológica que cubren estos heterociclos, dentro de los cuales se destacan sus propiedades antibacteriales, antivirales, antifúngicas, antiparasitarias y anticancerígenas, entre otras.¹¹

Son ejemplos de compuestos tetrahydroquinolínicos con actividad antibacterial, los heterociclos nitrogenados **8a,b** y la bis-tetrahydroquinolina **9**. Estos derivados inhiben el efecto de la DNA girasa, la cual es responsable de reducir la tensión molecular causada por el super-enrollamiento durante la replicación del ADN,¹² mientras que el compuesto **10** interfiere en el normal funcionamiento de la metionil tRNA sintetasa, enzima necesaria para el proceso de traducción de proteínas bacteriales^{13,14} (**Figura 3**).

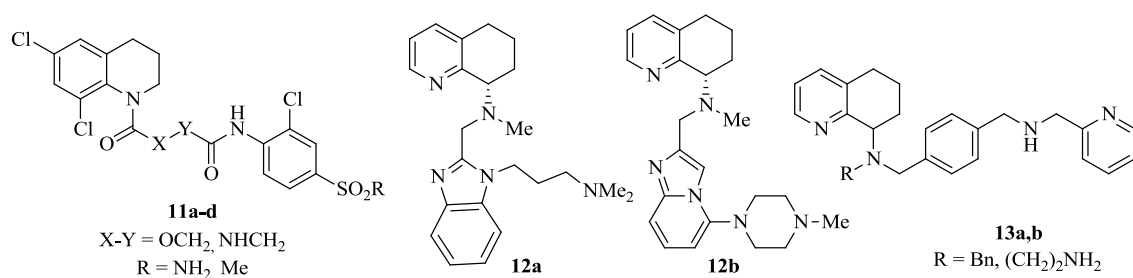
Figura 3. Algunas tetrahydroquinolinas con actividad antibacterial.



Por otro lado, en la incansable batalla contra el VIH, un virus que desencadena la supresión del sistema inmunológico humano y es causante de miles de muertes alrededor del mundo, se han sintetizado y evaluado heterociclos como **11a-d**, las

cuales presentaron notable carácter antiviral debido a que resultaron ser inhibidores no-nucleósidos de la transcriptasa inversa (NNRTI) y la proteasa IP, elementos claves en la terapia retroviral altamente activa (HAART).¹⁵ Además, algunos análogos 8-amino-5,6,7,8-tetrahidroquinolínicos como **12a,b**^{16,17} y **13a,b**¹⁸ actúan como antagonistas de CXCR4, una proteína G acoplada al receptor de quimioquinas, enzimas conocidas como co-receptores de gran variedad de cepas virales (**Figura 4**).

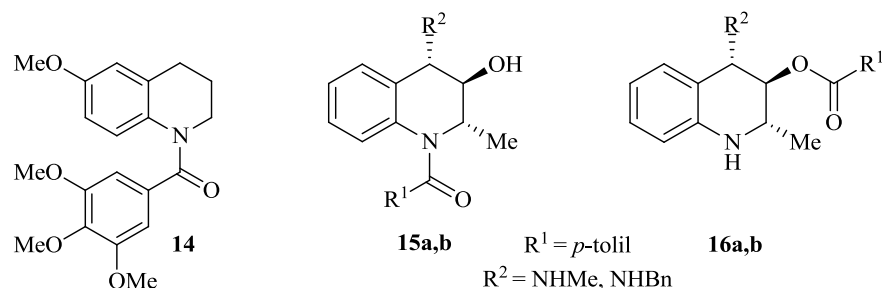
Figura 4. Tetrahydroquinolinas como agentes antivirales.



El cáncer encabeza las listas de morbilidad y mortalidad en individuos de todas las edades en el mundo. Los esfuerzos científicos por encontrar una cura eficaz y poco agresiva para esta enfermedad son casi incontables. En este marco de ideas, son muchos los compuestos heterocíclicos que han mostrado actividad anticancerígena, y dentro de éstos, algunos derivados tetrahydroquinolínicos han resultado ser potenciales agentes antitumorales.

El compuesto tetrahydroquinolínico *N*-trimetoxibenzoilado **14** presenta actividad citotóxica debido a que actúa como un inhibidor de la tubulina, proteína de vital importancia celular al encontrarse integrada en el citoesqueleto;¹⁹ por otro lado, bioensayos realizados a los derivados **15a,b** y **16a,b** mostraron que dichos compuestos presentan actividad moduladora sobre proteínas que desarrollan resistencia a múltiples drogas (MDR), lo cual es considerado una de las problemáticas más recurrentes en tratamientos anticancerígenos como la quimioterapia²⁰ (**Figura 5**).

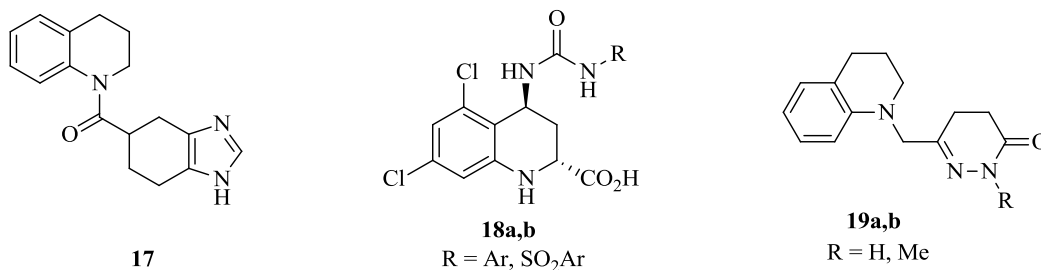
Figura 5. Ejemplos de tetrahydroquinolinas en ensayos antitumorales.



Otras aplicaciones biológicas de los compuestos tetrahydroquinolínicos han sido estudiadas. A manera de ejemplo, **17** es un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (5-hidroxitriptamina), que modula determinados procesos biológicos y neurológicos relacionados con la cognición y el estado de ánimo, lo que lo convierte en un potencial antidepresivo y antipsicótico,²¹ **18a,b** resultaron ser antagonistas de del receptor NMDA (*N*-metil-*D*-aspartato), lo que los convierte en potenciales

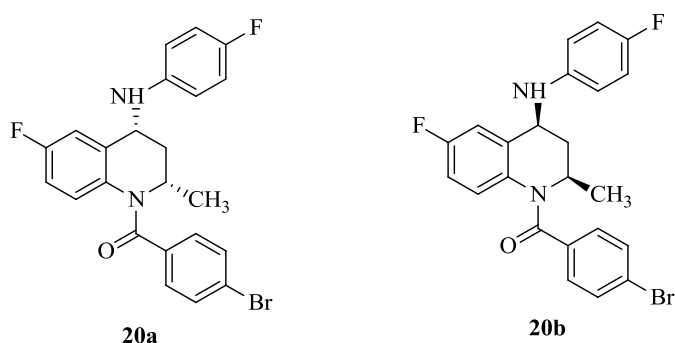
ansiolíticos para individuos que intentan dejar de fumar,^{22,23} y **19a,b** que destacan por su actividad vasodilatadora²⁴ (**Figura 6**).

Figura 6. Otras tetrahydroquinolinas biológicamente activas.



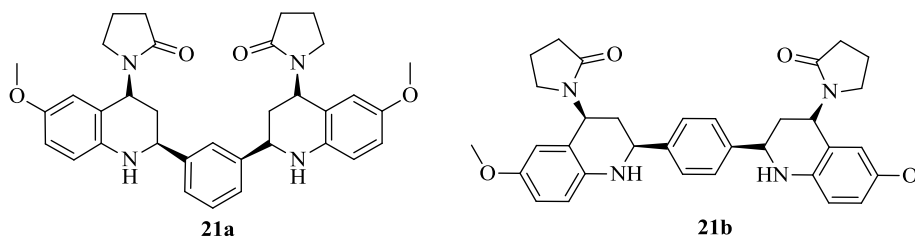
Dentro de los intereses de este trabajo sobresale el estudio de tetrahydroquinolinas como potenciales agentes con efecto insecticida y su potencial mecanismo de acción. Se han reportado valiosos avances de investigación, como el del equipo científico de Kitamura en 2013, en donde evaluaron la actividad larvica de los compuestos **20a** y **20b** frente al mosquito *Culex pipiens pallens*, obteniendo valores de LC₅₀ de 0.75 y 0.86 [μ M], respectivamente. Estos compuestos actúan como agonistas de la ecdisona, una hormona clave en el normal desarrollo de insectos a través de la metamorfosis²⁵ (**Figura 7**).

Figura 7. Derivados tetrahydroquinolínicos con efecto larvicida.



Duarte y colaboradores, pertenecientes al Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad de Talca, reportaron, en 2013, la síntesis de una quimioteca de bis-tetrahydroquinolinas a través de la reacción imino Diels-Alder, con el objetivo de evaluar la actividad colinérgica de dichos compuestos. Se realizaron ensayos *in vitro* de la actividad inhibitoria de **21a** frente a la enzima acetilcolinesterasa (AChE), y **21b** frente a butirilcolinesterasa (BuChE), obteniendo valores moderados de IC₅₀ de 122 [μM] y 323 [μM] respectivamente²⁶ (**Figura 8**).

Figura 8. Bis-tetrahydroquinolinas con actividad inhibitoria de las enzimas acetilcolinesterasa y butirilcolinesterasa.



A partir de lo mostrado anteriormente, es evidente que ante tal versatilidad biológica, es importante garantizar la síntesis de tetrahydroquinolinas de forma accesible y eficiente; por ello, los químicos orgánicos y afines tienen el deber de buscar exhaustivamente rutas viables para la constante obtención de nuevos compuestos, que brinden alternativas medicinales para la gran cantidad de enfermedades que el ser humano enfrenta en su diario vivir.

1.3 REACCIÓN DE DIELS-ALDER (DA), UNA VALIOSA RUTA SINTÉTICA EN LA CONSTRUCCIÓN DE DIVERSAS ESTRUCTURAS CÍCLICAS

A lo largo de los años los químicos orgánicos han venido aunando esfuerzos hacia el estudio integral de las diversas reacciones que gobiernan las transformaciones químicas y en particular han buscado una explicación clara de la forma en que éstas ocurren, en otras palabras, elucidando los mecanismos involucrados en dichas reacciones. En química orgánica las reacciones, por lo general, se pueden clasificar en aquellas donde hay formación de especies intermediarias como carbocationes, carbaniones o radicales e involucran especies donadoras (nucleófilos) y aceptoras (electrófilos) de pares de electrones, y aquellas donde no hay formación de especies intermediarias, las cuales ocurren de manera concertada, como en el caso de las reacciones pericíclicas. Estas últimas se han empleado en rutas sintéticas versátiles en la construcción de diversos derivados heterocíclicos, muchos de ellos con propiedades biológicas relevantes.

En 1928 fue reportado uno de los primeros ejemplos de una reacción de cicloadición; los químicos alemanes Otto Diels y Kurt Alder fueron pioneros en la

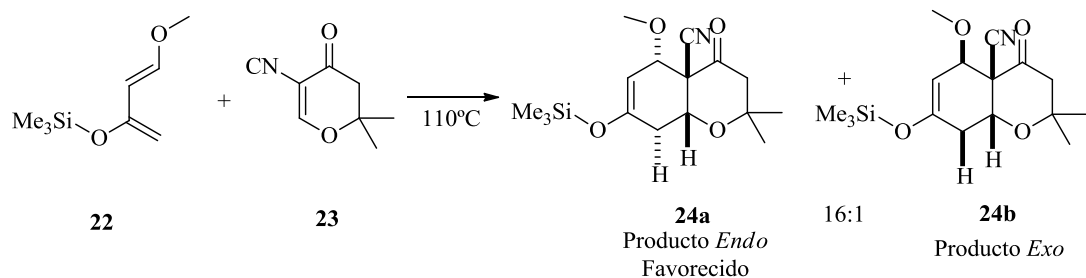
obtención de un carbociclo de seis miembros a partir del butadieno.²⁷ En aquella oportunidad, dicha reacción fue denominada síntesis diénica, pero con el paso del tiempo la reacción adquirió el nombre de síntesis de Diels-Alder, en honor a sus descubridores. En el año 1950, dichos investigadores fueron merecedores del premio Nobel de química debido a la importancia de esta reacción dentro de la industria química, ya que promovió la producción de plásticos y caucho sintético.²⁸

La reacción de Diels-Alder ocurre entre un dieno conjugado y un dienófilo, esta reacción usualmente no requiere un catalizador o iniciador y, a menudo, transcurre a temperatura ambiente o con un calentamiento moderado. Esta reacción es catalogada como una reacción pericíclica debido a que ocurre de manera concertada la formación de dos nuevos enlaces σ a partir o a expensas de dos enlaces π y se lleva a cabo a través de un estado de transición cíclico. Desde el punto de vista del mecanismo de reacción también es conocida como una reacción de cicloadición [4+2]. Luego de los importantes aportes de los químicos Robert Woodward y Roald Hoffmann para el entendimiento de los mecanismos de las reacciones pericíclicas, a partir de la simetría de los orbitales moleculares y del solapamiento de sus respectivos orbitales de frontera,²⁹ se pudo establecer que, en el caso de las reacciones de cicloadición [4+2], la interacción se presenta entre el orbital molecular de frontera ocupado más alto (HOMO) y el orbital molecular de frontera desocupado más bajo (LUMO) de las dos especies involucradas,³⁰ de tal forma que el dieno aporta cuatro (4) electrones π y el dienófilo aporta dos (2) electrones π .

Uno de los rasgos más importantes de esta reacción de cicloadición es su elevada regio y diastereoselectividad. Así pues, de las posibles orientaciones que pueden

optar el par dieno-dienófilo para la formación de los respectivos isómeros *endo* y *exo*, generalmente el aducto *endo* se obtiene de forma predilecta. Lo anterior fue corroborado en el trabajo reportado por Seth y colaboradores,³¹ en donde se llevó a cabo la síntesis de las dihidropironas fusionadas **24**, a partir del dieno de Danishefsky **22** y el dienófilo 2,3-dihidro-4-pirona **23**. Como producto de la reacción se obtiene la mezcla de estereoisómeros **24a-endo** y **24b-exo**, donde el isómero *endo* se encuentra favorecido (**Esquema 1**).

Esquema 1. Síntesis de dihidropironas fusionadas vía la reacción de Diels-Alder.

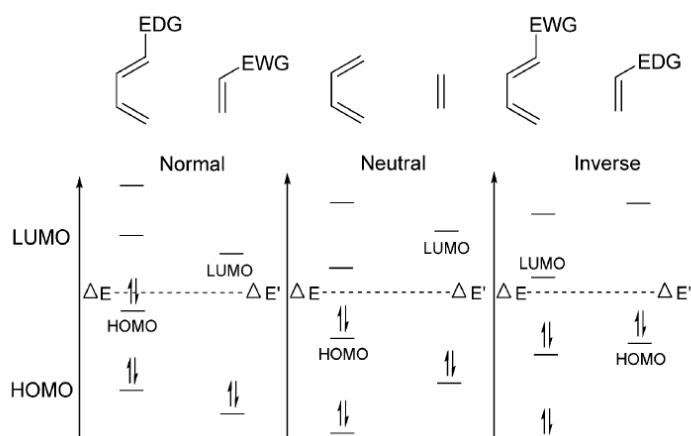


Existen tres tipos de reacciones de Diels-Alder, en función de la interacción entre sus respectivos orbitales moleculares de frontera HOMO/LUMO y la demanda electrónica que requieren para la formación del aducto esperado (**Figura 9**).

Cuando dicha interacción se lleva a cabo entre el HOMO del dieno y el LUMO del dienófilo, la reacción es catalogada de demanda normal de electrones. Así pues, si la especie diénica posee en su estructura grupos electrodonadores EDG (*Electron donating group*) se favorece el desarrollo de la reacción, aún en presencia de

dienófilos con grupos electroaceptores EWG (*Electron withdrawing group*), que intensifican su electrodeficiencia. Por otro lado, si el dienófilo posee un sustituyente electrodonador (EDG) y el dieno contiene grupos electroaceptores (EWG), la cicloadición [4+2] recibe el nombre de reacción de Diels-Alder de demanda inversa de electrones, y las interacciones entre sus orbitales frontera ocurren desde el LUMO del dieno y el HOMO del dienófilo. Finalmente, si tanto el dieno como el dienófilo no presentan ningún tipo de grupos que afecte su densidad electrónica, la reacción se denomina simplemente reacción de Diels-Alder.³²

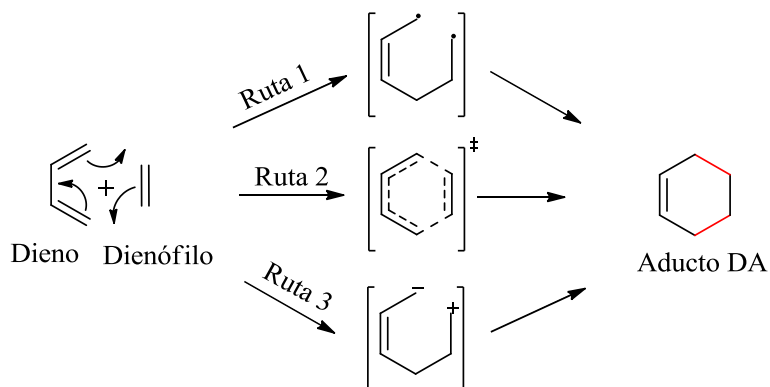
Figura 9. Diagramas de energía de los OM de frontera para los diferentes tipos de reacción de Diels-Alder.



Para la reacción de Diels-Alder se han propuesto hasta tres posibles mecanismos que explicarían cómo se lleva a cabo dicha reacción de cicloadición (**Esquema 2**).³³ En general, para las tres rutas más aceptadas, prima la idea de que la reacción ocurre a través de un estado de transición hexacíclico. En la ruta 1, se propone la

formación de un intermediario de naturaleza bi-radicalaria. En el caso de la ruta 2, no se observaría la formación de una especie intermediaria, y, en su lugar, lo que se propone es la formación de un estado de transición, en el que de manera concertada se forman dos (2) nuevos enlaces σ a expensas de dos (2) enlaces π . En el caso de la ruta 3, se propone la formación de una especie intermediaria zwitteriónica.

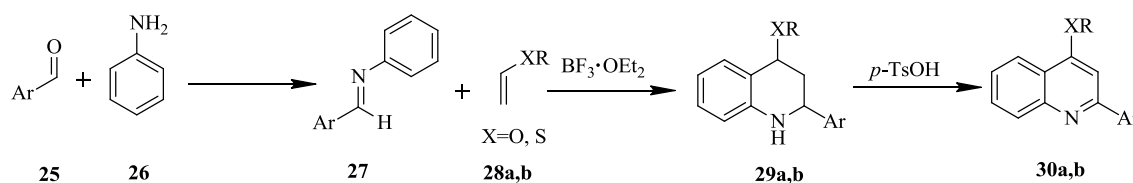
Esquema 2. Posibles mecanismos de reacción por los que transcurre la reacción DA.



1.3.1 Reacción de imino Diels-Alder. La reacción de cicloadición de Diels-Alder no sólo permite obtener carbociclos de seis miembros, sino que también ofrece la opción de sintetizar una gran variedad de heterociclos, como, por ejemplo, todos aquellos que poseen en su estructura un átomo de nitrógeno. Dentro de los heterociclos de mayor trascendencia se encuentran las quinolininas y sus análogos reducidos las tetrahydroquinolininas, no sólo por su reconocida ubiquidad, sino también porque poseen una gran riqueza en términos farmacológicos.

Dos de los pioneros en desarrollar la reacción de imino Diels-Alder y convertirla en una importante herencia sintética fueron los investigadores rusos Povarov y Grigos (1963), quienes a través de una reacción por pasos y a partir de las arilaldiminas preformadas **27** (productos de la condensación entre los arilaldehídos **25** y la anilina **26**) y dienófilos como los etil vinil éter **28a** o el etil vinil sulfuro **28b**, obtuvieron las respectivas 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2-arilsustituidas **29a-b**. La reacción fue catalizada por el ácido de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Finalmente, las tetrahidroquinolinas **29a,b** fueron oxidadas a las quinolinas **30a,b** correspondientes, empleando ácido *p*-tolueno sulfónico como mediador de la reacción^{34,35} (**Esquema 3**).

Esquema 3. Reacción de Povarov y Grigos para acceder a 2-arilquinolinas.



Actualmente, la reacción de Povarov y Grigos es también conocida como reacción hetero Diels-Alder. Un ejemplo particular de dicha reacción, es la reacción de imino Diels-Alder (iDA), la cual es reconocida como una de las herramientas sintéticas más poderosas para la construcción de heterociclos de seis miembros que contengan como heteroátomo al nitrógeno, como las piridinas y las (tetra)quinolinas.³⁶ Esta reacción, que inicialmente fue considerada como una

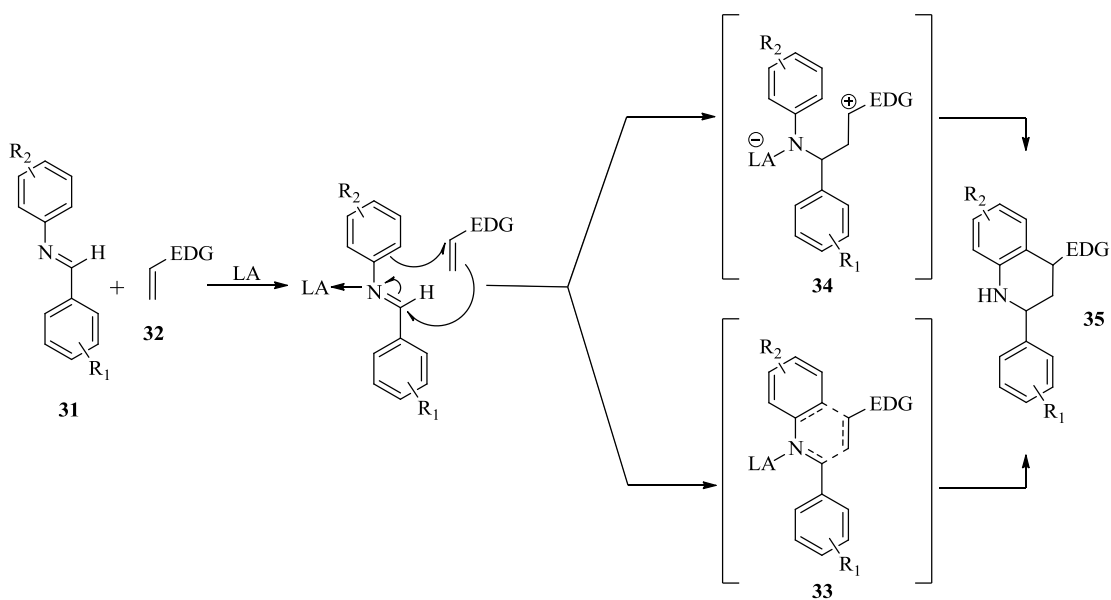
cicloadición de demanda inversa de electrones, casi siempre requería un ácido de Lewis o Bronsted como catalizador.³⁷ En esta reacción, algunas aldiminas actúan como 2-azadienos y experimentan con varios dienófilos la reacción de iDA, conduciendo a la formación de las respectivas tetrahidroquinolinas.³⁸

Luego de los primeros estudios publicados por Povarov, dirigidos a la síntesis de 2-arilquinolinas, la reacción de imino Diels-Alder se convirtió en una de las metodologías preferidas para acceder a los compuestos tetrahidroquinolínicos. Desde entonces, los químicos orgánicos han venido desarrollando múltiples estudios encaminados a mejorar y diversificar esta herramienta en diferentes procesos sintéticos. Esta reacción cuenta con un gran número de reportes en la literatura y se conoce de antemano, que, generalmente, sus rendimientos de reacción son buenos.

Debido a la popularización de la reacción en años recientes, son varios los esfuerzos realizados para establecer el mecanismo a través del cual transcurre dicha reacción de cicloadición [4+2]. Inicialmente se había postulado que la reacción de Povarov-Grigos ocurría de forma concertada y a través de un estado de transición hexacíclico, al igual que una reacción Diels-Alder (**Esquema 4**). Sin embargo, algunos trabajos concluyen que es posible que la reacción se lleve a cabo de forma no concertada o en otras palabras, que ocurra por pasos a través de un intermediario catiónico.

En el **Esquema 4**³⁹ se observa que una vez que la imina **31** es activada por el catalizador (AL), es blanco de un ataque nucleofílico por parte de la oleofina **32**, generándose vía una reacción tipo Mannich el intermediario catiónico **34**. Cuando se ha formado dicho intermediario, se produce una sustitución electrofílica aromática tipo Friedel-Crafts intramolecular, promovida por el anillo aromático adyacente al nitrógeno, y así se obtienen los derivados tetrahydroquinolínicos **35**.

Esquema 4. Posibles mecanismos de la reacción imino Diels-Alder.

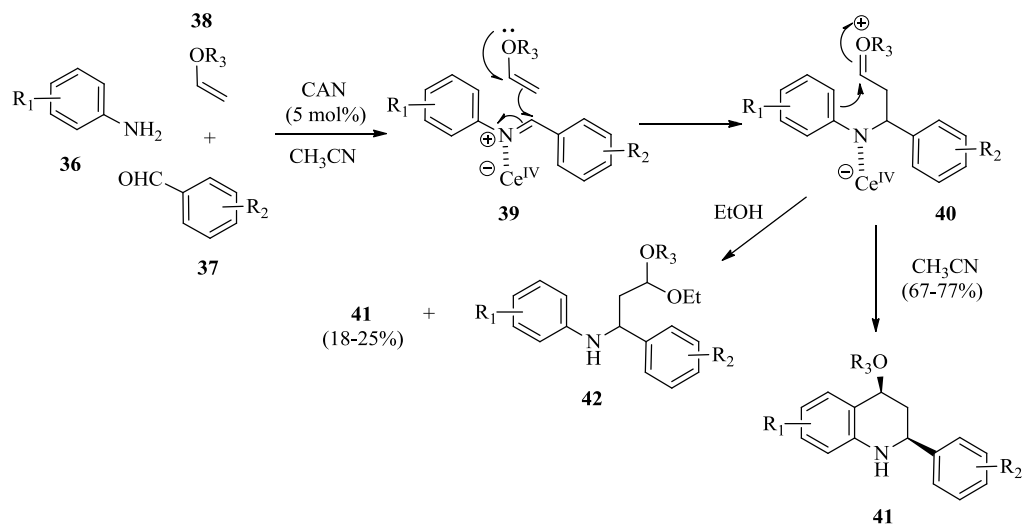


Sridharan y colaboradores⁴⁰ (2008) reportaron la síntesis de una serie de derivados 4-alcoxi-2-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos **41**. Los compuestos deseados fueron obtenidos con un buen rendimiento y con elevada diastereoselectividad, empleando CH_3CN como disolvente y nitrato de amonio y cerio (CAN) como catalizador. La

reacción transcurrió de acuerdo a lo esperado, hasta que el disolvente fue reemplazado por etanol. En este caso, la reacción de iDA fue interrumpida y los principales productos obtenidos fueron los aminoacetales **42**, acompañados de cantidades mínimas de las tetrahydroquinolinas deseadas **41**. Dicho reporte se convirtió en una de las primeras evidencias que sugieren que el mecanismo de la reacción imino Diels-Alder involucra especies intermediarias y, por lo tanto, transcurre por pasos.

Con base en lo anterior, los autores proponen que para la síntesis de las 4-alcoxi-2-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **41**, los dienos tipo vinil éteres **38** se adicionan a las *N*-ariliminas **39**, las cuales son activadas por el catalizador CAN, en una reacción de Mannich que permite la generación de la especie oxonio **40** de naturaleza catiónica y centro electrodeficiente; dicho intermediario tiene dos opciones: la primera, ser blanco del disolvente prótico, el cual actúa como nucleófilo y así promover la formación de los cetales **42** (clásica reacción de Mannich); la segunda opción involucra, tal como ocurre cuando se emplea CH₃CN como disolvente, que el intermediario oxonio **40** promueve una reacción de sustitución electrofílica aromática tipo Friedel-Crafts intramolecular y favorezca la obtención de las tetrahydroquinolinas deseadas **41** (**Esquema 5**).

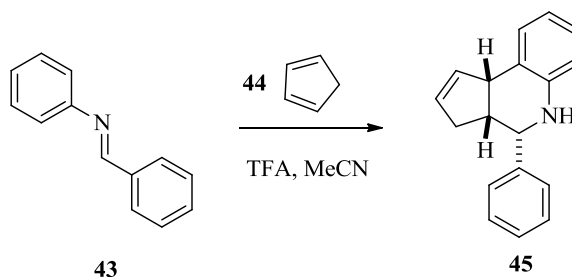
Esquema 5. Descripción del mecanismo de reacción para la síntesis de 4-alcoxi-2-aryl-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas vía la reacción de imino DA.



1.3.2 Síntesis de tetrahidroquinolinas vía reacción de imino Diels-Alder.

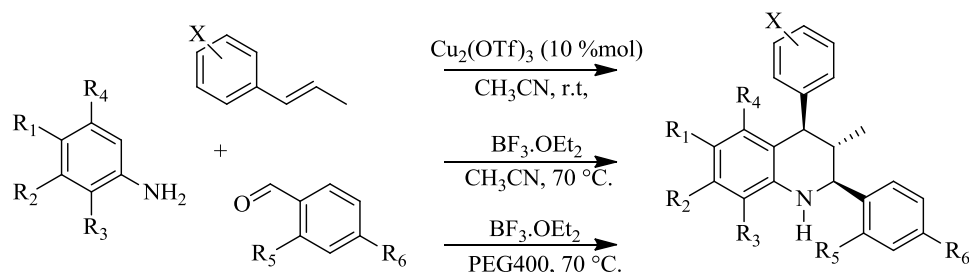
Ejemplos de la reacción de imino Diels-Alder incluyen entre otros, la síntesis de las tetrahidroquinolinas **45** reportada por Grieco y Bahsas⁴¹ (1988). La ruta sintética contempló la reacción entre la base de Schiff *N*-bencilidenanilina **43** y en ciclopentadieno **44**. La reacción fue mediada por el ácido trifluoroacético (TFA) y el producto fue obtenido con un rendimiento del 71% (**Esquema 6**).

Esquema 6. Reacción de Grieco-Bahsas para la síntesis de 2-aryl tetrahidroquinolinas.



La síntesis de tetrahidroquinolinas vía la reacción iDA ha sido durante los últimos diez (10) años objeto de investigación del grupo del Prof. Kouznetsov, por lo tanto son muchos los ejemplos de la reacción imino DA que han sido reportados en la literatura científica. Varios de estos trabajos han buscado implementar metodologías más amigables con el medio ambiente, incluyendo sustratos renovables, como el *trans*-anetol y el isoeugenol, el ahorro atómico mediante metodologías de reacción multi-componentes, el uso de disolventes catalogados como “verdes”, y reacciones que se llevan a cabo a temperatura ambiente, entre otras^{42, 43} (**Esquema 7**).

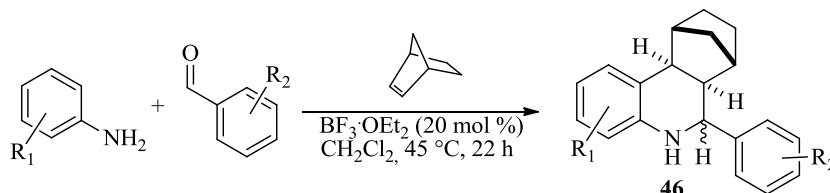
Esquema 7. Síntesis de 2,4-diariltetrahidroquinolinas vía iDA bajo condiciones de reacción amigables con el medio ambiente.



La reacción de imino Diels-Alder casi siempre va mediada por un catalizador ácido, ya sea de Lewis o de Bronsted, siempre con la finalidad de que la reacción transcurra en condiciones suaves, en corto tiempo, con buenos rendimientos, especificidad y alta regio- y enantioselectividad.⁴⁴

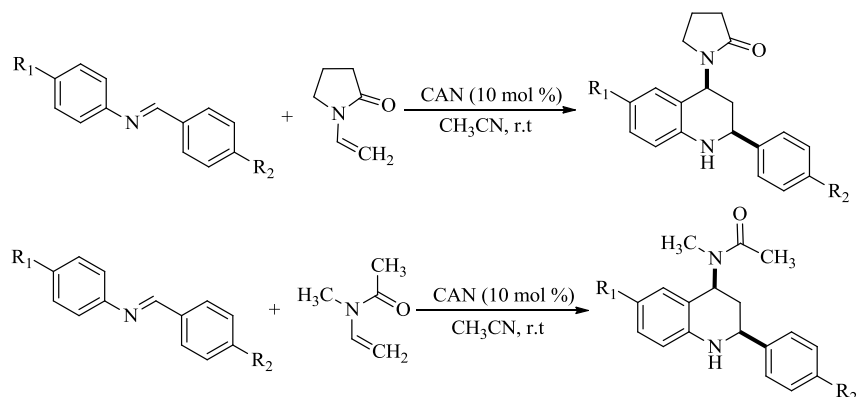
Son muchos los ácidos de Lewis ampliamente utilizados como catalizadores en la reacción de imino Diels-Alder, como es el caso del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, un excelente catalizador que permite, en algunas ocasiones, el empleo de condiciones poco drásticas y bajas temperaturas de reacción. Smith y colaboradores mostraron en uno de sus trabajos la utilización de este ácido de Lewis como catalizador en la síntesis de los compuestos tetrahidroquinolínicos norbornano anelados **46** con alta diastereoselectividad⁴⁵ (**Esquema 8**).

Esquema 8. Síntesis de tetrahidroquinolinas catalizadas por $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ y el norborneno como dienófilo a través de la reacción iDA.



Otro catalizador que ha demostrado ser efectivo para la síntesis regio- y diastereoselectiva de tetrahidroquinolinas, es el nitrato de amonio y cerio (CAN), un catalizador empleado en la reacción de imino Diels-Alder para acceder a una amplia gama de derivados tetrahidroquinolínicos. Han y colaboradores⁴⁶ reportaron la síntesis de una importante serie de tetrahidroquinolinas polisustituidas utilizando como dienófilos *N*-vinil acetamidas tales como la *N*-vinil-2'-pirrolidona y la *N*-vinilacetamidas, las cuales se caracterizan por su buena reactividad como dienófilos en la reacción de Povarov (**Esquema 9**).

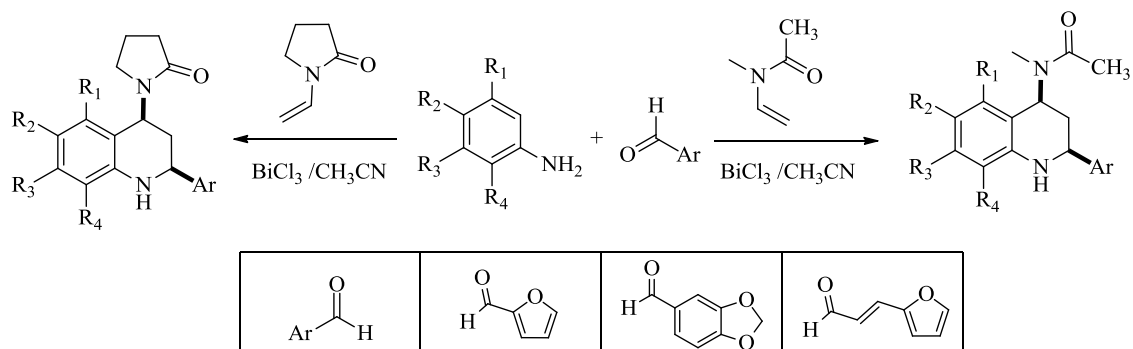
Esquema 9. Síntesis de tetrahydroquinolinas catalizada por CAN y utilizando enamidas como dienófilos.



La lista de ácidos de Lewis o Bronsted que han demostrado catalizar eficientemente la reacción de imino Diels-Alder, dirigida hacia la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos, es amplia e incluyen el SnCl₂⁴⁷, el Sb₂(SO₄)₃ (sulfato de antimonio)⁴⁸, el ácido 4-nitroftálico⁴⁹, además de otros ácidos que han mediado dicha reacción con rendimientos de reacción entre buenos y excelentes⁵⁰.

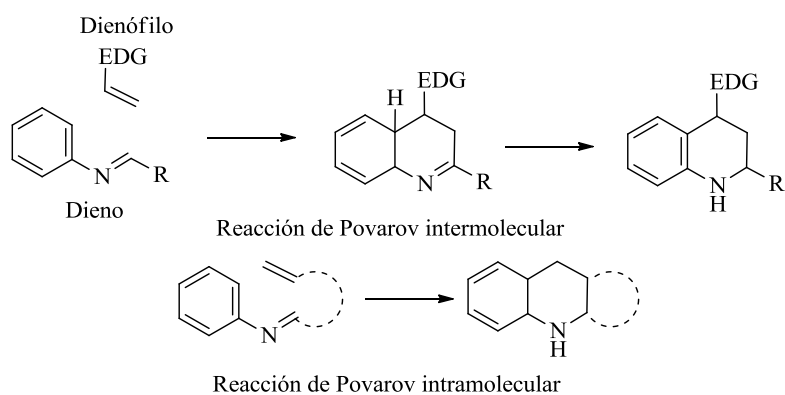
Dentro de este importante número de ácidos de Lewis reportados, vale la pena mencionar el tricloruro de bismuto (BiCl₃), uno de los ácidos más empleados para catalizar la reacción de iDA. En este sentido, Kouznetsov y colaboradores reportaron la síntesis efectiva de nuevos derivados tetrahydroquinolínicos utilizando la *N*-vinil-2'-pirrolidona y la *N*-metil-*N*-vinilacetamida como dienófilos, y bajo condiciones suaves de reacción (**Esquema 10**).⁵¹

Esquema 10. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción imino Diels-Alder, usando BiCl_3 como catalizador.



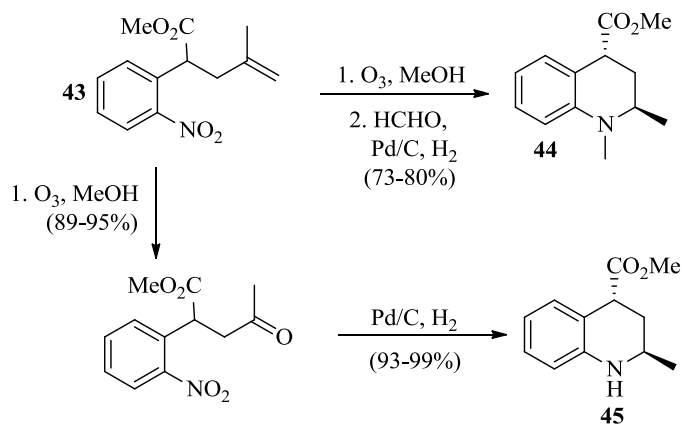
Tal como existe la versión intermolecular de la reacción de imino Diels-Alder, también existe su variante intramolecular, la cual se presenta cuando el sustrato cuenta con la presencia del dieno y el dienófilo en la estructura^{52,53} (**Esquema 11**). Una de las ventajas que ofrece la versión intramolecular iDA es la construcción de aductos policíclicos fusionados de mayor volumen que las quinolinas como las octahidroacridinas.⁵⁴

Esquema 11. Versiones inter e intramolecular de la reacción iDA (Povarov-Grigos).



Otro ejemplo de la versión intramolecular de la reacción de imino Diels-Alder fue el trabajo reportado por Bunce y colaboradores (2001), quienes desarrollaron una metodología de síntesis basada en la reacción de imino Diels-Alder intramolecular. Inicialmente ocurre una reacción de reducción/aminación reductiva para la construcción de la serie de *N*-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-sustituidos **44**, a partir del 2-nitroaril **43** obtenido de la alquilación con haluros de alilo de (2-nitrofenil)acetato con un buen rendimiento de reacción. La reacción de ozonólisis con posterior reducción catalítica con Paladio permitió acceder al derivado tetrahydroquinolínico **45**⁵⁵ (**Esquema 12**).

Esquema 12. Metodología en paralelo de reducción-aminación reductiva para la síntesis intramolecular de tetrahydroquinolinas.

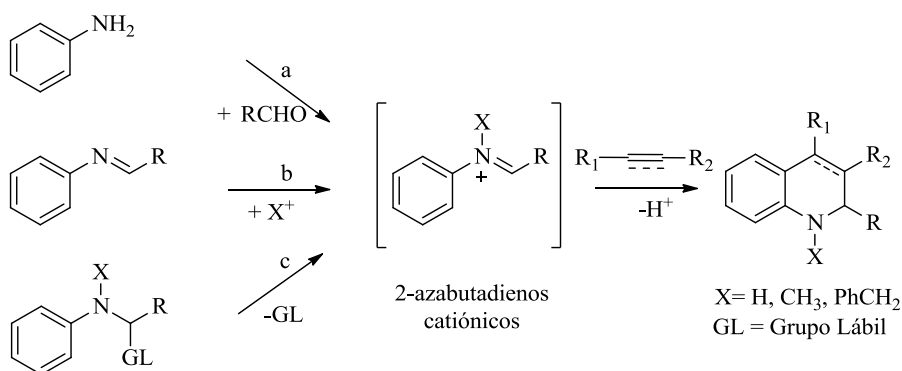


1.3.3 Reacción de imino Diels-Alder catiónica. La reacción imino Diels-Alder catiónica fue inicialmente descrita como una reacción de cicloadición $[4\pi^+ + 2\pi]$, y es

una de las versiones más importantes de la reacción de Povarov o imino Diels-Alder, la cual se puede llevar a cabo entre 2-azabutadienos catiónicos y diferentes tipos de alquenos.

La versión catiónica de la reacción imino Diels-Alder es una metodología poderosa para la generación de heterociclos nitrogenados, especialmente tetrahidroquinolinas. Dicha transformación consiste en el uso de 2-azabutadienos catiónicos los cuales pueden generarse a través de diferentes rutas, tal como se aprecia en el siguiente esquema⁵⁶ (**Esquema 13**).

Esquema 13. Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.



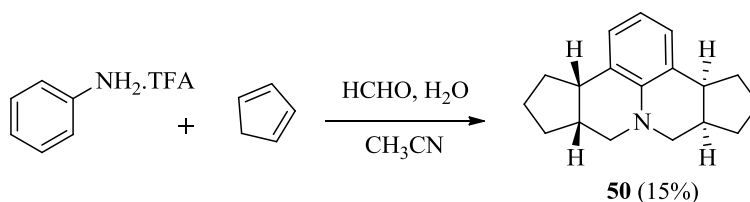
En la ruta a se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carbonílicos (especialmente formaldehído y otros aldehídos) en presencia de una fuente de protones⁵⁷. La ruta b consiste en la reacción de una imina previamente

formada con un ácido de Brønsted o Lewis, siendo esta la metodología más común; y, finalmente, en la ruta c la pérdida de un grupo saliente ionizable permite el acceso al ión iminio deseado.

Síntesis de tetrahidroquinolinas a través de la reacción imino DA catiónica

Los primeros ejemplos de síntesis de tetrahidroquinolinas vía la cicloadición imino DA catiónica, fueron reportados en los años 80 por Grieco.⁵⁸ En este caso, la obtención de las nuevas tetrahidroquinolinas tuvo lugar a través de la formación *in situ* de derivados de iones iminio, que actúan como heterodienos y fueron obtenidos a partir de anilinas y formaldehído. Su interacción con el ciclopentadieno en la presencia de TFA y de acetonitrilo condujo a la formación del respectivo compuesto **50** (Esquema 14).

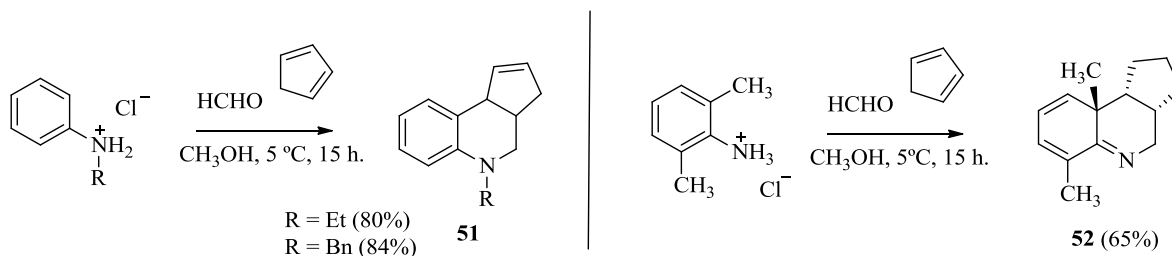
Esquema 14. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción imino DA catiónica.



Además, las especies imínicas 2-azadieno catiónicas generadas a partir de anilinas o tetrahidroquinolinas con formaldehído también experimentan la reacción de cicloadición $[4^++2]$ con el ciclopentadieno para obtener derivados de la

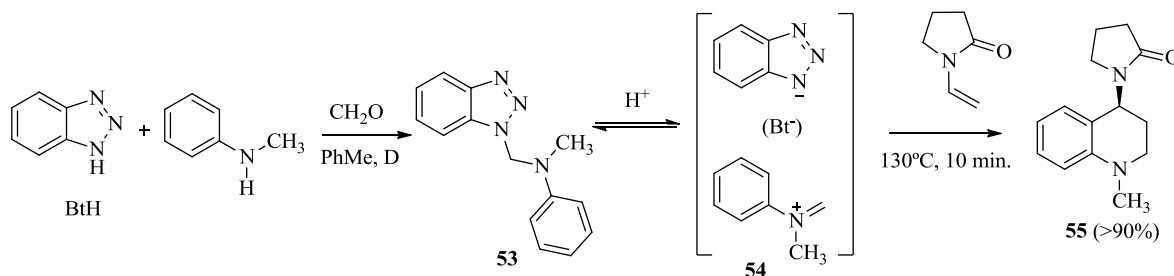
ciclopenta[*c*]quinolina **51** y **52** con alto grado de regioselectividad y elevada diastereoselectividad⁵⁹ (**Esquema 15**).

Esquema 15. Síntesis de ciclopenta[*c*]quinolinas vía la cicloadición [4 π +2 π].



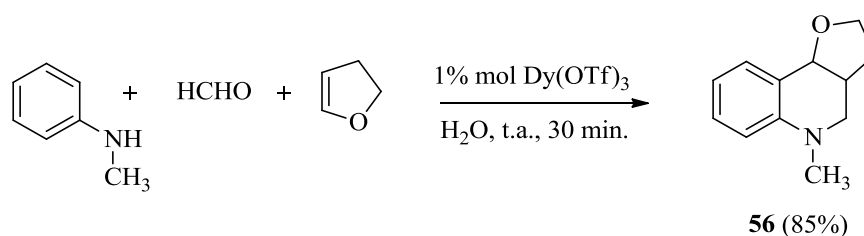
Katritzky⁶⁰ reportó el uso del benzotriazol (BtH) como un poderoso auxiliar o mediador en la síntesis de THQs polisustituidas, a través de un intermediario 2-azabutadiénico catiónico. Los derivados del benzotriazol (*N*-alquil-1-fenil-1*H*-benzotriazol-1-metanaminas), resultaron ser sustratos versátiles y útiles en la reacción de imino DA catalizada por el ácido *p*-TsOH (**Esquema 16**). De hecho, en la presencia del *p*-TsOH el compuesto **53** genera el ión iminio **54**, el cual reacciona vía un proceso de cicloadición [4⁺+2] con diferentes enamidas, como, por ejemplo, la *N*-vinil-2'-pirrolidona (NVP), para producir la respectiva THQ **55**. Katritzky y su equipo también utilizaron como dienófilos en la reacción de imino DA catiónica al vinil etil éter⁶¹ y el etenol.⁶²

Esquema 16. El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de THQs.



De acuerdo con las tendencias actuales de la síntesis orgánica, esta metodología también ha sido objeto de diferentes estudios para estar al día con los principios de la química verde. Precisamente, Chen y Qian⁶³ reportaron una reacción de condensación de tres componentes simple y muy eficiente entre la *N*-metilanilina, formaldehído comercial y 2,3-dihidrofurano para la síntesis de la THQ 3,4-fusionada **56** usando $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador y agua como disolvente (**Esquema 17**).

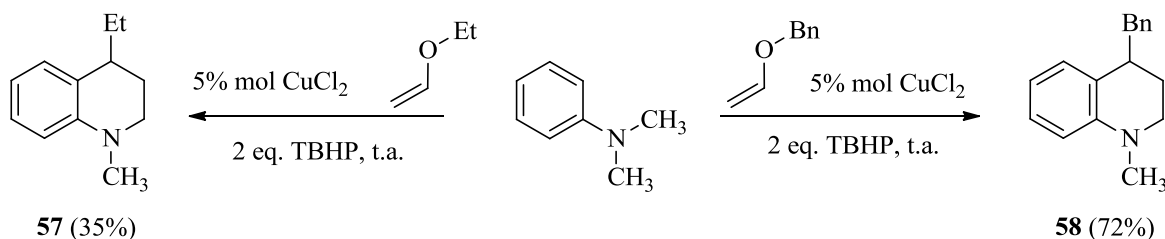
Esquema 17. Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador.



Yang y su grupo⁶⁴ también propusieron la síntesis del sistema tetrahydroquinolínico utilizando esta metodología. En este caso, partieron de *N*-metil-*N*-alquilaminas (por

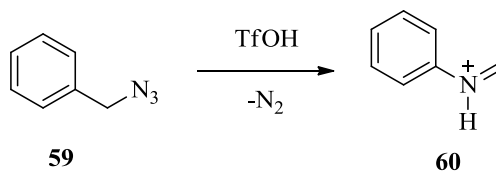
ejemplo, la *N,N*-dimetilanilina) y alquil vinil éteres (metil vinil éter o bencil vinil éter) empleando las condiciones oxidativas del *t*-butilhidroperóxido (TBHP) en presencia de CuCl_2 como catalizador, lo que permitió la formación de las respectivas *N*-metil THQs 4-sustituidas **57** y **58** (**Esquema 18**).

Esquema 18. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de *N*-metil-*N*-alquilaminas.



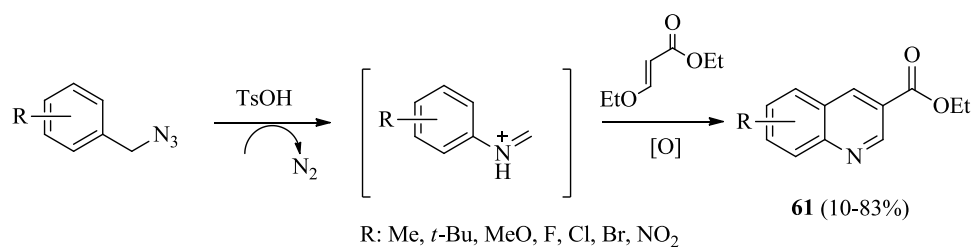
Otras metodologías han sido exploradas para la formación del ión iminio intermediario de la reacción de imino Diels-Alder catiónica. Entre ellas se puede resaltar la descomposición mediada por ácido de azidas **59**, en la que ocurre un rearrreglo de los iones aminodiazonio **60** (**Esquema 19**).

Esquema 19. Generación de 2-azabutadienos mediante descomposición ácida de azidas.



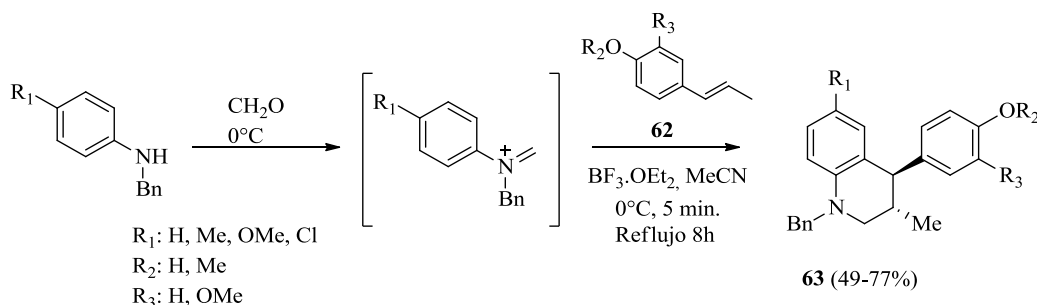
En trabajos sintéticos recientes como el de Tummatorn y colaboradores, utilizaron esta poderosa metodología para la generación de ácidos quinolin-3-carboxílicos **61**. La reacción procede hacia la formación del heterociclo deseado mediante una reacción de cicloadición del 2-azabutadieno, generado *in situ*, a partir de la degradación de las azidas precursoras y el 3-etoxiacrilato de etilo⁶⁵ (**Esquema 20**).

Esquema 20. Síntesis de derivados del ácido quinolin-3-carboxílico vía la reacción iDAcat.



Trabajos anteriores del LQOBio de la Universidad Industrial de Santander han demostrado la versatilidad y eficiencia de esta reacción en la construcción de 4-aryl-3-metiltetrahydroquinolinas, a partir de *N*-bencilanilinas y compuestos fenilpropenoides naturales como precursores renovables. En esta metodología, la formación de los 2-azadienos catiónicos se logra mediante la reacción entre diversas anilinas *N*-benciladas y formaldehído (**Esquema 21**). El intermedio catiónico reacciona posteriormente con isoeugenol y *trans*-anetol para formar las tetrahydroquinolinas esperadas **63** con elevada regio y diastereoselectividad.^{66, 67}

Esquema 21. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de materias primas renovables.



1.4 APLICACIONES BIOLÓGICAS: EL DONEPEZILO Y EL FRAGMENTO FARMACOFÓRICO N-BENCIL PIPERIDINA

La búsqueda insaciable de medicamentos que permitan prevenir, tratar, aliviar, diagnosticar y curar enfermedades ha hecho que la síntesis orgánica se muestre como una gran herramienta en la investigación de hoy en día. Los fármacos siempre van a generar un efecto que puede ser el deseado o no, según las dosis y concentraciones administradas, pero conocer la diana sobre la que actúa y la biodisponibilidad (cantidad de fármaco que finalmente interactúa con los receptores en el organismo) ha permitido acercarnos cada vez con mayor precisión al posible mecanismo de acción de éstos.

En ocasiones, es posible encontrar que un medicamento ha sido diseñado para una sola acción, pero sus efectos colaterales dan respuesta a otras necesidades que no se habían tenido en cuenta. Un ejemplo de estos medicamentos es el citrato de sildenafil (Viagra®), un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (IPDE5), patentado en

1996, y aprobado por la FDA, en 1998. Dicho compuesto fue sintetizado originalmente para la angina de pecho, sin embargo, luego fue prescrito para la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar. Durante el primer mes de su lanzamiento fueron prescritas 300.000 recetas, registrándose ventas por más de 400 millones de dólares en el primer trimestre de lanzamiento sólo en los EE.UU.⁶⁸

Por otro lado, existen fármacos que sirven de modelos e inspiran el desarrollo de nuevos compuestos bioactivos, ya sea con la misma acción biológica o una nueva. Un ejemplo, es el caso del fármaco Donepezilo, el cual ha sido ampliamente usado para tratar la enfermedad de Alzheimer (EA) y cuyo farmacóforo, la *N*-bencilpiperidina, ha sido objeto de estudio para la síntesis de compuestos bioactivos con variada acción farmacológica. Por ello, este es uno de los motivos por los que en este Trabajo de Grado se ha querido estudiar la posible acción larvicida de nuevos derivados *N*-arilmetil tetrahydroquinolínicos que contienen dentro de su andamiaje molecular este importante fragmento estructural.

El Alzheimer es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza por un comienzo insidioso y progresivo, el cual afecta al hipocampo y la corteza frontal en el cerebro. Esta patología manifiesta síntomas como la pérdida severa de la memoria, disminución en las habilidades lingüísticas y otras alteraciones cognitivas, así como cambios en el comportamiento que progresivamente conllevan a la depresión y, finalmente, a la muerte.⁶⁹

Algunas características de la enfermedad implican un rápido comienzo con un notable déficit de acetilcolina (ACh), lo que fundamenta “la hipótesis colinérgica”, la cual postula que el deterioro cognitivo experimentado por los pacientes con EA se

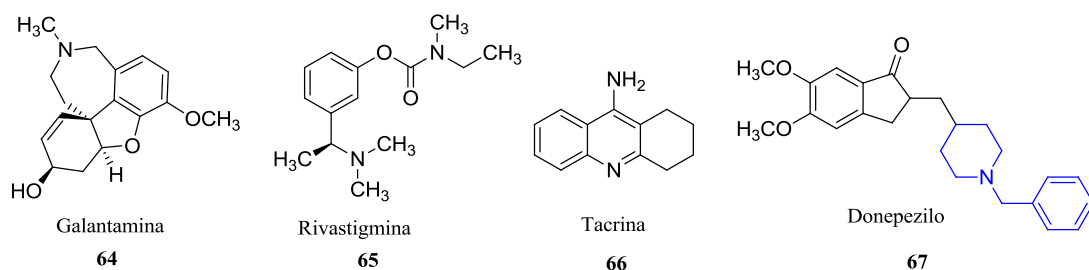
debe a una extensa pérdida de neurotransmisores colinérgicos, especialmente en ciertas regiones del cerebro como la corteza cerebral, el hipocampo y la amígdala. Según Belluti y colaboradores, todos los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de EA actúan principalmente como inhibidores de la acetilcolinesterasa (InAChE), los cuales apuntan a restaurar el déficit colinérgico en el sistema nervioso central (SNC) por inhibición selectiva de la enzima AChE, y, por lo tanto, generan un retardo del deterioro cognitivo y en el control sintomático de EA.⁷⁰

1.4.1 Medicamentos inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). Existen cuatro medicamentos aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés), llamados inhibidores de acetilcolinesterasa, que están diseñados para regular y controlar los síntomas de la enfermedad de Alzheimer. Las personas que sufren de la enfermedad tienen niveles bajos de acetilcolina, un neurotransmisor importante del cerebro involucrado en la comunicación entre las células nerviosas. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa retardan la degradación metabólica de la acetilcolina y proporcionan una fuente adicional de este componente químico para la comunicación entre las células. Esto ayuda a retrasar la progresión del deterioro cognitivo y pueden ser efectivos para algunos pacientes entre la fase primaria e intermedia.

Los cuatro inhibidores de la acetilcolinesterasa, aprobados por la FDA, son:⁷¹ Razadyne® (galantamina) **64**, Exelon® (rivastigmina) **65**, Cognex® (tacrina) **66** y el Aricept® (donepezilo) **67** (**Figura 10**). Los cuatro son medicamentos aprobados para síntomas leves a moderados de la enfermedad de Alzheimer. En 2006, uno de

los medicamentos, Aricept®, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de los síntomas severos de Alzheimer.⁷²

Figura 10. Fármacos inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa.

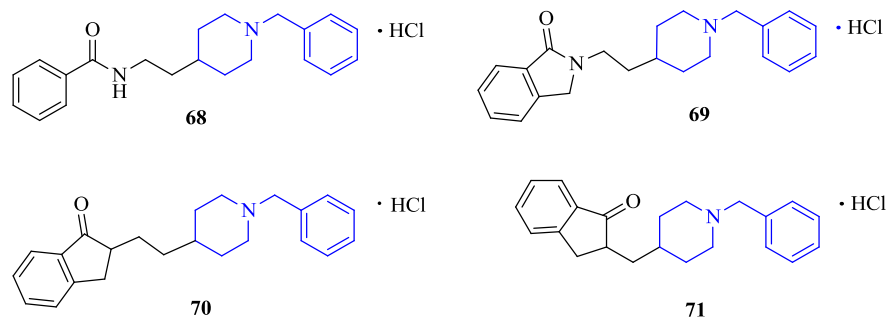


1.4.2 Descubrimiento del Donepezilo. La búsqueda de un nuevo inhibidor de la AChE, capaz de superar las limitaciones de la rivastigmina en la disponibilidad oral y otros parámetros farmacocinéticos (por ejemplo, corta duración), así como los efectos hepatotóxicos de la tacrina, llevaron a Sugimoto y colaboradores (1993) a iniciar un proyecto de investigación amplio que involucraba derivados de la tacrina. Sin embargo, fracasaron inicialmente al tratar de desarrollar un derivado no tóxico de la tacrina, y se vieron en la necesidad de centrarse en desarrollar un derivado de la *N*-bencilpiperacina, que originalmente fue sintetizado y probado para la esclerosis arterial. Este compuesto se ensayó para determinar la inhibición de AChE y mostró una muy baja actividad ($IC_{50} = 12600$ [nM]), pero su característica estructural singular fue interesante y prometedora.⁶⁹ Por ello, sirvió de modelo para sintetizar más de 700 compuestos, los cuales permitieron descubrir que el reemplazo de la *N*-

bencilpiperacina por un fragmento *N*-bencilpiperidina, aumentaba notablemente la inhibición de AChE.⁷³

Fue así como se desarrolló la 1-bencil-4-[2-(*N*-benzoilamino)etil]piperidina, cuyo $IC_{50} = 560$ [nM] en la inhibición de AChE; a medida que se mantenía el farmacóforo y se cambiaba el sustituyente, las propiedades inhibitorias de acetilcolina del fármaco mejoraron, hasta llegar a la estructura del donepezilo conocida hoy en día⁶⁹ (**Figura 11**).

Figura 11. La 1-bencil-4-[5,6-dimetoxi-(1-indaneno)-2-il]metilpiperidina **67** y algunos de sus derivados con propiedades inhibitorias de AChE mejoradas.



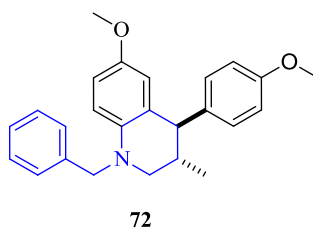
1.4.3 El donepezilo como modelo en el diseño de nuevos compuestos bioactivos. El fragmento farmacofórico del donepezilo, la *N*-bencilpiperidina, ha sido utilizado en los últimos años por varios investigadores como modelo en la síntesis de nuevos compuestos con actividad farmacológica relevante. Las aplicaciones que se han venido estudiando incluyen, principalmente, compuestos

con actividad anti-leishmaniásica, indicadores de cáncer de mama, inhibidores de acetilcolinesterasa, entre otros.

Compuestos tetrahydroquinolínicos con actividad Anti-leishmaniásicos

Kouznetsov y Romero encontraron que el compuesto *N*-bencil tetrahydroquinolínico **72**, el cual contiene el fragmento farmacofórico *N*-bencilpiperidina del fármaco donepezilo (**Figura 12**), resultó ser un compuesto con actividad notable frente a epimastigotes y amastigotes del parásito *Trypanosoma cruzi*.⁷⁴

Figura 12. Un derivado *N*-bencil tetrahydroquinolínico con actividad Anti-leishmaniásica.

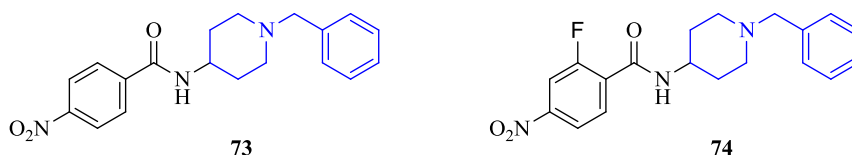


N-bencil-4-amidopiperidinas como indicadores de cáncer de mama

Shiue y colaboradores⁷⁵ encontraron que derivados polisustituidos de las *N*-bencil-4-benzoilaminopiperidinas **73** y **74**, los cuales también contienen el fragmento farmacofórico *N*-bencilpiperidina, fundamental para la actividad del fármaco

Donepezilo (**Figura 13**), resultaron ser agentes potenciales para la formación de imágenes PET (tomografía por emisión de positrones), lo que, a su vez, permiten la detección de cáncer de mama.

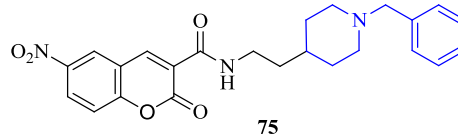
Figura 13. Compuestos *N*-bencil-4-benzoilaminopiperidínicos como potenciales indicadores de cáncer de mama.



Híbridos moleculares con potente actividad inhibidora de la acetilcolinesterasa

Recientemente, Ismaili y colaboradores reportaron la síntesis y la actividad dual inhibidora de las enzimas AChE y BuChE del híbrido molecular **75**, el cual contiene en su estructura el fragmento *N*-bencilpiperidina enlazado, a través de un puente molecular, a un heterociclo cromeno (**Figura 14**). Dicho híbrido molecular resultó ser el que mostró mayor acción inhibidora contra la enzima AChE ($IC_{50} = 0.3nM$), entre los compuestos sintetizados de la serie, además de una alta selectividad, en comparación con la enzima BuChE.⁷⁶

Figura 14. Híbrido molecular cromeno/*N*-bencilpiperidina, un potente inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa.



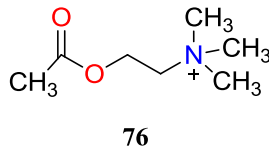
1.5 SISTEMA COLINÉRGICO

Los neurotransmisores son las sustancias producidas por una célula nerviosa capaz de alterar el funcionamiento de otra célula de manera breve o durable, por medio de la ocupación de receptores específicos y por la activación de mecanismos iónicos y/o metabólicos.⁷⁷

Una de las más importantes, la acetilcolina (ACh) **76**, es sintetizada por la enzima acetilcolina transferasa a partir de acetil coenzima A (Acetil-CoA) y la colina. La síntesis ocurre principalmente en los terminales nerviosos, donde posteriormente se almacena en vesículas en el citoplasma. Una sola sinapsis dispone de cerca de 1'000.000 de vesículas que contienen entre 5.000 y 10.000 millones de moléculas de ACh, cada una. La acetilcolina se encuentra en el sistema nervioso vegetativo como neurotransmisor postganglionar del parasimpático, en todas las neuronas preganglionares del simpático y en las neuronas que inervan

directamente los músculos, además de algunas neuronas del sistema nervioso central⁷⁸ (**Figura 15**).

Figura 15. Estructura molecular del neurotransmisor acetilcolina.

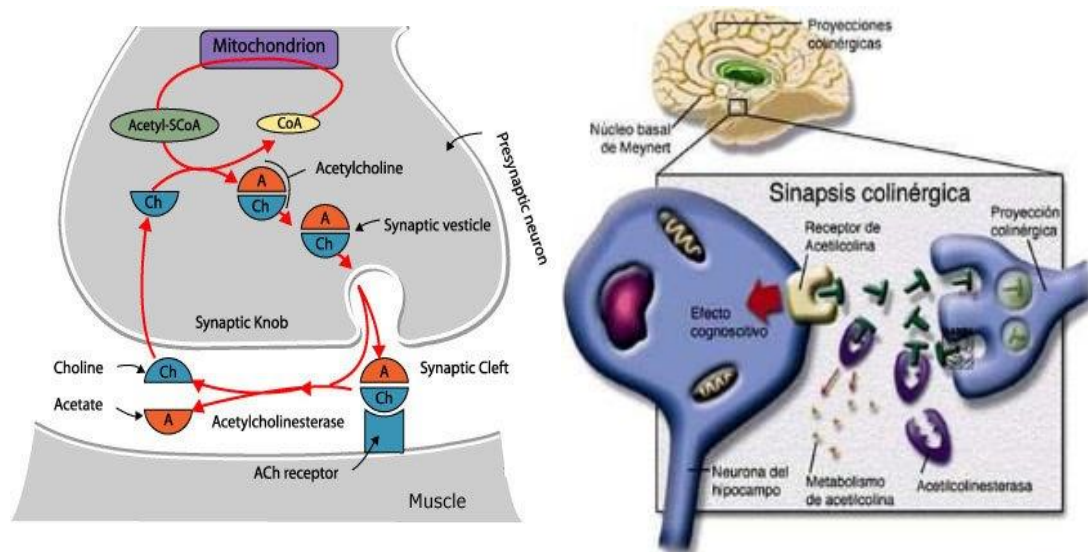


Cuando una señal eléctrica llega a la sinápsis, las vesículas que contienen el neurotransmisor se fusionan con la membrana presináptica (**Figura 16**), así que el neurotransmisor es liberado al espacio sináptico. Luego se une a sus receptores específicos en la membrana de la célula receptora cercana, también llamada membrana postsináptica, y activa dichos receptores. Dicha activación provoca una reacción en la célula diana, que puede ser contracción (músculo), segregación (glándula) o una nueva señal eléctrica (neurona).⁷⁸

1.5.1 Ciclo de la acetilcolina. La acetilcolina es un neurotransmisor sintetizado por las neuronas transmisoras o presinápticas. Se encuentra almacenada en las vesículas presinápticas hasta que un potencial de acción provoca una despolarización de la membrana plasmática de dichas células. Como resultado se produce una entrada de iones Ca^{2+} seguido por una fusión de las vesículas sinápticas con la membrana plasmática. Se libera la acetilcolina por las fisuras sinápticas y se difunde hacia el receptor, o célula postsináptica. Aquí, la acetilcolina

se enlaza con su receptor, el cual actúa como un canal catiónico. El receptor experimenta un cambio en su estructura tridimensional produciendo una entrada de Na^+ que despolariza la membrana plasmática de la célula postsináptica, iniciándose un potencial de acción^{79,80} (**Figura 16**).

Figura 16. Ciclo de la acetilcolina antes, durante y después del proceso sináptico.

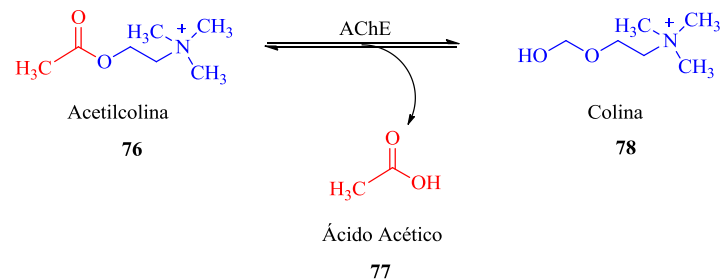


La AChE es una hidrolasa de serina, su proceso catalítico implica acilación y desacilación en un residuo de serina de la triada catalítica en el centro activo de la enzima, el cual está localizado dentro de una cavidad estrecha y con unos 20Å de profundidad, rodeada por catorce (14) residuos de aminoácidos aromáticos que pueden ser importantes al momento de guiar al sustrato hacia el centro activo. Los

aminoácidos componentes de la triada catalítica son la serina (Ser 200), la histidina (His 440) y el glutamato (Glu 327).⁸¹

Es necesario que la acetilcolina sea eliminada de la fisura sináptica antes de que la sinápsis sea capaz de responder a una nueva señal. Ello requiere la acción de la acetilcolinesterasa que cataliza la generación de ácido acético **77** y colina **78**, a partir del neurotransmisor (**Esquema 22**).

Esquema 22. Reacción de degradación de la acetilcolina.

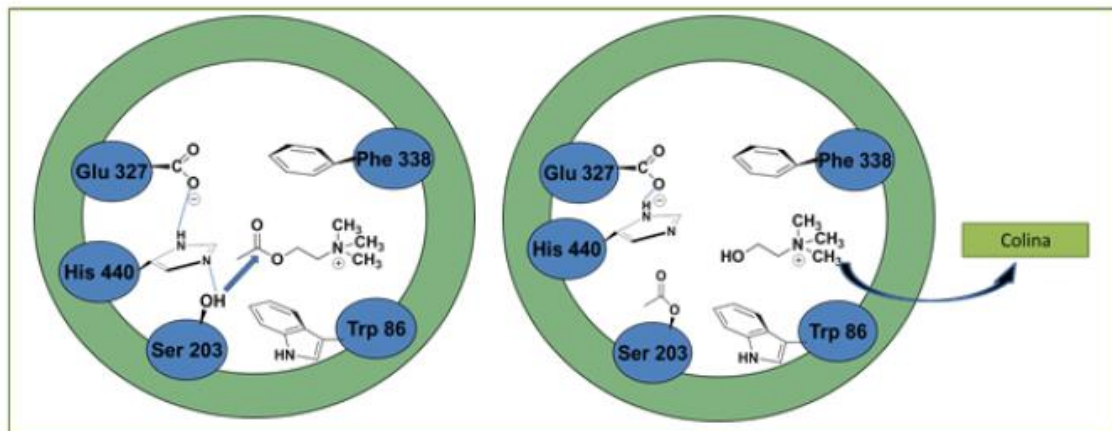


La **Figura 17** muestra el enlace de la acetilcolina en el centro activo de la acetilcolinesterasa y la catálisis que tiene lugar. Las cadenas laterales de aminoácidos juegan un papel importante en la formación del complejo enzima-sustrato y más directamente en el proceso catalítico. El primer paso en una reacción catalizada por cualquier enzima es el enlace del sustrato al centro activo de la enzima, lo cual es facilitado por las interacciones entre el sustrato y las cadenas laterales amino-acilo de la enzima. Con frecuencia son interacciones no covalentes que incluyen atracciones electrostáticas como puentes de hidrógeno y/o fuerzas de Van der Waals.⁷⁹

La reacción es básicamente una sustitución nucleofílica, y desplaza a la colina de la acetilcolina, también el grupo hidroxilo de la serina es finalmente acetilado.⁸¹

Los residuos cargados negativamente pueden interactuar favorablemente con el grupo amino cargado positivamente. El residuo de histidina se encuentra cerca al de la serina pudiendo estabilizar la conformación del centro activo mediante un puente de hidrógeno. De hecho, la actividad de la enzima depende del pH, con una actividad máxima a un pH cercano a un valor de pKa 1.80 del residuo de histidina.⁷⁹

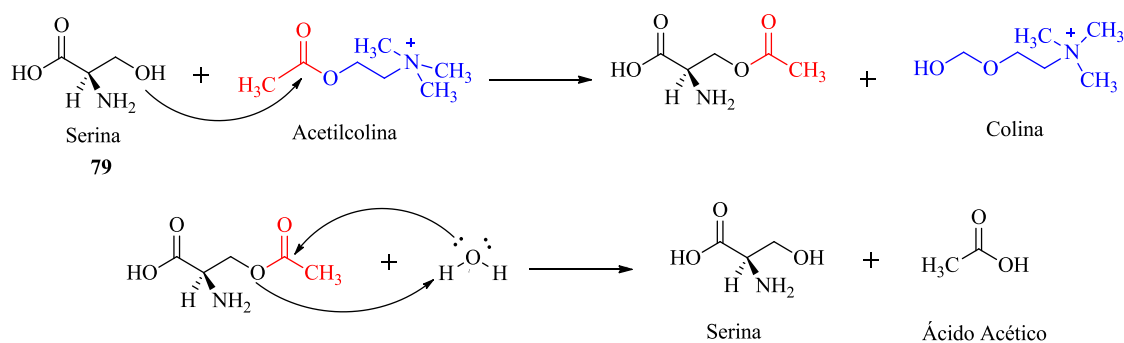
Figura 17. Interacciones de la acetilcolina en el centro activo de la enzima acetilcolinesterasa.



Además de la implicación de los residuos de aminoácidos en la formación del complejo enzima-sustrato, se encuentran los relacionados directamente con la catálisis. El mecanismo catalítico es de tipo ácido-base y se basa en la desprotonación del grupo hidroxilo de la serina, que incrementa la nucleofilicidad y

de esta manera se acelera la acilación de la enzima.⁷⁰ Como se observa en el **Esquema 23**, el grupo nucleófilo hidroxilo reacciona con el carbono del grupo acilo de la acetilcolina, la serina es acetilada y la colina abandona el grupo.⁷⁹

Esquema 23. Mecanismo de liberación de colina y restitución de la enzima.

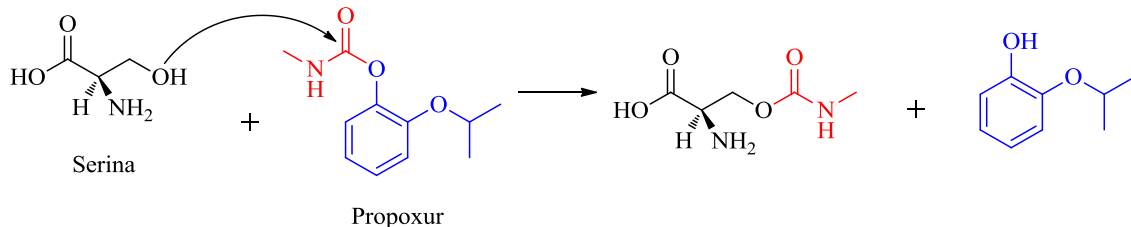


Las enzimas, como catalizadores, no se consumen durante el curso de la reacción, y pueden ser regenerados antes de que la reacción se complete. El residuo de serina **79** acetilada debe ser hidrolizada antes de que la reacción se complete, siendo la enzima capaz de catalizar una nueva reacción.

El agua presente en el medio se enlaza al carbono electrofílico del fragmento tomado por la serina para liberar ácido acético. Una vez que la colina y el acetato se separan del centro activo, la enzima es capaz de enlazarse con más sustrato y repetir la catálisis de la reacción.⁷⁹

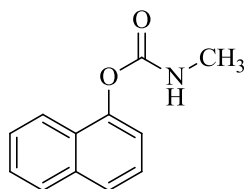
1.5.2. Actividad insecticida. El modo primario de acción de los insecticidas organofosforados y carbamatos es inhibiendo la acetilcolinesterasa (AChE) en las uniones sinápticas debido a la presencia de una especie electrofílica, la cual se enlaza al oxígeno de la serina mediante fosforilación o carbamilación (**Esquema 24**). Actúan como análogos de la acetilcolina (ACh) los organofosforados, que forman enlaces covalentes muy estables con la enzima fosforilada.⁸² Estos interactúan con la AChE causando una disminución en la regulación de la acetilcolina, acumulándose en los receptores nicotínicos y causando la parálisis y posterior muerte del insecto.⁸³

Esquema 24. Carbamilación de la enzima a través de la interacción de serina con el carbamato Propoxur.



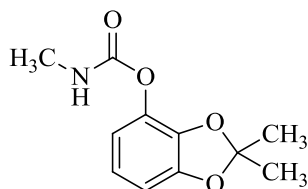
A continuación se muestran ejemplos de insecticidas inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa AChE⁸³ (**Figura 18**).

Figura 18. Carbamatos y compuestos organofosforados más usados como insecticidas.



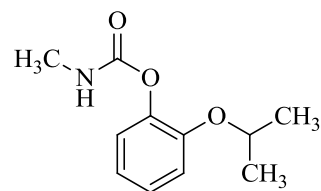
Carbaril

80



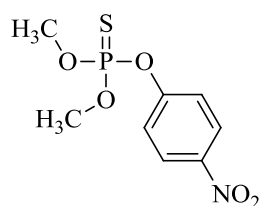
Bendiocarb

81



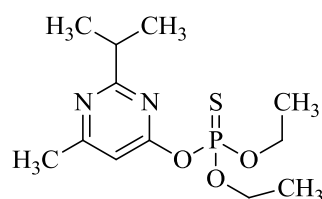
Propoxur

82



Paratión

83



Diazinón

84

1.5.3 *Aedes aegypti*: vector transmisor del dengue. El dengue es una infección víral transmitida por la picadura de hembras infectadas de mosquitos del género *Aedes*. Hay cuatro serotipos del virus del dengue (DEN 1, DEN 2, DEN 3 y DEN 4). El dengue se presenta en los climas tropicales y subtropicales de todo el planeta, sobre todo en las zonas urbanas y semiurbanas. Los síntomas aparecen 3–14 días (promedio de 4–7 días) después de la picadura infectiva. El dengue es una enfermedad similar a la gripe, que afecta a lactantes, niños pequeños y adultos.⁸⁴ Los síntomas son una fiebre elevada (40°C) acompañada por algunos de los siguientes síntomas: dolor de cabeza muy intenso, dolor detrás de los globos

oculares, dolores musculares y articulares, náuseas, vómitos, agrandamiento de ganglios linfáticos o sarpullido.

El dengue grave es una complicación potencialmente mortal porque cursa con extravasación de plasma, acumulación de líquidos, dificultad respiratoria, hemorragias graves o falla orgánica. No hay tratamiento específico del dengue ni del dengue grave, pero la detección oportuna y el acceso a la asistencia médica adecuada disminuyen las tasas de mortalidad por debajo del 1%.⁸⁴

Por consiguiente, se ha recurrido en las últimas décadas a estudios de posibles mecanismos que puedan erradicar este vector, para poder posiblemente llegar a un detenimiento de este problema de salud pública de carácter mundial.

Se debe aclarar que en la actualidad no se conoce exactamente cuál es el mecanismo por el cual las larvas del mosquito *A. aegypti* mueren, pero se tiene ya identificado a través de varias investigaciones, los procesos principales que pueden llegar a la letalidad de estos culícidos.

De acuerdo con Bisset del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, en la actualidad las principales clases de insecticidas utilizados para el control de vectores pueden penetrar en el cuerpo del insecto por una de las siguientes vías:⁸²

1. Envenenamiento por contacto: el insecticida penetra a través de la cutícula del insecto hasta alcanzar el sitio activo, por ejemplo, los piretroides (permetrina) o carbamatos (propoxur), entre otros.

2. Envenenamiento oral: el insecticida es ingerido y absorbido a través del intestino, por ejemplo, insecticidas bacteriológicos, como el *Bacillus thuringiensis israelensis*, el cual actúa liberando una endotoxina que destruye las células de la pared del intestino medio.

3. Fumigaciones: el insecticida ingresa al cuerpo del insecto a través de los espiráculos del sistema respiratorio. Un grupo de insecticidas además de penetrar por contacto, lo realizan también por esta vía, por ejemplo, los diclorvos.

Por otro lado, Hemingway y colaboradores encontraron que la mayoría de los mecanismos de resistencia de estos hematófagos se pueden dividir en dos grupos, la metabólica (alteraciones en los niveles o actividades de las proteínas de desintoxicación), y la del sitio de destino (mutaciones en el canal de sodio, la acetilcolinesterasa y genes de receptores GABA).⁸⁵ Así mismo, Santos y colaboradores postulan la inhibición de la tripsina como un mecanismo efectivo de letalidad.⁸⁶ Según Bergé e investigadores, el incremento de monooxigenasas del citocromo P450 conlleva directamente a una acción insecticida.⁸⁷ Finalmente, Lumjuan y colaboradores se refieren a la glutatión-S-transferasa (GST) como un agente que interviene en el mecanismo de acción letal contra el mosquito *A. aegypti*.⁸⁸

1.6 DISEÑO RACIONAL DE SISTEMAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Encontrar mejores fármacos para contrarrestar diversos padecimientos fisiológicos, ha hecho que se dedique más tiempo al proceso de diseño de estructuras bioactivas y se evalúen los resultados obtenidos anteriormente tratando de identificar y proponer cómo se lograría aumentar y mejorar la acción farmacológica de las moléculas. Es por ello que el desarrollo racional de fármacos es un trabajo arduo y exhaustivo, cuyo éxito depende de la integración de distintas áreas del saber.⁸⁹

Normalmente, el diseño racional de fármacos se asocia con el uso de sistemas computarizados; sin embargo, es importante mencionar que estos métodos no se limitan exclusivamente a programas de química computacional, sino que van más allá del uso eficiente de toda la información disponible acerca del mecanismo de acción de un fármaco a fin de optimizar racionalmente sus propiedades químicas y biológicas, es decir, su afinidad de enlace, selectividad, sus propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME), toxicidad, mutagenicidad, entre otras.⁸⁹

Teniendo como modelo el fragmento farmacofórico del Donepezilo, la *N*-bencilpiperidina, se puede llegar a presentar una gran oportunidad de avanzar en la búsqueda de compuestos líderes que expresen una mayor inhibición frente a la AChE.

Para el desarrollo de este Trabajo de Grado se realizó un diseño racional de compuestos tetrahydroquinolínicos con el fragmento farmacofórico *N*-bencilpiperidina presente en el donepezilo, con potencial actividad inhibitoria de la AChE, aplicando algunos principios de estudio de hibridación molecular, predicción de propiedades ADMETox y determinación de los parámetros de Lipinsky.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El dengue, el zika, la fiebre amarilla y el chikungunya son todas infecciones víricas transmitidas a los seres humanos, principalmente, por un mismo vector, el mosquito *Aedes aegypti*, el cual se encuentra presente en las regiones tropicales y subtropicales alrededor del mundo. En años recientes, la transmisión de estas enfermedades ha venido aumentando considerablemente en zonas urbanas y semiurbanas, convirtiéndolas en un grave problema de salud pública en términos de morbilidad y mortalidad.⁹⁰

Desde que fue reportado el primer caso de dengue grave (hemorrágico), en el departamento de Antioquia, en diciembre de 1989, en nuestro país se ha observado un rápido incremento en el número de casos, al pasar de 5,2 casos por 100.000 habitantes, entre los años 1990- 2000, a 18,1 casos por 100.00 habitantes, en los últimos cinco años. De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud, en Colombia la tasa de incidencia del dengue ha sido fluctuante, mostrando desde 1978 hasta la actualidad, un incremento significativo en el número de casos en intervalos de 3 años. Para la mortalidad a causa del dengue también se ha observado el mismo incremento, el número de defunciones pasó de 0,07 por cada 100.000 habitantes en los años 90, a 0,19 defunciones por 100.000 habitantes, en la presente década.⁹¹

El virus del dengue pertenece al género flavivirus de la familia *flaviviridae* y se transmite principalmente por los mosquitos del género *Aedes*. La mayoría de los

métodos para el control de mosquitos *Aedes aegypti*, especie endémica responsable de la transmisión de estas enfermedades en nuestro país, se basan en el uso de insecticidas químicos, pertenecientes, principalmente a las familias de organofosforados, carbamatos y piretroides.⁹² La resistencia que poblaciones de mosquitos actualmente presenta a estos productos, debido a su uso excesivo e inadecuado, ha llevado a la búsqueda y desarrollo de nuevas alternativas para su control.

Uno de los mecanismos de acción de los insecticidas es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE). Los insecticidas con este tipo de mecanismo de acción, por ejemplo, derivados organofosforados y carbamatos, provocan la acumulación de la acetilcolina ACh en la unión sináptica llevando a la interrupción de la transmisión normal de los impulsos nerviosos, causando muerte por envenenamiento asociada, generalmente, con la asfixia y el fallo respiratorio.⁹³

Es por ello que el descubrimiento de inhibidores de la AChE de insectos (InAChE) es un tema de urgencia en la actualidad, como se evidencia en la investigación de Markmee y colaboradores, en la que encontraron compuestos 1-bencil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolínicos con esta acción y con resultados colinérgicos destacables ($IC_{50} = 2.4 \times 10^{-4}$ [M]).⁹⁴ La obtención de moléculas activas capaces de inhibir la AChE es, entonces, una alternativa que permite luchar contra las enfermedades transmitidas por insectos, problemática que no solo afecta a Colombia sino al mundo entero. Con base en lo anterior, la síntesis de nuevos compuestos con el núcleo tetrahydroquinolínico como potenciales inhibidores de la AChE, su caracterización

estructural y posteriores estudios *in vivo* e *in vitro* frente a larvas del mosquito son de gran relevancia en la actualidad.

Por lo tanto, este Trabajo de Grado busca responder las siguientes preguntas: ¿Será posible sintetizar de forma simple y eficiente una nueva quimioteca de derivados *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos vía reacción imino Diels-Alder catiónica, compuestos con el fragmento farmacofórico del donepezilo? ¿Presentarán los compuestos *N*-arilmetiltetrahidroquinolínicos inhibición considerable de la enzima acetilcolinesterasa? ¿Revelarán los compuestos sintetizados actividad larvicida frente al mosquito *A. aegypti*?

3. JUSTIFICACIÓN

Tal como se puede corroborar en la literatura, en las últimas décadas la química de los compuestos de naturaleza quinolínic ha sido un área de interés constante para la química orgánica, gracias a la presencia de su estructura molecular en un gran número de productos naturales y diferentes agentes farmacéuticos. Las actividades biológicas mostradas por diversos sistemas heterocíclicos y en especial los compuestos tetrahydroquinolínicos y quinolínicos encontrados en la naturaleza, han despertado el interés en el diseño y la búsqueda de nuevas metodologías de síntesis. El estudio de propiedades fisicoquímicas y de rutas sintéticas para la generación de sistemas tetrahydroquinolínicos ha permitido proponer metodologías que involucran bajos gastos de energía y el uso de reactivos y de solventes más amigables con el medio ambiente, siguiendo así los principios de la química verde.

Actualmente, la población de sectores tropicales y subtropicales se encuentra a merced de insectos hematófagos, los cuales transportan y transmiten diversos microorganismos y en especial virus causantes de enfermedades como el dengue, el zika, la fiebre amarilla y el chikungunya, patologías con altas tasas de morbilidad y mortalidad debido a la ausencia de fármacos para su tratamiento o vacunas para su prevención. De manera particular, el dengue en Colombia se presenta como un problema prioritario de salud pública debido a la reemergencia y proliferación del vector transmisor. El comportamiento de ciclos epidémicos cada dos o tres años, el aumento en la frecuencia de brotes de dengue grave, la circulación simultánea de diferentes serotipos, la presencia de *A. aegypti* en más del 90% del territorio nacional, situado por debajo de los 2.200 metros sobre el nivel del mar, entre otros,

son factores que han justificado por décadas el uso de insecticidas, como los carbamatos, los organofosforados y los piretroides, buscando reducir o eliminar este vector.⁹¹

El uso excesivo e inadecuado de dichos insecticidas ha influido en la generación de resistencia en ensayos de actividad larvica y adultica por parte del vector, lo que ha generado que la población de este mosquito esté aumentando progresivamente.⁸² Con base en lo anterior, este trabajo busca acceder a nuevas entidades químicas inspiradas en moléculas con posible actividad inhibitoria frente a la AChE, llevando a la evaluación de análogos estructurales del fármaco donepezilo, los cuales se espera que incrementen el número de armas moleculares con actividad larvica del mosquito *Aedes aegypti*.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar nuevos derivados *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica y evaluar la actividad larvicida *in vivo* en el vector *Aedes aegypti* y la actividad inhibitoria *in vitro* de la enzima acetilcolinesterasa.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Determinar las propiedades ADMETox de los compuestos *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **4a-p** a través de análisis quimioinformáticos *in silico*.

Establecer las condiciones de reacción óptimas, seleccionando el catalizador y disolvente adecuados para la síntesis de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

Sintetizar los derivados *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **4a-p** a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica

empleando *N*-arilmetilanilinas **1a-p** como precursores, formaldehído **2** y *N*-metil-*N*-vinilacetamida **3a**.

Sintetizar los derivados *N*-arilmetil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **5a-h** a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica empleando *N*-arilmetilanilinas **1a-d** y **1i-l** preformadas, formaldehído **2** y *N*-vinil-2'-pirrolidona **3b**.

Caracterizar mediante las técnicas espectroscópicas y espectrométricas disponibles todos los compuestos sintetizados **4a-p** y **5a-h** (espectroscopia IR, espectroscopia RMN mono y bidimensional y espectrometría de masas).

Evaluar la actividad larvica *in vivo* en el vector *Aedes aegypti* de los compuestos *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **4a-p**.

Evaluar la actividad inhibitoria *in vitro* de la enzima AChE comercial (extraída de la anguila eléctrica *Electrophorus electricus*) de los compuestos *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **4a-p**.

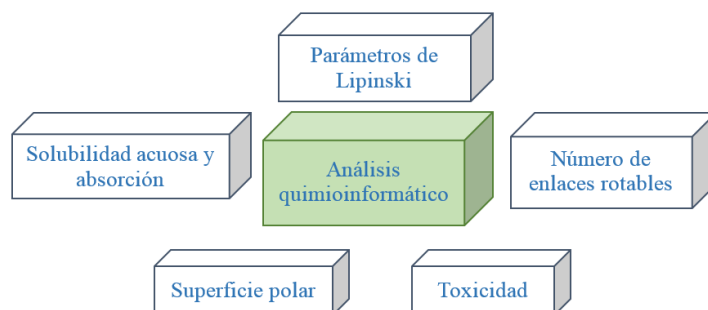
5. ANÁLISIS QUIMIOINFORMÁTICO

El diseño de fármacos asistido por computadora (DIFAC), tiene como principio tratar de entender y correlacionar la estructura y la actividad farmacológica de los compuestos, para ello, se basa en diversas áreas de la investigación como lo son: la quimioinformática, bioinformática, modelado molecular, química teórica y visualización de datos.⁹⁵

Los nuevos derivados *N*-arilmetiltetrahydroquinolínicos **4a-p** fueron sometidos a un análisis quimioinformático; éste permite filtrar de forma computacional (*in silico*), las moléculas y conocer cuáles presentarían los mejores perfiles quimioinformáticos, es decir, lograr establecer asociaciones entre la estructura y la actividad biológica.⁹⁵

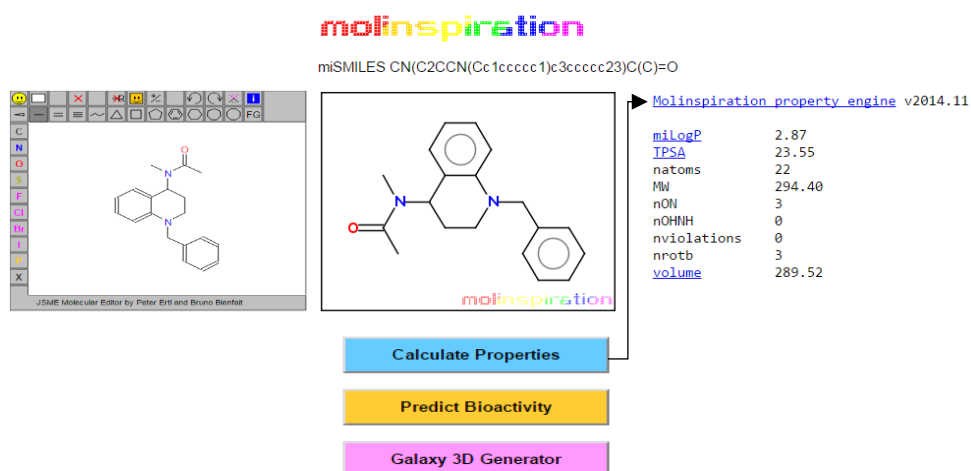
Para llevar a cabo dicha tarea se tuvo en cuenta los valores calculados para las propiedades moleculares relacionadas con ADME-Tox, lo que indica la toxicidad real de un compuesto basado en la Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad. El objetivo de la caracterización *in silico* ADME-Tox es proporcionar, con una precisión razonable, una predicción preliminar del comportamiento *in vivo* de un compuesto para evaluar su potencial al ser convertido en un fármaco.⁹⁶ Los cálculos fueron realizados empleando software libres disponibles en la web (**Figura 19**).

Figura 19. Factores relevantes en el análisis quimioinformático de las moléculas sintetizadas.



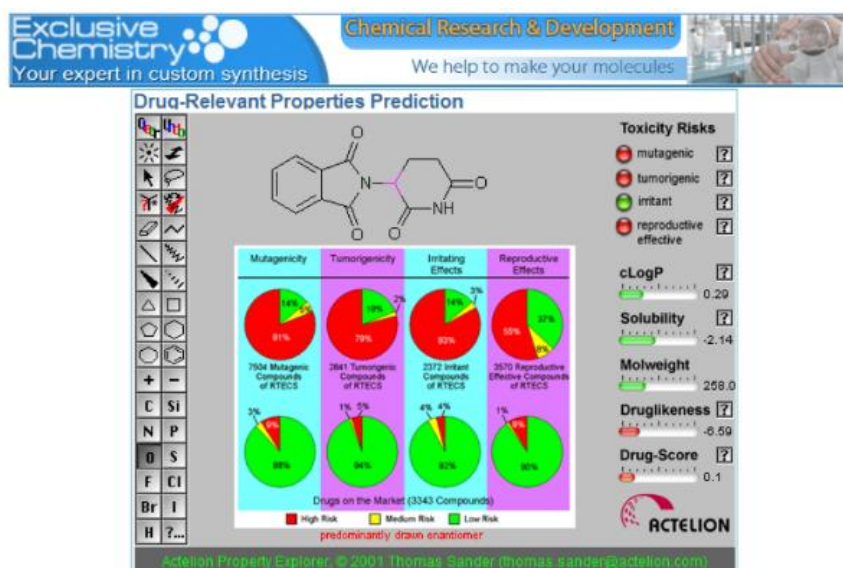
Los parámetros de Lipinski (PM, LogP, NAEH y NDEH), NER y PSA se obtuvieron por medio del software Molinspiration,⁹⁷ junto con los SMILES (Simplified Molecular InputLine EntrySpecification) para cada una de las moléculas (**Figura 20**).

Figura 20. Obtención de los parámetros de Lipinski con el programa Molinspiration.



Una de las grandes inquietudes que llegan a surgir en torno al desarrollo de nuevas moléculas, es sobre cómo será el impacto a nivel biológico en el ser humano. Datos preliminares se pueden obtener al emplear el software del sistema de registro de sustancias in-house de la compañía biofarmacéutica independiente Actelion cuyo nombre es Osiris Property Explorer,⁹⁸ el cual permite predecir la toxicidad de los compuestos luego de comparar fragmentos estructurales de la base de datos con los encontrados en las moléculas de estudio; sus alertas de toxicidad son de tipo mutagénico, tumorigénico, irritante y efectos reproductivos, y se presentan con un código de colores: verde-toxicidad baja, amarillo-toxicidad media y rojo-alta toxicidad (**Figura 21**).

Figura 21. Datos de toxicidad para la talidomida en el programa Osiris Property Explorer.



Teniendo en cuenta la información que ofrece el software Molinspiration descrito anteriormente, a continuación, se discutirán los valores, datos y resultados obtenidos del análisis realizado sobre los compuestos **4a-p** (Figura 22)

Figura 22. Estructura de los derivados a evaluar con el software Molinspiration.

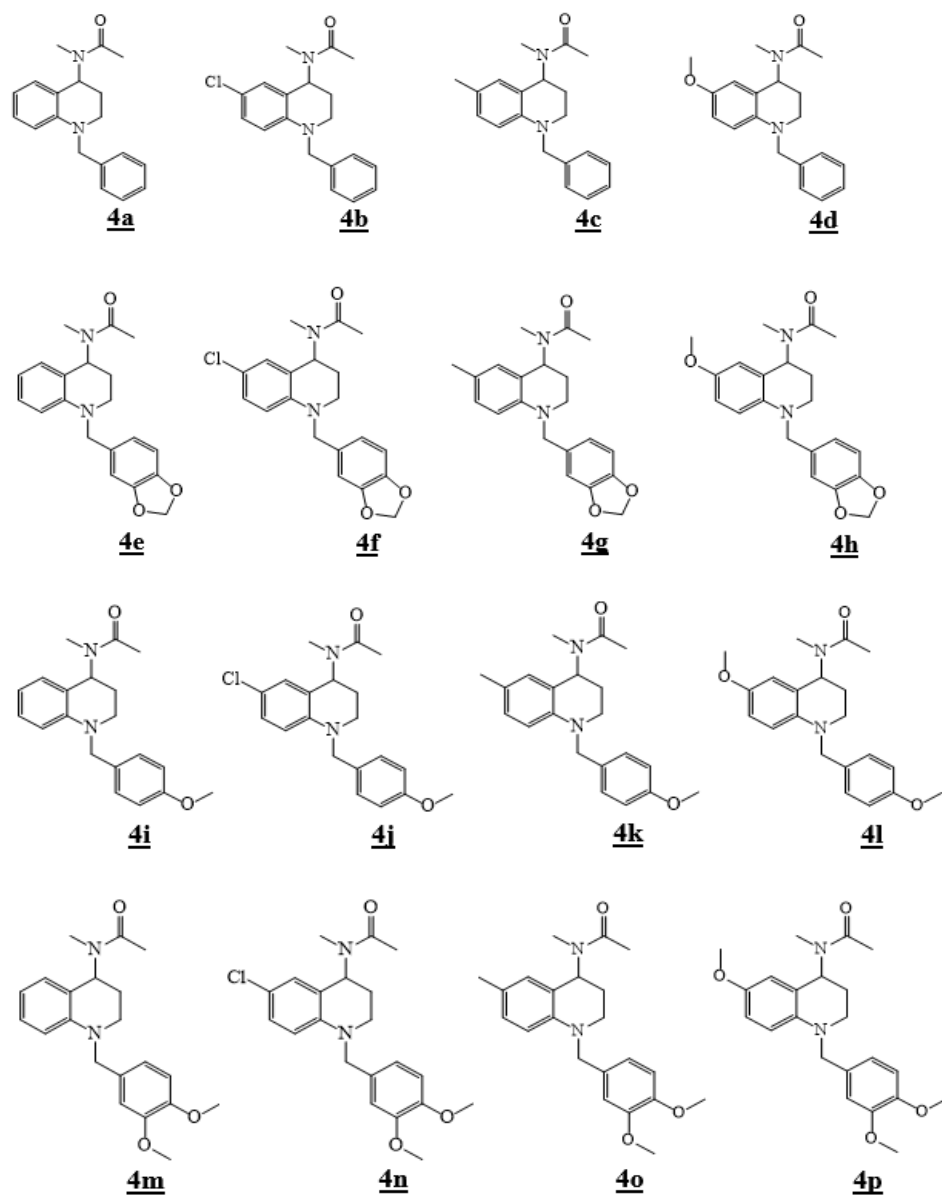


Tabla 1. Parámetros obtenidos del programa Molinspiration.

Comp.	P.M [g/mol]	Log P	NDEH	NAEH	NER	PSA [Å²]
<u>4a</u>	294.40	2.87	0	3	3	23.55
<u>4b</u>	328.84	3.52	0	3	3	23.55
<u>4c</u>	308.43	3.29	0	3	3	23.55
<u>4d</u>	324.42	2.90	0	4	4	32.78
<u>4e</u>	338.41	2.76	0	5	3	42.02
<u>4f</u>	372.85	3.42	0	5	3	42.02
<u>4g</u>	352.43	3.19	0	5	3	42.02
<u>4h</u>	368.43	2.79	0	6	4	51.25
<u>4i</u>	324.42	2.93	0	4	4	32.78
<u>4j</u>	358.60	3.58	0	4	4	32.78
<u>4k</u>	338.45	3.35	0	4	4	32.78
<u>4l</u>	354.45	2.96	0	5	5	42.02
<u>4m</u>	354.45	2.52	0	5	5	42.02
<u>4n</u>	388.89	3.17	0	5	5	42.02
<u>4o</u>	368.48	2.94	0	5	5	42.02
<u>4p</u>	384.48	2.55	0	6	6	51.25

Los parámetros de Lipinski o “Regla de 5”, surge debido a que los puntos de corte para cada uno de los parámetros fueron todos cerca de 5 o un múltiplo de 5.⁹⁹ Esta regla afirma que teóricamente un fármaco podrá ser viable por vía oral si cumple todas las siguientes condiciones:⁹⁹

- No debe contener más de cinco donadores de enlaces por puentes de hidrógeno **NDEH** (átomos de nitrógeno u oxígeno con al menos un átomo de hidrógeno).
- No debe contener más de diez aceptores de enlaces por puentes de hidrógeno **NAEH** (átomos de nitrógeno, oxígeno o flúor).
- Debe poseer un peso molecular inferior a 500 uma.
- Debe poseer un coeficiente de partición octanol-agua (cLogP) inferior a 5.

Los resultados de la **Tabla 1** mostraron que las 16 moléculas cumplieron con los parámetros de Lipinski, ya que: El peso molecular se encuentra entre 294.40 – 388.89 (≤ 500), su rango de cLogP= 2.52-3.58 (< 5), NAEH = 3-6 (< 10) y NDEH = 0 (< 5), lo que indica que de encontrárseles actividad biológica, es probable que sean efectivas por vía oral. Esta consideración es ratificada por los resultados obtenidos en el cálculo de otros descriptores de biodisponibilidad oral; el NER (Número de enlaces rotables) = 3-6 (≤ 10), al igual que la PSA (Área superficial polar) = 23.55-51.25 ($\leq 140 \text{ \AA}^2$), el cual también informa acerca de las propiedades de transporte de fármacos al correlacionarlo directamente con la absorción intestinal.¹⁰⁰

Al observar los valores de toxicidad obtenidos con la ayuda del programa Osiris Property Explorer (**Tabla 2**), se constata que las moléculas sintetizadas tienen generalmente, valores bajos de toxicidad debido a que entre las moléculas registradas en el software no había fragmentos similares a aquellos de los derivados sintetizados que ocasionaran riesgo de toxicidad.

Tabla 2. Valores de toxicidad obtenidos en Osiris Property Explorer.

<u>Comp.</u>	Mutagénico	Tumorigénico	Irritante	Efectos Reproductivos
<u>4a</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4b</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4c</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4d</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4e</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4f</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4g</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4h</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4i</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4j</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4k</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4l</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4m</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4n</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4o</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
<u>4p</u>	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Materiales y reactivos

Las *N*-arilmetilanilinas, precursoras se prepararon de acuerdo con el procedimiento reportado en la literatura¹⁰¹ y fueron purificadas por cromatografía en columna previamente a su uso. Todos los demás reactivos empleados para la síntesis de cada una de las moléculas propuestas fueron obtenidos a través de las compañías Merck y Aldrich, y fueron utilizados sin purificaciones adicionales. Los disolventes usados en las reacciones y durante la purificación de los respectivos productos fueron destilados y secados previamente a su uso.

El control de las reacciones y el análisis preliminar de la pureza de cada compuesto obtenido fue monitoreado por cromatografía de capa fina (CCF), empleando cromatofolios Merck AL TLC de gel de sílice 60 F₂₅₄, que se observaron mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a las longitudes de onda de 366 y 254 nm y/o empleando para su revelado vapor de yodo.

La separación y purificación de cada compuesto se realizó mediante cromatografía en columna (CC), utilizando como soporte sólido gel de sílice de (60-120 mesh) y como eluyentes apropiados, mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo.

6.2 Técnicas instrumentales y equipos

Espectroscopia de infrarrojo (IR)

Los espectros de infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR; las bandas se registraron en la escala de número de onda, cm^{-1} .

Espectrometría de masas (ESI-IT)

Los espectros de masas se realizaron mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) con analizador de trampa iónica (IT). El equipo se operó en el modo Full scan positivo a 300 °C de temperatura y 4500 V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi.

Espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN)

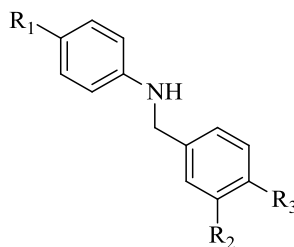
Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER AVANCE III-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y como referencia interna.

Los desplazamientos químicos (δ) de los protones y carbonos se reportan en partes por millón (ppm), mientras que las constantes de acoplamiento (J) se reportan en hertzios. Las multiplicidades de los protones y carbonos (sólo en el caso de los fluoroderivados) se reportan de la siguiente manera: q = cuartete, t = triplete, d = doblete, s = singulete, a = ancho, y m = multiplete.

Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias sólidas obtenidas se determinaron en un fusiómetro marca STUART SMP10; el valor reportado corresponde al promedio de tres mediciones consecutivas. Los extractos orgánicos de los precursores y los productos finales fueron concentrados en un rotaevaporador BUCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BUCHI V-700.

6.3 Síntesis de las *N*-arilmetilanilinas precursoras **1a-p**

Tabla 3. Estructuras de las *N*-arilmetilanilinas sustituidas **1a-p**.



1a-p

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
1a	H	H	H	1i	H	H	OCH ₃
1b	Cl	H	H	1j	Cl	H	OCH ₃
1c	CH ₃	H	H	1k	CH ₃	H	OCH ₃

<u>1d</u>	OCH ₃	H	H	<u>1l</u>	OCH ₃	H	OCH ₃
<u>1e</u>	H	OCH ₂ O		<u>1m</u>	H	OCH ₃	OCH ₃
<u>1f</u>	Cl	OCH ₂ O		<u>1n</u>	Cl	OCH ₃	OCH ₃
<u>1g</u>	CH ₃	OCH ₂ O		<u>1o</u>	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
<u>1h</u>	OCH ₃	OCH ₂ O		<u>1p</u>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

Metodología General

La síntesis de las *N*-arilmetilanilinas sustituidas **1a-p** se llevó a cabo a través de la siguiente metodología: A un balón de fondo redondo provisto con agitación constante se agregó la correspondiente anilina (22 mmol) y se disolvió en 15 mL de MeOH, esta mezcla se dejó en agitación constante a temperatura ambiente durante 10 minutos, luego se le adicionó el correspondiente arilaldehído (22 mmol) y se mantuvo en agitación y reflujo durante 4 horas. Transcurrido este tiempo, se dejó enfriar la reacción y se colocó en un baño de hielo, luego en agitación constante se agregó lentamente NaBH₄ (15 mmol), finalmente se dejó la reacción en agitación a temperatura ambiente y reflujo 4 horas más. El crudo de reacción se lavó con una solución saturada de bicarbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (5 x 20 mL), la fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílica gel) empleando una mezcla pertinente de éter de petróleo y acetato de etilo para obtener las *N*-arilmetilanilinas sustituidas puras. La caracterización de estos precursores se llevó a cabo empleando únicamente espectroscopia infrarroja y espectrometría de masas.

6.3.1. N-bencilanilina (1a): Empleando 2.00 g (22 mmol) de anilina, 2.33 g (22 mmol) de benzaldehído, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.22 g (22 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2.48 g (14 mmol) del compuesto **1a**; sólido amarillo; **Rto.** 67%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3415 u (N-H), 3022, 2923 u (C_{Ar}-H), 1508 u (C=C), 1274 u (N-C), 736, 688 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 184.3 [M+1]⁺, 206.2 [M+Na]⁺, 106.5 Φ[M-C₆H₅]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₃N (183.25 g/mol) C, 85.21; H, 7.15; N, 7.64.

6.3.2. N-bencil-4-cloroanilina (1b): Empleando 2 g (16 mmol) de 4-cloroanilina, 1.7 g (16 mmol) de benzaldehído, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 0.9 g (16 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2.6 g (12 mmol) del compuesto **1b**; sólido blanco; **Rto.** 77%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3402 u (N-H), 2979, 2852 u (C_{Ar}-H), 1494 u (C=C), 1244 u (N-C), 752, 702 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 218.1 [M+1]⁺, 239.2 [M+Na]⁺, 106.6 Φ[M-C₆H₄Cl]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₃H₁₂ClN (217.69 g/mol) C, 71.72; H, 5.56; N, 6.43.

6.3.3. N-bencil-4-metilanilina (1c): Empleando 2 g (19 mmol) de 4-metilanilina, 2 g (19 mmol) de benzaldehído, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.06 g (19 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 3.04 g (16 mmol) del compuesto **1c**; sólido amarillo; **Rto.** 90%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3417 u (N-H), 2979, 2862 u (C_{Ar}-H), 1517 u (C=C), 1251 u (N-C), 740, 696 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 198.2 [M+1]⁺, 220.2 [M+Na]⁺, 106.6 Φ[M-C₇H₇]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₅N (197.28 g/mol) C, 85.24; H, 7.66; N, 7.10.

6.3.4. N-bencil-4-metoxianilina (1d): Empleando 2 g (16.24 mmol) de 4-metoxianilina, 1.70 g (16 mmol) de benzaldehido, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 0.85 g (15 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2.37 g (11 mmol) del compuesto **1d**; sólido beige; **Rto.** 75%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3377 u (N-H), 2947, 2833 u (C_{Ar}-H), 1506 u (C=C), 1232 u (N-C), 1033 u (C-O), 738, 700 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), m/z:** 214.2 [M+1]⁺, 236.2 [M+Na]⁺, 106.6 Φ[M-C₇H₇O]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₅NO₃ (213.28 g/mol) C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57.

6.3.5. N-(3,4-metilendioxobencil)anilina (1e): Empleando 2 g (22 mmol) de anilina, 3.15 g (21 mmol) de piperonal, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.22 g (22 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 3.67 g (16 mmol) del compuesto **1e**; sólido beige; **Rto.** 77%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3410 u (N-H), 2979, 2844 u (C_{Ar}-H), 1489 u (C=C), 1247 u (N-C), 1031 u (C-O), 744, 690 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 228.1 [M+1]⁺, 249.2 [M+Na]⁺, 135.6 Φ[M-C₆H₆N]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₃NO₂ (227.26 g/mol) C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16.

6.3.6. N-(3,4-metilendioxobencil)-4-cloroanilina (1f): Empleando 2 g (16 mmol) de 4-cloroanilina, 2.4 g (16 mmol) de piperonal, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 0.89 g (16 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2.80 g (11 mmol) del compuesto **1f**; sólido blanco; **Rto.** 67%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3369 u (N-H), 2904, 2845 u (C_{Ar}-H), 1495 u (C=C), 1245 u (N-C), 1037 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 262.1 [M+1]⁺, 284.4 [M+Na]⁺, 135.6 Φ[M-C₆H₅ClN]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₂ClNO₂ (261.70 g/mol) C, 64.25; H, 4.62; N, 5.35.

6.3.7. N-(3,4-metilendioxbencil)-4-metilanilina (1g): Empleando 2 g (19 mmol) de 4-metilanilina, 2.85 g (19 mmol) de piperonal, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.06 g (19 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2.52 g (10.5 mmol) del compuesto **1g**; sólido beige; **Rto.** 55%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3413 u (N-H), 2997, 2833 u (C_{Ar}-H), 1456 u (C=C), 1234 u (N-C), 1035 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 242.1 [M+1]⁺, 264.4 [M+Na]⁺, 135.6 Φ[M-C₇H₈N]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₅NO₂ (241.29 g/mol) C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81.

6.3.8. N-(3,4-metilendioxbencil)-4-metoxianilina (1h): Empleando 2 g (16 mmol) de 4-metoxianilina, 2.40 g (16 mmol) de piperonal, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 0.92 g (16 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2 g (7.7 mmol) del compuesto **1h**; sólido amarillo; **Rto.** 49%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3375 u (N-H), 2997, 2896 u (C_{Ar}-H), 1456 u (C=C), 1234 u (N-C), 1035 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 258.1 [M+1]⁺, 290.1 [M+Na]⁺, 135.5 Φ[M-C₇H₈NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₅NO₃ (257.28 g/mol) C, 70.02; H, 5.88; N, 5.44.

6.3.9. N-(4-metoxibencil)anilina (1i): Empleando 2 g (22 mmol) de anilina, 2.86 g (22 mmol) de 4-metoxibenzaldehído, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.22 g (14 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 3.63 g (17 mmol) del compuesto **1i**; sólido blanco; **Rto.** 81%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3419 u (N-H), 2997, 2833 u (C_{Ar}-H), 1506 u (C=C), 1238 u (N-C), 1033 u (C-O), 742, 694 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 214.2 [M+1]⁺, 236.1 [M+Na]⁺, 121.7 Φ[M-C₆H₆N]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₅NO (213.28 g/mol) C, 78.84; H, 7.09; N, 6.57.

6.3.10. 4-cloro-*N*-(4-metoxibencil)anilina (1j**):** Empleando 2 g (16 mmol) de 4-cloroanilina, 2.18 g (16 mmol) de 4-metoxibenzaldehido, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 0.89 g (16 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2.97 g (12 mmol) del compuesto **1j**; sólido blanco; **Rto.** 75%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3410 u (N-H), 2997, 2837 u (C_{Ar}-H), 1510 u (C=C), 1245 u (N-C), 1028 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 248.1 [M+1]⁺, 270.0 [M+Na]⁺, 121.6 Φ[M-C₆H₅CIN]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₄H₁₄ClNO (247.72 g/mol) C, 67.88; H, 5.70; N, 5.65.

6.3.11. *N*-(4-metoxibencil)-4-metilanilina (1k**):** Empleando 2 g (19 mmol) de 4-metilanilina, 2.59 g (19 mmol) de 4-metoxibenzaldehido, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.06 g (19 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 3.37 g (15 mmol) del compuesto **1k**; sólido beige; **Rto.** 78%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3377 u (N-H), 2964, 2860 u (C_{Ar}-H), 1512 u (C=C), 1234 u (N-C), 1024 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 228.2 [M+1]⁺, 250.2 [M+Na]⁺, 121.6 Φ[M-C₇H₈N]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₇NO (227.30 g/mol) C, 79.26; H, 7.54; N, 6.16.

6.3.12. 4-metoxi-*N*-(4-metoxibencil)anilina (1l**):** Empleando 2 g (16 mmol) de 4-metoxianilina, 2.18 g (16 mmol) de 4-metoxibenzaldehido, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 0.92 g (16 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 2.64 g (14 mmol) del compuesto **1l**; sólido amarillo; **Rto.** 68%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3375 u (N-H), 2954, 2835 u (C_{Ar}-H), 1508 u (C=C), 1242 u (N-C), 1028 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 244.2 [M+1]⁺, 266.1 [M+Na]⁺, 121.7 Φ[M-C₇H₈NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₇NO₂ (243.30 g/mol) C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76.

6.3.13. *N*-(3,4-dimetoxibencil)anilina (1m**):** Empleando 2 g (22 mmol) de anilina, 3.49 g (22 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehido, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.22 g (22 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 3.62 g (15 mmol) del compuesto **1m**; sólido blanco; **Rto.** 71%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3363 u (N-H), 2964, 2835 u (C_{Ar}-H), 1508 u (C=C), 1257 u (N-C), 1024 u (C-O), 746, 692 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 244.1 [M+1]⁺, 266.1 [M+Na]⁺, 151.5 Φ[M-C₆H₆N]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₇NO₂ (243.30 g/mol) C, 74.05; H, 7.04; N, 5.76.

6.3.14. 4-cloro-*N*-(3,4-dimetoxibencil)anilina (1n**):** Empleando 2 g (16 mmol) de 4-cloroanilina, 2.66 g (16 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehido, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 0.89 g (16 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 4.66 g (10 mmol) del compuesto **1n**; sólido blanco; **Rto.** 60%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3373 u (N-H), 2997, 2837 u (C_{Ar}-H), 1512 u (C=C), 1257 u (N-C), 1022 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 278.1 [M+1]⁺, 300.0 [M+Na]⁺, 151.5 Φ[M-C₆H₅ClN]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₅H₁₆ClNO₂ (277.75 g/mol) C, 64.87; H, 5.81; N, 5.04.

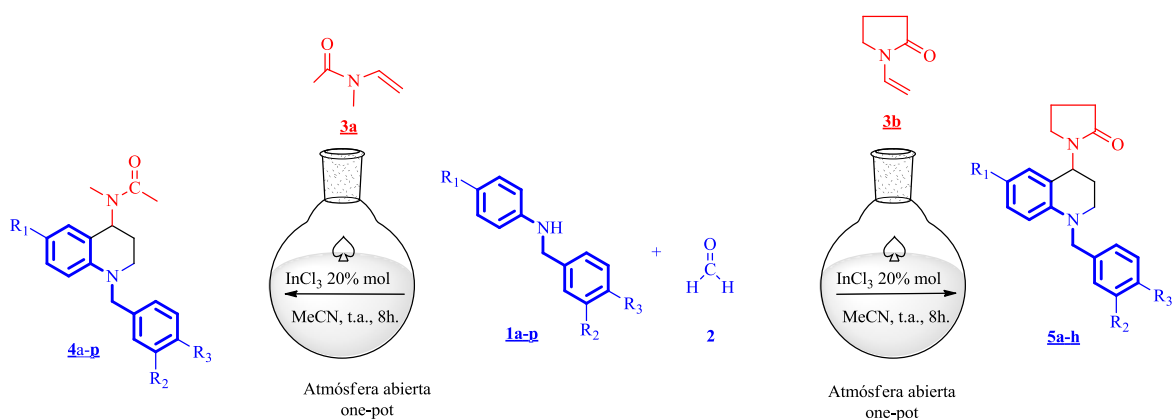
6.3.15. *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilanilina (1o**):** Empleando 2 g (19 mmol) de 4-metilanilina, 3.16 g (19 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehido, todo disuelto en 15 mL de MeOH y reducido con 1.06 g (19 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 4.50 g (18 mmol) del compuesto **1o**; sólido blanco; **Rto.** 92% **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3369 u (N-H), 2964, 2839 u (C_{Ar}-H), 1504 u (C=C), 1236 u (N-C), 1022 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 258.1 [M+1]⁺, 280.1 [M+Na]⁺, 151.5 Φ[M-C₇H₈N]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₉NO₂ (257.33 g/mol) C, 74.68; H, 7.44; N, 5.44.

6.3.16. *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metoxianilina (1p**):** Empleando 2 g (16 mmol) de 4-metoxianilina, 2.66 g (16 mmol) de 3,4-dimetoxibenzaldehido, todo disuelto en 15

mL de MeOH y reducido con 0.92 g (16 mmol) de NaBH₄, se obtuvieron 3.63 g (13 mmol) del compuesto **1p**; sólido blanco; **Rto.** 82%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 3371 u (N-H), 2970, 2833 u (C_{Ar}-H), 1508 u (C=C), 1232 u (N-C), 1024 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 274.1 [M+1]⁺, 296.1 [M+Na]⁺, 151.5 Φ[M-C₇H₈NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₆H₁₉NO₃ (277.33 g/mol) C, 70.31; H, 7.01; N, 5.12.

6.4. Síntesis de las *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-p**.

Tabla 4. Estructuras de las *N*-arilmetil tetrahidroquinolinas sustituidas **4a-p**.



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
4a	H	H	H	4i	H	OCH ₃	H
4b	Cl	H	H	4j	Cl	OCH ₃	H
4c	CH ₃	H	H	4k	CH ₃	OCH ₃	H

<u>4d</u>	OCH ₃	H	H	<u>4l</u>	OCH ₃	OCH ₃	H
<u>4e</u>	H	OCH ₂ O		<u>4m</u>	H	OCH ₃	OCH ₃
<u>4f</u>	Cl	OCH ₂ O		<u>4n</u>	Cl	OCH ₃	OCH ₃
<u>4g</u>	CH ₃	OCH ₂ O		<u>4o</u>	CH ₃	OCH ₃	OCH ₃
<u>4h</u>	OCH ₃	OCH ₂ O		<u>4p</u>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃

Metodología General:

Se tomaron 0.80 g (4 mmol) de las *N*-arilmetilanilinas preformadas **1a-p** y se disolvieron en 10 mL de CH₃CN anhidro, la mezcla se agitó a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 15-20 minutos, luego se agregó (5 mmol) de formaldehído (37% en metanol) continuando con la agitación vigorosa. Luego de 10 minutos, se adicionaron 0.147 g (5 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida y el catalizador InCl₃ (10 % mol) disuelto en CH₃CN anhidro (5 mL). Esta mezcla se dejó en agitación durante 3 horas. Terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener las *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas.

6.4.1. *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4a**):**
 Empleando 0.75 g (4.10 mmol) de la *N*-bencilanilina preformada (**1a**), 0.397 g (4.90

mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.48 g (4.90 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.178 g (0.48 mmol) de InCl_3 en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.06 g (3.60 mmol) de la THQ **4a** en forma de mezcla de confómeros 1(α):0.53(β); con aspecto de aceite rojo. **Rto.** 89%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2974, 2852 u ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 1637 u ($\text{C}=\text{O}$), 1498 u ($\text{C}=\text{C}$), 1247 u (N-C), 731, 698 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 295.1 $[\text{M}+1]^+$, 317.0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 611.0 $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, 220.2 $\Phi[\text{M-C}_3\text{H}_8\text{NO}]^+$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (294.39 g/mol) C, 77.52; H, 7.53; N, 9.52.

Isómero α :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.37-7.21 (5H, m, HAr(α)), 7.12-6.99 (1H, m, 7-H(α)), 6.94-6.84 (1H, m, 5-H(α)), 6.71-6.53 (2H, m, 6,8-H(α)), protones piperidínicos: 5.99-5.91 (1H, m, 4-H(α)), 3.59-3.48 (2H, m, 2,6-H(α)), 2.17-1.97 (2H, m, 3,5-H(α)), otros protones: 4.58-4.41 (2H, m, CH₂Ar(α)), 2.78 (3H, s, NCH₃(α)), 2.21 (3H, s, CH₃-Ac(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 146.22 (8a-C(α)), 138.53 (1-CAr(α)), 128.81(2,6-CAr(α)), 127.57 (3,5-CAr(α)), 126.66 (4-CAr(α)), 116.50 (6-C(α)), 119.89 (4a-C(α)), 128.74 (7-C(α)), 126.69 (5-C(α)), 111.90 (8-C(α)), carbonos piperidínicos: 50.45 (4-C(α)), 48.10 (2-C(α)), 26.41 (3-C(α)), otros carbonos: 171.65 (CO(α)), 55.43 (CH₂Ar (α)), 31.95 (NCH₃ (α)), 22.51 (CH₃-Ac(α)).

Isómero β :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.37-7.21 (5H, m, HAr(β)), 7.12-6.99 (1H, m, 7-H(β)), 6.94-6.84 (1H, m, 5-H(β)), 6.71-6.53 (2H, m, 6,8-

H(β)), protones piperidínicos: 5.13-5.04 (1H, m, 4-H(β)), 3.43-3.29 (2H, m, 2,6-H(β)), 2.17-1.97 (2H, m, 3,5-H(β)), otros protones: 4.58-4.41 (2H, m, CH₂Ar(β)), 2.75 (3H, s, NCH₃(β)), 2.26 (3H, s, CH₃-Ac(β)); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 146.88 (8a-C (β)), 138.21 (1-CAr(β)), 128.97 (2,6-CAr(β)), 127.17 (3,5-CAr(β)), 126.58 (4-CAr(β)), 116.68 (6-C(β)), 119.57 (4a-C(β)), 128.48 (7-C(β)), 127.05 (5-C(β)), 112.04 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.76 (4-C(β)), 48.34 (2-C(β)), 27.49 (3-C(β)), otros carbonos: 171.33 (CO(β)), 55.32 (CH₂Ar(β)), 28.84 (NCH₃(β)), 21.80 (CH₃-Ac(β)).

6.4.2. N-(1-bencil)-4-(N-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4b): Empleando 0.79 g (3.63 mmol) de la **N-bencil-4-cloroanilina (1b)**, 0.357 g (4.39 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.43 g (4.39 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando 0.161 g (0.43 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.14 g (3.47 mmol) de la THQ **4b** en forma de mezcla de confórmers 1(α):0.42(β); con aspecto de aceite anaranjado; **Rto.** 94%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2976, 2829 u (C_{Ar}-H), 1647 u (C=O), 1498 u (C=C), 1230 u (N-C), 731, 698 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 329.0 [M+1]⁺, 351.0 [M+Na]⁺, 678.9 [2M+Na]⁺, 254.0 Φ [M-C₃H₈NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₁₉H₂₁ClN₂O (328.84 g/mol) C, 69.40; H, 6.44; N, 8.52.

Isómero α :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.36-7.18 (5H, m, HAr(α)), 7.02-6.90 (1H, m, 7-H(α)), 6.89-6.77 (1H, m, 5-H(α)), 6.49-6.41 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.95-5.88 (1H, m, 4-H(α)), 3.59-3.44 (2H, m, 2,6-H(α)), 2.17- 1.95 (2H, m, 3,5-H(α)), otros protones: 4.48-4.41 (2H, m, CH₂Ar(α)), 2.79 (3H,

s, NCH₃(α), 2.22 (3H, s, CH₃-Ac(α)); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 145.30 (8a-C(α)), 137.88 (1-CAr(α)), 128.79 (2,6-CAr(α)), 127.20 (3,5-CAr(α)), 126.18 (4-CAr(α)), 121.73 (6-C(α)), 121.24 (4a-C(α)), 128.20 (7-C(α)), 126.61 (5-C(α)), 113.32 (8-C(α)), carbonos piperidínicos: 50.20 (4-C(α)), 48.18 (2-C(α)), 26.05 (3-C(α)), otros carbonos: 171.68 (CO(α)), 55.51 (CH₂Ar(α)), 31.76 (NCH₃(α)), 22.35 (CH₃-Ac(α)).

Isómero β:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.36-7.18 (5H, m, HAr(β)), 7.02-6.90 (1H, m, 7-H(β)), 6.89-6.77 (1H, m, 5-H(β)), 6.49-6.41 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.06-4.98 (1H, m, 4-H(β)), 3.43-3.27 (2H, m, 2,6-H(β)), 2.17-1.95 (2H, m, 3,5-H(β)), otros protones: 4.48-4.41 (2H, m, CH₂Ar(β)), 2.77 (3H, s, NCH₃(β)), 2.23 (3H, s, CH₃-Ac(β)); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 144.73 (8a-C(β)), 137.64 (1-CAr(β)), 128.86 (2,6-CAr(β)), 127.30 (3,5-CAr(β)), 126.56 (4-CAr(β)), 121.57 (6-C(β)), 121.35 (4a-C(β)), 128.72 (7-C(β)), 126.83 (5-C(β)), 113.21 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.10 (4-C(β)), 48.30 (2-C(β)), 27.24 (3-C(β)), otros carbonos: 171.14 (CO(β)), 55.37 (CH₂Ar(β)), 28.78 (NCH₃(β)), 21.71 (CH₃-Ac(β)).

6.4.3. N-(1-bencil)-4-(N-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4c): Empleando 0.77 g (3.91 mmol) de la **N-bencil-4-metilanilina (1c)**, 0.378 g (4.67 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.46 g (4.67 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.170 g (0.45 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.09 g (3.53 mmol) de la THQ **4c** en forma de mezcla de confómeros 1(α):0.68(β); con aspecto de aceite amarillo; **Rto.** 91%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2974, 2858

u (C_{Ar-H}), 1637 u ($C=O$), 1508 u ($C=C$), 1240 u ($N-C$), 731, 700 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), m/z:** 309.1 $[M+1]^+$, 331.0 $[M+Na]^+$, 639.0 $[2M+Na]^+$, 234.1 $\Phi[M-C_3H_8NO]^+$. Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{24}N_2O$ (308.42 g/mol) C, 77.89; H, 7.84; N, 9.08.

Isómero α :

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.37-7.19 (5H, m, $H_{Ar}(\alpha)$), 6.90-6.80 (1H, m, 7-H(α)), 6.73-6.65 (1H, m, 5-H(α)), 6.51-6.44 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.94-5.88 (1H, m, 4-H(α)), 3.57-3.40 (2H, m, 2-H(α)), 2.14- 1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.51-4.34 (2H, m, $CH_2Ar(\alpha)$), 2.76 (3H, s, $NCH_3(\alpha)$), 2.21 (3H, s, $CH_3-Ac(\alpha)$), 2.18 (3H, s, 6- $CH_3(\alpha)$); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 144.65 (8a-C(α)), 138.63 (1-C $Ar(\alpha)$), 128.83 (2,6-C $Ar(\alpha)$), 127.71 (3,5-C $Ar(\alpha)$), 126.60 (4-C $Ar(\alpha)$), 125.55 (6-C(α)), 119.80 (4a-C(α)), 128.54 (7-C(α)), 126.94 (5-C(α)), 111.96 (8-C(α)), carbonos piperidínicos: 50.25 (4-C(α)), 47.98 (2-C(α)), 26.47 (3-C(α)), otros carbonos: 171.45 (CO(α)), 55.48 ($CH_2Ar(\alpha)$), 31.98 ($NCH_3(\alpha)$), 22.39 ($CH_3-Ac(\alpha)$), 20.29 (6- $CH_3(\alpha)$).

Isómero β :

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.37-7.19 (5H, m, $H_{Ar}(\beta)$), 6.90-6.80 (1H, m, 7-H(β)), 6.73-6.65 (1H, m, 5-H(β)), 6.51-6.44 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.09-5.02 (1H, m, 4-H(β)), 3.39-3.23 (2H, m, 2-H(β)), 2.14-1.96 (2H, m, 3-H(α,β)), otros protones: 4.51-4.34 (2H, m, $CH_2Ar(\beta)$), 2.73 (3H, s, $NCH_3(\beta)$), 2.25 (3H, s, $CH_3-Ac(\beta)$), 2.19 (3H, s, 6- $CH_3(\beta)$); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 143.97 (8a-C(β)), 138.31 (1-C $Ar(\beta)$), 129.29

(2,6-C_{Ar}(β)), 127.95 (3,5-C_{Ar}(β)), 126.57 (4-C_{Ar}(β)), 125.85 (6-C(β)), 119.46 (4a-C(β)), 128.61 (7-C(β)), 126.92 (5-C(β)), 112.12 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.60 (4-C(β)), 48.22 (2-C(β)), 27.50 (3-C(β)), otros carbonos: 171.15 (CO(β)), 55.37 (CH₂Ar(β)), 28.73 (NCH₃ (β)), 21.69 (CH₃-Ac(β)), 20.26 (6-CH₃(β)).

6.4.4. N-(1-bencil)-4-(N-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4d): Empleando 0.79 g (3.70 mmol) de la **N-bencil-4-metoxianilina (1d)**, 0.36 g (4.44 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.44 g (4.44 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando 0.161 g (0.43 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.87 g (2.68 mmol) de la THQ **4d** en forma de mezcla de confómeros 1(α):0.53(β); con aspecto de sólido beige; **Rto.** 73%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2979, 2827 u (C_{Ar}-H), 1635 u (C=O), 1506 u (C=C), 1288 u (N-C), 734, 692 u (Ar. Monosust.); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 325.1 [M+1]⁺, 347.0 [M+Na]⁺, 671.0 [2M+Na]⁺, 250.1 Φ[M-C₃H₈NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.42 g/mol) C, 74.04; H, 7.46; N, 8.64.

Isómero α:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.37-7.20 (5H, m, H_{Ar}(α)), 6.71-6.60 (1H, m, 7-H(α)), 6.55-6.51 (1H, m, 5-H(α)), 6.50-6.48 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.98-5.91 (1H, m, 4-H(α)), 3.50-3.39 (2H, m, 2-H(α)), 2.18-1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.49-4.30 (2H, m, CH₂Ar(α)), 2.77 (3H, s, NCH₃(α)), 2.20 (3H, s, CH₃-Ac(α)), 3.70 (3H, s, 6-OCH₃(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 140.83 (8a-C(α)), 138.54 (1-C_{Ar}(α)), 128.63 (2,6-C_{Ar}(α)), 126.95 (3,5-C_{Ar}(α)), 126.78 (4-C_{Ar}(α)), 151.47 (6-C(α)), 121.17 (4a-C(α)), 113.70 (7-C(α)), 113.60 (5-C(α)), 112.52 (8-C(α)), carbonos piperidínicos:

50.51 (4-C(α)), 48.27 (2-C(α)), 27.63 (3-C(α)), otros carbonos: 171.55 (CO(α)), 56.03 (CH₂Ar(α)), 31.83 (NCH₃(α)), 22.39 (CH₃-Ac(α)), 55.83 (6-OCH₃(α)).

Isómero β :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.37-7.20 (5H, m, HAr(β)), 6.71-6.60 (1H, m, 7-H(β)), 6.55-6.51 (1H, m, 5-H(β)), 6.50-6.48 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.10-5.03 (1H, m, 4-H(β)), 3.36-3.21 (2H, m, 2-H(β)), 2.18- 1.96 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.49-4.30 (2H, m, CH₂Ar(β)), 2.74 (3H, s, NCH₃(β)), 2.25 (3H, s, CH₃-Ac(β)), 3.70 (3H, s, 6-OCH₃(β)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 141.59 (8a-C(β)), 138.80 (1-CAr(β)), 128.69 (2,6-CAr(β)), 127.05 (3,5-CAr(β)), 126.83 (4-CAr(β)), 151.39 (6-C(β)), 121.66 (4a-C(β)), 114.33 (7-C(β)), 113.53 (5-C(β)), 113.28 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.86 (4-C(β)), 48.42 (2-C(β)), 26.49 (3-C(β)), otros carbonos: 171.12 (CO(β)), 56.16 (CH₂Ar(β)), 28.89 (NCH₃(β)), 21.76 (CH₃-Ac(β)), 55.81 (6-OCH₃(β)).

6.4.5. N-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(N-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4e**):** Empleando 0.70 g (3.09 mmol) de la **N-(3,4-metilendioxobencil)anilina (**1e**)**, 0.30 g (3.7 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.37 g (3.7 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.135 g (0.36 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.93 g (2.39 mmol) de la THQ **4e** en forma de mezcla de conformeros 1(α):0.60(β); con aspecto de sólido rojo; **Rto.** 78%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2974, 2889 u (C_{Ar}-H), 1597 u (C=O), 1490 u (C=C), 1240 u (N-C), 1029 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 339.1 [M+1]⁺, 361.1 [M+Na]⁺, 699.1

$[2M+Na]^+$, 266.1 $\Phi[M-C_3H_6NO]^+$. Análisis elemental calculado para $C_{20}H_{22}N_2O_3$ (338.40 g/mol) C, 70.99; H, 6.55; N, 8.28.

Isómero α :

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.79-6.70 (3H, m, HAr(α)), 6.92-6.83 (1H, m, 5-H(α)), 7.11-7.01 (1H, m, 7-H(α)), 6.68-6.60 (1H, m, 8-H(α)), 6.59-6.53 (1H, m, 6-H(α)), protones piperidínicos: 5.96-5.90 (1H, m, 4-H(α)), 3.57-3.44 (2H, m, 2-H(α)), 2.18- 1.96 (2H, m, 3-H(α)), protones 1,3-dioxol: 5.93 (2H, s, $OCH_2O(\alpha)$), otros protones: 4.46-4.26 (2H, m, $CH_2Ar(\alpha)$), 2.75 (3H, s, $NCH_3(\alpha)$), 2.20 (3H, s, $CH_3-Ac(\alpha)$); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 148.09 (5-CAr(α)), 146.72 (4-CAr(α)), 146.60 (8a-C(α)), 132.47 (1-CAr(α)), 128.46 (7-C(α)), 127.59 (5-C(α)), 111.93 (6-C(α)), 119.99 (4a-C(α)), 119.66 (2-CAr(α)), 112.02 (8-C(α)), 108.46 (6-CAr(α)), 107.21 (3-CAr(α)), carbonos piperidínicos: 50.43 (4-C(α)), 48.02 (2-C(α)), 26.41 (3-C(α)), otros carbonos: 171.93 (CO(α)), 101.05 ($OCH_2O(\alpha)$), 55.27 ($CH_2Ar(\alpha)$), 31.95 ($NCH_3(\alpha)$), 22.51 ($CH_3-Ac(\alpha)$).

Isómero β :

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.79-6.70 (3H, m, HAr(β)), 6.92-6.83 (1H, m, 5-H(β)), 7.11-7.01 (1H, m, 7-H(β)), 6.68-6.60 (1H, m, 8-H(β)), 6.59-6.53 (1H, m, 6-H(β)), protones piperidínicos: 5.08-5.03 (1H, m, 4-H(β)), 3.39-3.25 (2H, m, 2-H(β)), 2.18- 1.96 (2H, m, 3-H(β)), protones 1,3-dioxol: 5.94 (2H, s, $OCH_2O(\beta)$), otros protones: 4.46-4.26 (2H, m, $CH_2Ar(\beta)$), 2.73 (3H, s, $NCH_3(\beta)$), 2.24 (3H, s, $CH_3-Ac(\beta)$); **^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 148.13 (5-CAr(β)), 146.83 (4-CAr(β)), 146.15 (8a-C(β)), 132.10 (1-CAr(β)), 128.48

(7-C(β)), 126.60 (5-C(β)), 111.93 (6-C(β)), 119.99 (4a-C(β)), 119.72 (2-CAr(β)), 112.08 (8-C(β)), 108.51 (6-CAr(β)), 107.15 (3-CAr(β)), carbonos piperidínicos: 55.75 (4-C(β)), 48.22 (2-C(β)), 27.48 (3-C(β)), otros carbonos: 171.47 (CO(β)), 101.11 (OCH₂O(β)), 55.14 (CH₂Ar (β)), 28.84 (NCH₃ (β)), 21.81 (CH₃-Ac(β)).

6.4.6. *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4f**):** Empleando 0.84 g (3.22 mmol) de la ***N*-(3,4-metilendioxobencil)-4-cloroanilina (**1f**)**, 0.31 g (3.86 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.38 g (3.86 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.141 g (0.37 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.07 g (2.87 mmol) de la THQ **4f** en forma de mezcla de confórmeros 1(α):0.42(β); con aspecto de sólido rojo; **Rto.** 89%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2974, 2889 u (C_{Ar}-H), 1633 u (C=O), 1492 u (C=C), 1238 u (N-C), 1035 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 373.0 [M+1]⁺, 395.0 [M+Na]⁺, 767.0 [2M+Na]⁺, 298.0 Φ [M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₁ClN₂O₃ (372.85 g/mol) C, 64.43; H, 5.68; N, 7.51.

Isómero α :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.78-6.66 (3H, m, HAr(α)), 6.87-6.79 (1H, m, 5-H(α)), 7.02-6.92 (1H, m, 7-H(α)), 6.49-6.42 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.93-5.87 (1H, m, 4-H(α)), 3.56-3.44 (2H, m, 2-H(α)), 2.16- 1.94 (2H, m, 3-H(α)), protones 1,3-dioxol: 5.93 (2H, s, OCH₂O(α)), otros

protones: 4.40-4.25 (2H, m, CH₂Ar(α)), 2.78 (3H, s, NCH₃(α)), 2.22 (3H, s, CH₃-Ac(α)); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 148.08 (5-CAr(α)), 146.67 (4-CAr(α)), 145.26 (8a-C(α)), 131.79 (1-CAr(α)), 128.14 (7-C(α)), 126.68 (5-C(α)), 121.70 (6-C(α)), 121.31 (4a-C(α)), 119.55 (2-CAr(α)), 113.10 (8-C(α)), 108.45 (6-CAr(α)), 107.00 (3-CAr(α)), carbonos piperidínicos: 50.10 (4-C(α)), 48.07 (2-C(α)), 26.03 (3-C(α)), otros carbonos: 171.73 (CO(α)), 101.06 (OCH₂O(α)), 55.27 (CH₂Ar (α)), 31.69 (NCH₃(α)), 22.38 (CH₃-Ac(α)).

Isómero β:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.78-6.66 (3H, m, HAr(β)), 6.87-6.79 (1H, m, 5-H(β)), 7.02-6.92 (1H, m, 7-H(β)), 6.49-6.42 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.04-4.97 (1H, m, 4-H(β)), 3.40-3.25 (2H, m, 2-H(β)), 2.16-1.94 (2H, m, 3-H(β)), protones 1,3-dioxol: 5.94 (2H, s, OCH₂O(β)), otros protones: 4.40-4.25 (2H, m, CH₂Ar(β)), 2.73 (3H, s, NCH₃(β)), 2.23 (3H, s, CH₃-Ac(β)); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 148.14 (5-CAr(β)), 146.76 (4-CAr(β)), 144.60 (8a-C(β)), 131.43 (1-CAr(β)), 128.36 (7-C(β)), 126.13 (5-C(β)), 121.70 (6-C(β)), 121.31 (4a-C(β)), 119.58 (2-CAr(β)), 113.26 (8-C(β)), 108.52 (6-CAr(β)), 106.98 (3-CAr(β)), carbonos piperidínicos: 55.48 (4-C(β)), 48.21 (2-C(β)), 27.17 (3-C(β)), otros carbonos: 171.27 (CO(β)), 101.11 (OCH₂O(β)), 55.12 (CH₂Ar(β)), 28.76 (NCH₃(β)), 21.76 (CH₃-Ac(β)).

6.4.7. N-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(N-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4g): Empleando 0.82 g (3.40 mmol) de la **N-(3,4-metilendioxobencil)-4-metil-anilina (1g)**, 0.332 g (4.09 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.40 g (4.09 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando

0.148 g (0.40 mmol) de InCl_3 en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.05 g (2.98 mmol) de la THQ **4g** en forma de mezcla de conformeros 1(α):0.70(β); con aspecto de sólido beige; **Rto.** 88%; **IR (ATR), [cm^{-1}]:** 2978, 2864 ν ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 1635 ν ($\text{C}=\text{O}$), 1510 ν ($\text{C}=\text{C}$), 1244 ν (N-C), 1031 ν (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 353.1 [$\text{M}+1$] $^+$, 375.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 727.1 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 280.1 Φ [$\text{M-C}_3\text{H}_6\text{NO}$] $^+$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$ (352.43 g/mol) C, 71.57; H, 6.86; N, 7.95.

Isómero α :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.78-6.65 (4H, m, $\text{HAr}(\alpha)$ 5-H(α)), 6.91-6.82 (1H, m, 7-H(α)), 6.52-6.46 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.92-5.88 (1H, m, 4-H(α)), 3.51-3.37 (2H, m, 2-H(α)), 2.15- 1.96 (2H, m, 3-H(α)), protones 1,3-dioxol: 5.92 (2H, s, $\text{OCH}_2\text{O}(\alpha)$), otros protones: 4.40-4.24 (2H, m, $\text{CH}_2\text{Ar}(\alpha)$), 2.75 (3H, s, $\text{NCH}_3(\alpha)$), 2.21 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ac}(\alpha)$), 2.18 (3H, s, 6- $\text{CH}_3(\alpha)$); **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 147.97 (5- $\text{CAr}(\alpha)$), 146.50 (4- $\text{CAr}(\alpha)$), 144.72 (8a- $\text{C}(\alpha)$), 132.68 (1- $\text{CAr}(\alpha)$), 128.90 (7- $\text{C}(\alpha)$), 128.07 (5- $\text{C}(\alpha)$), 126.08 (6- $\text{C}(\alpha)$), 125.77 (4a- $\text{C}(\alpha)$), 119.74 (2- $\text{CAr}(\alpha)$), 112.12 (8- $\text{C}(\alpha)$), 108.34 (6- $\text{CAr}(\alpha)$), 107.25 (3- $\text{CAr}(\alpha)$), carbonos piperidínicos: 50.36 (4- $\text{C}(\alpha)$), 47.97 (2- $\text{C}(\alpha)$), 26.55 (3- $\text{C}(\alpha)$), otros carbonos: 171.66 ($\text{CO}(\alpha)$), 100.94 ($\text{OCH}_2\text{O}(\alpha)$), 55.46 ($\text{CH}_2\text{Ar}(\alpha)$), 31.94 ($\text{NCH}_3(\alpha)$), 22.50 ($\text{CH}_3\text{-Ac}(\alpha)$), 20.41 (6- $(\text{CH}_3)(\alpha)$).

Isómero β :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.78-6.65 (4H, m, $\text{HAr}(\beta)$ 5-H(β)), 6.91-6.82 (1H, m, 7-H(β)), 6.52-6.46 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.06-5.01 (1H, m, 4-H(β)), 3.35-3.21 (2H, m, 2-H(β)), 2.15- 1.96 (2H, m, 3-H(β)),

protones 1,3-dioxol: 5.93 (2H, s, OCH₂O(β)), otros protones: 4.40-4.24 (2, m, (CH₂Ar)(β)), 2.73 (3H, s, NCH₃(β)), 2.25 (3H, s, CH₃-Ac(β)), 2.19 (3H, s, 6-CH₃(β)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 148.03 (5-C_{Ar}(β)), 146.59 (4-C_{Ar}(β)), 144.01 (8a-C(β)), 132.30 (1-C_{Ar}(β)), 129.38 (7-C(β)), 127.06 (5-C(β)), 126.08 (6-C(β)), 125.77 (4a-C(β)), 120.03 (2-C_{Ar}(β)), 112.28 (8-C(β)), 108.40 (6-C_{Ar}(β)), 107.19 (3-C_{Ar}(β)), carbonos piperidínicos: 55.67 (4-C(β)), 48.22 (2-C(β)), 27.58 (3-C(β)), otros carbonos: 171.19 (CO(β)), 101.01 (OCH₂O(β)), 55.31 (CH₂Ar (β)), 28.84 (NCH₃ (β)), 21.74 (CH₃-Ac(β)), 20.36 (6-(CH₃)(β)).

6.4.8. N-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(N-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4h): Empleando 0.67 g (2.55 mmol) de la **N-(3,4-metilendioxbencil)-4-metoxianilina (1h)**, 0.249 g (3.06 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.30 g (3.06 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando 0.111 g (0.30 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.64 g (1.74 mmol) de la THQ **4h** en forma de mezcla de confórmers 1(α):0.54(β); con aspecto de aceite anaranjado; **Rto.** 68%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2958, 2842 u (C_{Ar}-H), 1635 u (C=O), 1500 u (C=C), 1240 u (N-C), 1033 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 369.1 [M+1]⁺, 391.1 [M+Na]⁺, 759.0 [2M+Na]⁺, 296.1 Φ[M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₄N₂O₄ (368.43 g/mol) C, 68.46; H, 6.57; N, 7.60.

Isómero α:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.79-6.55 (4H, m, H_{Ar}(α)), 5-H(α)), 6.94-6.80 (1H, m, 7-H(α)), 6.53-6.46 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.92-5.87 (1H, m, 4-H(α)), 3.46-3.36 (2H, m, 2-H(α)), 2.15-1.99 (2H, m, 3-H(α)), protones 1,3-dioxol: 5.92 (2H, s, OCH₂O(α)), otros protones: 4.38-4.20 (2H, m,

CH₂Ar(α), 2.76 (3H, s, NCH₃(α)), 2.19 (3H, s, CH₃-Ac(α)), 3.70 (3H, s, (6-OCH₃(α))); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]**: carbonos aromáticos: 148.10 (5-CAr(α)), 146.82 (4-CAr(α)), 146.66 (8a-C(α)), 131.76 (1-CAr(α)), 128.39 (7-C(α)), 127.64 (5-C(α)), 152.27 (6-C(α)), 126.31 (4a-C(α)), 119.38 (2-CAr(α)), 112.19 (8-C(α)), 108.22 (6-CAr(α)), 107.45 (3-CAr(α)), carbonos piperidínicos: 50.61 (4-C(α)), 48.03 (2-C(α)), 26.57 (3-C(α)), otros carbonos: 171.99 (CO(α)), 101.05 (OCH₂O(α)), 55.26 (CH₂Ar(α)), 31.91 (NCH₃(α)), 22.49 (CH₃-Ac(α)), 55.25 (6-OCH₃(α)).

Isómero β :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.79-6.55 (4H, m, HAr(β)), 5-H(β)), 6.94-6.80 (1H, m, 7-H(β)), 6.53-6.46 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.07-5.00 (1H, m, 4-H(β)), 3.35-3.20 (2H, m, 2-H(β)), 2.15- 1.99 (2H, m, 3-H(β)), protones 1,3-dioxol: 5.93 (2H, s, OCH₂O(β)), otros protones: 4.38-4.20 (2H, m, CH₂Ar(β)), 2.72 (3H, s, NCH₃(β)), 2.23 (3H, s, CH₃-Ac(β)), 3.69 (3H, s, 6-(OCH₃(β))); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]**: carbonos aromáticos: 148.17 (5-CAr(β)), 146.96 (4-CAr(β)), 146.31 (8a-C(β)), 131.33 (1-CAr(β)), 128.81 (7-C(β)), 126.15 (5-C(β)), 152.27 (6-C(β)), 126.31 (4a-C(β)), 120.62 (2-CAr(β)), 113.83 (8-C(β)), 108.35 (6-CAr(β)), 107.39 (3-CAr(β)), carbonos piperidínicos: 55.28 (4-C(β)), 48.23 (2-C(β)), 27.21 (3-C(β)), otros carbonos: 171.58 (CO(β)), 101.08 (OCH₂O(β)), 55.16 (CH₂Ar(β)), 28.73 (NCH₃(β)), 21.75 (CH₃-Ac(β)), 55.24 (6-OCH₃(β)).

6.4.9. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4i): Empleando 0.79 g (3.70 mmol) de la *N*-(4-metoxibencil)anilina (**1i**), 0.359 g (4.44 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.44 g (4.44 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando 0.161 g (0.43 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro,

se obtuvieron 0.85 g (2.62 mmol) de la THQ **4i** en forma de mezcla de confórmers 1(α):0.60(β); con aspecto de sólido rojo; **Rto.** 71%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2978, 2854 u (C_{Ar}-H), 1637 u (C=O), 1504 u (C=C), 1244 u (N-C), 1026 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 325.1 [M+1]⁺, 347.1 [M+Na]⁺, 671.1 [2M+Na]⁺, 252.2 Φ [M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₄N₂O₂ (324.42 g/mol) C, 74.04; H, 7.46; N, 8.64.

Isómero α :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.21-7.15 (2H, m, 2,6-HAr(α)), 6.92-6.83 (3H, m, 3,5-HAr(α) 5-H(α)), 7.10-7.01 (1H, m, 7-H(α)), 6.68-6.57 (2H, m, 6-H(α) 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.97-5.89 (1H, m, 4-H(α)), 3.55-3.44 (2H, m, 2-H(α)), 2.17-1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.49-4.32 (2H, m, CH₂Ar(α)), 3.78 (3H, s, 4-OCH₃Ar(α)), 2.76 (3H, s, NCH₃(α)), 2.21 (3H, s, CH₃-Ac(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 158.56 (4-CAr(α)), 146.95 (8a-C(α)), 130.22 (1-CAr(α)), 128.30 (7-C(α)), 127.78 (2,6-CAr(α)), 127.45 (5-C(α)), 119.47 (4a-C(α)), 116.29 (6-C(α)), 113.96 (3,5-CAr(α)), 111.77 (8-C(α)), carbonos piperidínicos: 50.33 (4-C(α)), 47.72 (2-C(α)), 26.17 (3-C(α)), otros carbonos: 171.47 (CO(α)), 55.23 (4-OCH₃(α)), 54.61 (CH₂Ar(α)), 31.83 (NCH₃(α)), 22.55 (CH₃-Ac(α)).

Isómero β :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.21-7.15 (2H, m, 2,6-HAr(β)), 6.92-6.83 (3H, m, 3,5-HAr(β), 5-H(β)), 7.10-7.01 (1H, m, 7-H(β)), 6.68-6.57 (2H, m, 6-H(β) 8-H(α,β)), protones piperidínicos: 5.10-5.02 (1H, m, 4-H(β)), 3.40-3.25 (2H, m, 2-H(β)), 2.17- 1.96 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.49-4.32 (2H, m,

CH₂Ar(β)), 3.79 (3H, s, 4-OCH₃Ar(β)), 2.74 (3H, s, NCH₃(β)), 2.25 (3H, s, CH₃-Ac(β)); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 158.65 (4-CAr(β)), 146.23 (8a-C(β)), 129.88 (1-CAr(β)), 128.78 (7-C(β)), 127.78 (2,6-CAr(β)), 126.46 (5-C(β)), 119.77 (4a-C(β)), 116.45 (6-C(β)), 114.02 (3,5-CAr(β)), 111.91 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.60 (4-C(β)), 47.92 (2-C(β)), 27.29 (3-C(β)), otros carbonos: 171.15 (CO(β)), 55.23 (4-OCH₃(β)), 54.54 (CH₂Ar (β)), 28.67 (NCH₃ (β)), 21.88 (CH₃-Ac(β)).

6.4.10. N-(1-(4-metoxibencil))-4-(N-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4 tetrahydroquinolina (4j): Empleando 0.71 g (2.85 mmol) de la **4-cloro-N-(4-metoxibencil)anilina (1j)**, 0.278 g (3.42 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.32 g (3.42 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando 0.140 g (0.33 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.95 g (2.55 mmol) de la THQ **4j** en forma de mezcla de conformeros 1(α):0.43(β); con aspecto de sólido beige; **Rto.** 90%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2962, 2837 u (C_{Ar}-H), 1643 u (C=O), 1502 u (C=C), 1238 u (N-C), 1024 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 359.1 [M+1]⁺, 381.0 [M+Na]⁺, 739.0 [2M+Na]⁺, 286.1 Φ[M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₃ClN₂O₂ (358.86 g/mol) C, 66.94; H, 6.46; N, 7.81.

Isómero α:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.17-7.11 (2H, m, 2,6-HAr(α)), 6.89-6.78 (3H, m, 3,5-HAr(α), 5-H(α)), 7.02-6.93 (1H, m, 7-H(α)), 6.51-6.45 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.93-5.87 (1H, m, 4-H(α)), 3.55-3.43 (2H, m,

2-H(α), 2.17- 1.95 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.44-4.32 (2H, m, CH₂Ar(α)), 3.78 (3H, s, 4-OCH₃Ar(α)), 2.78 (3H, s, NCH₃(α)), 2.22 (3H, s, CH₃-Ac(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]**: carbonos aromáticos: 158.65 (4-CAr(α)), 145.32 (8a-C(α)), 129.65 (1-CAr(α)), 128.07 (7-C(α)), 127.71 (2,6-CAr(α)), 126.71 (5-C(α)), 121.06 (4a-C(α)), 121.37 (6-C(α)), 114.04 (3,5-CAr(α)), 113.02 (8-C(α)), carbonos piperidínicos: 50.08 (4-C(α)), 47.86 (2-C(α)), 25.90 (3-C(α)), otros carbonos: 171.52 (CO(α)), 55.24 (4-OCH₃(α)), 54.72 (CH₂Ar (α)), 31.71 (NCH₃ (α)), 22.52 (CH₃-Ac(α)).

Isómero β :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.17-7.11 (2H, m, 2,6-HAr(β)), 6.89-6.78 (3H, m, 3,5-HAr(β), 5-H(β)), 7.02-6.93 (1H, m, 7-H(β)), 6.51-6.45 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.04-4.96 (1H, m, 4-H(β)), 3.40-3.24 (2H, m, 2-H(β)), 2.17- 1.95 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.44-4.32 (2H, m, (CH₂Ar)(β)), 3.79 (3H, s, 4-OCH₃Ar(β)), 2.74 (3H, s, NCH₃(β)), 2.24 (3H, s, CH₃-Ac(β)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]**: carbonos aromáticos: 158.74 (4-CAr(β)), 144.67 (8a-C(β)), 129.33 (1-CAr(β)), 128.59 (7-C(β)), 127.71 (2-CAr(β)), 126.07 (5-C(β)), 121.13 (4a-C(β)), 121.65 (6-C(β)), 114.10 (3-CAr(β)), 113.20 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.41 (4-C(β)), 47.98 (2-C(β)), 27.21 (3-C(β)), otros carbonos: 171.11 (CO(β)), 55.24 (4-OCH₃(β)), 54.60 (CH₂Ar(β)), 28.78 (NCH₃(β)), 21.61 (CH₃-Ac(β)).

6.4.11. N-(1-(4-metoxibencil))-4-(N-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4k**):** Empleando 0.81 g (3.55 mmol) de la **N-(4-metoxibencil)-4-metilanilina (**1k**)**, 0.346 g (4.26 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.42 g (4.26 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando 0.155 g (0.41 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.89 g (2.63 mmol) de la THQ **4k** en

forma de mezcla de conformeros 1(α):0.70(β); con aspecto de sólido beige; **Rto.** 74%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2978, 2885 ν (C_{Ar}-H), 1635 ν (C=O), 1508 ν (C=C), 1236 ν (N-C), 1024 ν (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 339.1 [M+1]⁺, 361.1 [M+Na]⁺, 699.1 [2M+Na]⁺, 266.2 Φ [M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₆N₂O₂ (338.44 g/mol) C, 74.52; H, 7.74; N, 8.28.

Isómero α :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.21-7.15 (2H, m, 2,6-HAr(α)), 6.91-6.83 (3H, m, 3,5-HAr(α), 5-H(α)), 6.73-6.66 (1H, m, 7-H(α)), 6.65-6.50 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.93-5.87 (1H, m, 4-H(α)), 3.50-3.39 (2H, m, 2-H(α)), 2.15- 1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.45-4.28 (2H, m, (CH₂Ar)(α)), 3.78 (3H, s, 4-(OCH₃)Ar(α)), 2.76 (3H, s, (NCH₃)(α)), 2.21 (3H, s, (CH₃-Ac)(α)), 2.19 (3H, s, (6-CH₃)(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 158.67 (4-CAr(α)), 145.04 (8a-C(α)), 130.65 (1-CAr(α)), 128.98 (7-C(α)), 128.03 (2,6-CAr(α)), 128.16 (5-C(α)), 120.03 (4a-C(α)), 125.98 (6-C(α)), 114.08 (3,5-CAr(α)), 112.21 (8-C(α)), carbonos piperidínicos: 50.45 (4-C(α)), 47.87 (2-C(α)), 26.75 (3-C(α)), otros carbonos: 171.73 (CO(α)), 55.38 (4-OCH₃(α)), 55.01 (CH₂Ar (α)), 31.94 (NCH₃ (α)), 22.67 (CH₃-Ac(α)), 20.45 (6-(CH₃)(α)).

Isómero β :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.21-7.15 (2H, m, 2,6-HAr(β)), 6.91-6.83 (3H, m, 3,5-HAr(β), 5-H(β)), 6.65-6.50 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.07-5.00 (1H, m, 4-H(β)), 3.38-3.20 (2H, m, 2-H(β)), 2.15- 1.96 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.45-4.28 (2H, m, (CH₂Ar)(β)), 3.79 (3H, s, 4-

(OCH₃)Ar(β)), 2.73 (3H, s, (NCH₃)(β)), 2.25 (3H, s, (CH₃-Ac)(β)), 2.20 (3H, s, (6-CH₃(β))); ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 158.75 (4-CAr(β)), 144.32 (8a-C(β)), 130.33 (1-CAr(β)), 129.43 (7-C(β)), 128.03 (2,6-CAr(β)), 127.13 (5-C(β)), 119.71 (4a-C(β)), 125.67 (6-C(β)), 114.14 (3,5-CAr(β)), 112.37 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.79 (4-C(β)), 48.13 (2-C(β)), 27.61 (3-C(β)), otros carbonos: 171.47 (CO(β)), 55.38 (4-OCH₃(β)), 54.91 (CH₂Ar (β)), 28.99 (NCH₃ (β)), 21.75 (CH₃-Ac(β)), 20.42 (6-CH₃(β)).

6.4.12. N-(1-(4-metoxibencil)-4-(N-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4I): Empleando 0.79 g (3.26 mmol) de la **4-metoxi-N-(4-metoxibencil)anilina (1I)**, 0.316 g (3.91 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.39 g (3.91 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.142 g (0.38 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.76 g (2.06 mmol) de la THQ **4I** en forma de mezcla de confórmers 1(α):0.55(β); con aspecto de sólido beige; **Rto** 64%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2978, 2829 u (C_{Ar}-H), 1639 u (C=O), 1504 u (C=C), 1238 u (N-C), 1028 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 355.1 [M+1]⁺, 377.1 [M+Na]⁺, 731.1 [2M+Na]⁺, 282.2 Φ[M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₆N₂O₃ (354.44 g/mol) C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90.

Isómero α:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.21-7.16 (2H, m, 2,6-HAr(α)), 6.88-6.83 (2H, m, 3,5-HAr(α)), 6.60-6.54 (1H, m, 5-H(α)), 6.70-6.63 (1H, m, 7-H(α)), 6.53-6.47 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.16-5.89 (1H, m, 4-

H(α), 3.43-3.34 (2H, m, 2-H(α)), 2.16-1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.41-4.25 (2H, m, (CH₂Ar)(α)), 3.78 (3H, s, 4-(OCH₃)Ar(α)), 2.75 (3H, s, (NCH₃)(α)), 2.19 (3H, s, (CH₃-Ac)(α)), 3.69 (3H, s, (6-(OCH₃)(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 158.45 (4-CAr(α)), 141.66 (8a-C(α)), 130.09 (1-CAr(α)), 114.11 (7-C(α)), 128.05 (2,6-CAr(α)), 113.55 (5-C(α)), 121.28 (4a-C(α)), 151.19 (6-C(α)), 113.78 (3,5-CAr(α)), 112.33 (8-C(α)), carbonos piperidínicos: 50.56 (4-C(α)), 47.94 (2-C(α)), 27.87 (3-C(α)), otros carbonos: 171.30 (CO(α)), 55.32 (4-OCH₃(α)), 55.56 (CH₂Ar (α)), 31.94 (NCH₃ (α)), 22.41 (CH₃-Ac(α)), 55.85 (6-OCH₃(α)).

Isómero β :

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.21-7.16 (2H, m, 2,6-HAr(β)), 6.88-6.83 (2H, m, 3,5-HAr(β)), 6.60-6.54 (1H, m, 5-H(β)), 6.70-6.63 (1H, m, 7-H(β)), 6.53-6.47 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.07-5.01 (1H, m, 4-H(β)), 3.32-3.18 (2H, m, 2-H(β)), 2.16-1.96 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.41-4.25 (2H, m, (CH₂Ar)(β)), 3.79 (3H, s, 4-(OCH₃)Ar(β)), 2.72 (3H, s, (NCH₃)(β)), 2.23 (3H, s, (CH₃-Ac)(β)), 3.69 (3H, s, (6-(OCH₃)(β)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 158.52 (4-CAr(β)), 140.74 (8a-C(β)), 130.35 (1-CAr(β)), 114.16 (7-C(β)), 128.05 (2,6-CAr(β)), 113.41 (5-C(β)), 121.74 (4a-C(β)), 151.37 (6-C(β)), 113.85 (3,5-CAr(β)), 113.18 (8-C(β)), carbonos piperidínicos: 55.72 (4-C(β)), 48.14 (2-C(β)), 26.75 (3-C(β)), otros carbonos: 170.85 (CO(β)), 55.32 (4-OCH₃(β)), 55.41 (CH₂Ar (β)), 31.02 (NCH₃ (β)), 21.75 (CH₃-Ac(β)), 55.85 (6-OCH₃(β)).

6.4.13. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4m**):** Empleando 0.82 g (3.38 mmol) de la ***N*-(3,4-dimetoxibencil)anilina (**1m**)**, 0.329 g (4.06 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.40 g (4.06 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.147 g (0.40 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.95 g (2.68 mmol) de la THQ **4m** en forma de mezcla de confórmers 1(α):0.56(β); con aspecto de sólido rojo; **Rto.** 79%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2978, 2846 u (C_{Ar}-H), 1639 u (C=O), 1506 u (C=C), 1240 u (N-C), 1024 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 355.1 [M+1]⁺, 377.1 [M+Na]⁺, 731.0 [2M+Na]⁺, 282.1 Φ[M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₆N₂O₃ (354.44 g/mol) C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90.

Isómero α:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.80-6.75 (3H, m, HAr(α)), 6.91-6.83 (1H, m, 5-H(α)), 7.09-6.99 (1H, m, 7-H(α)), 6.88-6.57 (2H, m, 8-H(α) 6-H(α)), protones piperidínicos: 5.95-5.89 (1H, m, 4-H(α)), 3.55-3.42 (2H, m, 2-H(α)), 2.13- 1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.49-4.31 (2H, m, (CH₂Ar)(α)), 3.84 (3H, s, 5-(OCH₃)Ar(α)), 3.83 (3H, s, 4-(OCH₃)Ar(α)), 2.74 (3H, s, (NCH₃)(α)), 2.18 (3H, s, CH₃-Ac(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.17 (5-CAr(α)), 148.01 (4-CAr(α)), 146.29 (8a-C(α)), 130.83 (1-CAr(α)), 128.37 (7-C(α)), 127.56 (5-C(α)), 112.30 (6-C(α)), 119.98 (4a-C(α)), 118.75 (2-CAr(α)), 116.68 (8-C(α)), 111.26 (6-CAr(α)), 109.89 (3-CAr(α)), carbonos piperidínicos: 50.37 (4-C(α)), 47.80 (2-C(α)), 26.37 (3-C(α)), otros carbonos: 171.53 (CO(α)), 55.94 (5-OCH₃(α)), 55.88 (4-OCH₃(α)), 55.11 (CH₂Ar(α)), 31.85 (NCH₃ (α)), 22.42 (CH₃-Ac(α)).

Isómero β :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.80-6.75 (3H, m, HAr(β)), 6.91-6.83 (1H, m, 5-H(β)), 7.09-6.99 (1H, m, 7-H(β)), 6.88-6.57 (2H, m, 8-H(β) 6-H(β)), protones piperidínicos: 5.07-5.02 (1H, m, 4-H(β)), 3.39-3.25 (2H, m, 2-H(β)), 2.13- 1.96 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.49-4.31 (2H, m, CH_2Ar (β)), 3.84 (3H, s, 5- OCH_3Ar (β)), 3.82 (3H, s, 4- OCH_3Ar (β)), 2.72 (3H, s, NCH_3 (β)), 2.23 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ac}$ (β)); **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.23 (5- CAr (β)), 148.13 (4- CAr (β)), 146.90 (8a- C (β)), 130.53 (1- CAr (β)), 128.87 (7- C (β)), 126.59 (5- C (β)), 112.30 (6- C (β)), 119.98 (4a- C (β)), 119.72 (2- CAr (β)), 116.54 (8- C (β)), 111.23 (6- CAr (β)), 109.87 (3- CAr (β)), carbonos piperidínicos: 55.66 (4- C (β)), 48.01 (2- C (β)), 27.47 (3- C (β)), otros carbonos: 171.19 (CO (β)), 55.94 (5- OCH_3 (β)), 55.88 (4- OCH_3 (β)), 55.04 (CH_2Ar (β)), 28.77 (NCH_3 (β)), 21.69 ($\text{CH}_3\text{-Ac}$ (β)).

6.4.14. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4n**):** Empleando 0.59 g (2.13 mmol) de la **4-cloro-*N*-(3,4-dimetoxibencil)anilina (**1n**)**, 0.205 g (2.55 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.25 g (2.55 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.100 g (0.25 mmol) de InCl_3 en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.61 g (1.63 mmol) de la THQ **4n** en forma de mezcla de confórmeros 1(α):0.41(β); con aspecto de sólido beige; **Rto.** 77%; **IR (ATR), [cm^{-1}]:** 2978,2833 u ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 1637 u (C=O), 1502 u (C=C), 1249 u (N-C), 1024 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 389.1 [$\text{M}+1$] $^+$, 411.0 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 799.0 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 316.0 $\Phi[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}]^+$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{ClN}_2\text{O}_3$ (388.89 g/mol) C, 68.86; H, 6.48; N, 7.20.

Isómero α :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.90-6.72 (4H, m, HAr(α)), 5-H(α,β)), 7.06-6.95 (1H, m, 7-H(α)), 6.57-6.49 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.96- 5.89 (1H, m, 4-H(α)), 3.57- 3.46 (2H, m, 2-H(α)), 2.16- 1.98 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.46-4.34 (2H, m, $\text{CH}_2\text{Ar}(\alpha)$), 3.88 (3H, s, 5- $\text{OCH}_3\text{Ar}(\alpha)$), 3.86 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3\text{Ar}(\alpha)$), 2.80 (3H, s, (NCH_3)(α)), 2.24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ac}(\alpha)$); **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.28 (5-CAr(α)), 148.13 (4-CAr(α)), 144.81 (8a-C(α)), 129.85 (1-CAr(α)), 128.07 (7-C(α)), 126.95 (5-C(α)), 121.70 (6-C(α)), 121.50 (4a-C(α)), 118.65 (2-CAr(α)), 113.37 (8-C(α)), 111.27 (6-CAr(α)), 109.91 (3-CAr(α)), carbonos piperidínicos: 50.15 (4-C(α)), 47.96 (2-C(α)), 26.03 (3-C(α)), otros carbonos: 171.73 (CO(α)), 55.94 (5- $\text{OCH}_3(\alpha)$), 55.90 (4- $\text{OCH}_3(\alpha)$), 55.21 ($\text{CH}_2\text{Ar}(\alpha)$), 31.94 ($\text{NCH}_3(\alpha)$), 22.41 ($\text{CH}_3\text{-Ac}(\alpha)$).

Isómero β :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.90-6.72 (4H, m, HAr(β)), 5-H(β)), 7.06-6.95 (1H, m, 7-H(β)), 6.57-6.49 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.06-5.00 (1H, m, 4-H(β)), 3.43-3.28 (2H, m, 2-H(β)), 2.16- 1.98 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.46-4.34 (2H, m, ($\text{CH}_2\text{Ar}(\beta)$)), 3.88 (3H, s, 5-(OCH_3)Ar(β)), 3.85 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3\text{Ar}(\beta)$), 2.76 (3H, s, $\text{NCH}_3(\beta)$), 2.26 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ac}(\beta)$); **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.32 (5-CAr(β)), 148.24 (4-CAr(β)), 145.49 (8a-C(β)), 130.11 (1-CAr(β)), 128.99 (7-C(β)), 126.24 (5-C(β)), 121.70 (6-C(β)), 121.50 (4a-C(β)), 118.60 (2-CAr(β)), 113.25 (8-C(β)), 111.29 (6-CAr(β)), 109.79 (3-CAr(β)), carbonos piperidínicos: 55.45 (4-C(β)), 48.05 (2-C(β)), 27.41 (3-C(β)), otros carbonos: 171.02 (CO(β)), 55.94 (5- $\text{OCH}_3(\beta)$), 55.90 (4- $\text{OCH}_3(\beta)$), 55.08 ($\text{CH}_2\text{Ar}(\beta)$), 28.99 ($\text{NCH}_3(\beta)$), 21.96 ($\text{CH}_3\text{-Ac}(\beta)$).

6.4.15. N-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(N-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4o): Empleando 0.89 g (3.46 mmol) de la **N-(3,4-dimetoxibencil)-4-metilanilina (1o)**, 0.338 g (4.15 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.41 g (4.15 mmol) de *N*-metil- *N*-vinilacetamida, utilizando 0.140 g (0.40 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 1.06 g (2.88 mmol) de la THQ **4o** en forma de mezcla de confómeros 1(α):0.70(β); con aspecto de sólido beige; **Rto.** 83%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2978, 2835 u (C_{Ar}-H), 1635 u (C=O), 1512 u (C=C), 1247 u (N-C), 1026 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 369.1 [M+1]⁺, 391.1 [M+Na]⁺, 759.0 [2M+Na]⁺, 296.1 Φ[M-C₃H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₈N₂O₃ (368.47 g/mol) C, 71.71; H, 7.66; N, 7.70.

Isómero α:

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.85-6.68 (4H, m, HAr(α)) 5-H(α)), 6.91-6.86 (1H, m, 7-H(α)), 6.57-6.53 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.94-5.83 (1H, m, 4-H(α)), 3.46-3.39 (2H, m, 2-H(α)), 2.15- 1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.45-4.28 (2H, m, (CH₂Ar)(α)), 3.85 (3H, s, 5-(OCH₃)Ar(α)), 3.84 (3H, s, 4-(OCH₃)Ar(α)), 2.76 (3H, s, (NCH₃)(α)), 2.20 (3H, s, CH₃-Ac(α)), 2.19 (3H, s, 6-CH₃(α)); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.25 (5-CAr(α)), 148.17 (4-CAr(α)), 146.41 (8a-C(α)), 130.95 (1-CAr(α)), 129.02 (7-C(α)), 128.16 (5-C(α)), 122.83 (6-C(α)), 121.51 (4a-C(α)), 118.92 (2-CAr(α)), 112.68 (8-C(α)), 111.28 (6-CAr(α)), 109.99 (3-CAr(α)), carbonos piperidínicos: 50.27 (4-C(α)), 47.66 (2-C(α)), 26.28 (3-C(α)), otros carbonos: 171.75 (CO(α)), 55.99 (5-OCH₃(α)), 55.95 (4-OCH₃(α)), 55.32 (CH₂Ar (α)), 31.84 (NCH₃ (α)), 22.36 (CH₃-Ac(α)), 20.32 (6-CH₃(α)).

Isómero β :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.85-6.68 (4H, m, HAr(β)), 5-H(β)), 6.91-6.86 (1H, m, 7-H(β)), 6.57-6.53 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.07-5.01 (1H, m, 4-H(β)), 3.37-3.22 (2H, m, 2-H(β)), 2.15- 1.96 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.45-4.28 (2H, m, $\text{CH}_2\text{Ar}(\beta)$), 3.85 (3H, s, 5- $\text{OCH}_3\text{Ar}(\beta)$), 3.83 (3H, s, 4- $\text{OCH}_3\text{Ar}(\beta)$), 2.72 (3H, s, $\text{NCH}_3(\beta)$), 2.24 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ac}(\beta)$), 2.19 (3H, s, 6- $\text{CH}_3(\beta)$); **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.28 (5-CAr(β)), 148.26 (4-CAr(β)), 146.72 (8a-C(β)), 130.62 (1-CAr(β)), 129.45 (7-C(β)), 127.17 (5-C(β)), 122.83 (6-C(β)), 121.51 (4a-C(β)), 118.83 (2-CAr(β)), 112.54 (8-C(β)), 111.25 (6-CAr(β)), 110.65 (3-CAr(β)), carbonos piperidínicos: 55.51 (4-C(β)), 47.93 (2-C(β)), 27.45 (3-C(β)), otros carbonos: 171.29 (CO(β)), 55.99 (5- $\text{OCH}_3(\beta)$), 55.95 (4- $\text{OCH}_3(\beta)$), 55.17 ($\text{CH}_2\text{Ar}(\beta)$), 28.74 ($\text{NCH}_3(\beta)$), 21.65 ($\text{CH}_3\text{-Ac}(\beta)$), 20.25 (6- $\text{CH}_3(\beta)$).

6.4.16. *N*-(1-(3,4-dimetoxibencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4p**):** Empleando 0.89 g (3.26 mmol) de la ***N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metoxianilina (**1p**)**, 0.316 g (3.91 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.39 g (3.91 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida, utilizando 0.142 g (0.38 mmol) de InCl_3 en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.93 g (2.52 mmol) de la THQ **4p** en forma de mezcla de confórmers 1(α):0.54(β); con aspecto de sólido beige; **Rto.** 77%; **IR (ATR), [cm^{-1}]:** 2972, 2846 u ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 1637 u (C=O), 1506 u (C=C), 1236 u (N-C), 1026 u (C-O); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 385.1 [$\text{M}+1$] $^+$, 407.1 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 791.1 [$2\text{M}+\text{Na}$] $^+$, 312.1 Φ [$\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{NO}$] $^+$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_4$ (384.47 g/mol) C, 68.73; H, 7.34; N, 7.29.

Isómero α :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.84-6.78 (3H, m, HAr(α)), 6.62-6.53 (1H, m, 5-H(α)), 6.69-6.63 (1H, m, 7-H(α)), 6.52-6.46 (1H, m, 8-H(α)), protones piperidínicos: 5.96-5.87 (1H, m, 4-H(α)), 3.42-3.31 (1H, m, 2-H(α)), 2.11-1.96 (2H, m, 3-H(α)), otros protones: 4.40-4.24 (2H, m, (CH_2Ar)(α)), 3.84 (3H, s, 5- OCH_3Ar (α)), 3.82 (3H, s, 4- OCH_3Ar (α)), 2.75 (3H, s, (NCH_3)(α)), 2.17 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ac}$ (α)), 3.68 (3H, s, 6- OCH_3 (α)); **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.01 (5-CAr(α)), 147.92 (4-CAr(α)), 140.81 (8a-C(α)), 130.68 (1-CAr(α)), 113.57 (7-C(α)), 113.38 (5-C(α)), 151.87 (6-C(α)), 121.54 (4a-C(α)), 118.80 (2-CAr(α)), 111.05 (8-C(α)), 111.62 (6-CAr(α)), 110.02 (3-CAr(α)), carbonos piperidínicos: 50.51 (4-C(α)), 47.69 (2-C(α)), 26.20 (3-C(α)), otros carbonos: 171.28 (CO(α)), 55.78 (5- OCH_3 (α)), 55.73 (4- OCH_3 (α)), 55.24 (CH_2Ar (α)), 31.83 (NCH_3 (α)), 22.34 ($\text{CH}_3\text{-Ac}$ (α)), 55.81 (6- OCH_3 (α)).

Isómero β :

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 6.84-6.78 (3H, m, HAr(β)), 6.62-6.53 (1H, m, 5-H(β)), 6.69-6.63 (1H, m, 7-H(β)), 6.52-6.46 (1H, m, 8-H(β)), protones piperidínicos: 5.07-5.00 (1H, m, 4-H(β)), 3.30-3.19 (2H, m, 2-H(β)), 2.11-1.96 (2H, m, 3-H(β)), otros protones: 4.40-4.24 (2H, m, (CH_2Ar)(β)), 3.84 (3H, s, 5- OCH_3Ar (β)), 3.81 (3H, s, 4-(OCH_3)Ar(β)), 2.71 (3H, s, (NCH_3)(β)), 2.23 (3H, s, $\text{CH}_3\text{-Ac}$ (β)), 3.68 (3H, s, 6- OCH_3 (β)); **^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 149.05 (5-CAr(β)), 147.94 (4-CAr(β)), 141.48 (8a-C(β)), 130.45 (1-CAr(β)), 114.19 (7-C(β)), 112.36 (5-C(β)), 151.87 (6-C(β)), 121.54 (4a-C(β)), 118.69 (2-CAr(β)), 111.01 (8-C(β)), 111.66 (6-CAr(β)), 110.07 (3-CAr(β)), carbonos piperidínicos: 55.57 (4-C(β)), 48.02 (2-C(β)), 27.52 (3-C(β)), otros carbonos: 171.07

(CO(β)), 55.78 (5-OCH₃(α,β)), 55.73 (4-OCH₃(β)), 55.12 (CH₂Ar (β)), 28.89 (NCH₃ (β)), 21.68 (CH₃-Ac(β)), 55.80 (6-OCH₃(β)).

6.5 Síntesis de las *N*-arilmetil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 5a-h

Metodología General:

Se tomaron 0.8 g (4 mmol) de las *N*-arilmetilanilinas preformadas 1a-p y se disolvieron en 10 mL de CH₃CN anhidro, se agitó a temperatura ambiente y atmósfera abierta durante 15-20 minutos, luego se les agregó (5 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y se dejó luego de agitar durante 10 minutos se le adicionó 0.147 g (5 mmol) de *N*-metil-*N*-vinilacetamida. A esta solución se le agregó InCl₃ (10% mol) también disuelto en CH₃CN anhidro (5 mL), la mezcla obtenida se agitó a temperatura ambiente 25 minutos. Luego se adicionó gota a gota una solución de *N*-vinil-2'-pirrolidona (2 mmol) en 5 mL de CH₃CN. Esta mezcla se dejó en agitación durante 3 horas, terminada la reacción (CCF), la mezcla se diluyó en agua (30 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró al vacío y el producto resultante fue purificado utilizando cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener las *N*-arilmetil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas purificadas.

6.5.1. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5a): Empleando 0.30 g (1.63 mmol) de la ***N*-bencilanilina (1a)**, 0.160 g (1.96 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.22 g (1.96 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.07 g (0.33 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.45 g (1.47 mmol) de la THQ **5a**; aceite amarillo; **Rto.** 90 %; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2976, 2881 u (C_{Ar}-H), 1676 u (C=O), 1498 u (C=C), 1249 u (N-C), 723, 692 u (Ar.Monosust.); **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** protones aromáticos: 7.36-7.22 (5H, m, HAr), 7.07-7.01 (1H, m, 7-H), 6.91-6.86 (1H, m, 5-H), 6.66-6.55 (2H, m, 6-H 8-H), protones piperidínicos: 5.42 (1H, dd, 9.2, 5.3 Hz, 4-H), 3.49 (1H, ddd, 12.5, 8.1, 3.3 Hz, 2-Ha), 3.44 (1H, ddd, 11.9, 6.2, 4.0 Hz, 2-Hb), 2.24-2.14 (1H, m, 3-Ha), 2.09-2.04 (1H, m, 3-Hb), protones pirrolidínicos: 3.30-3.16 (2H, m, 5'-H), 2.53-2.48 (2H, m, 3'-H), 2.04-1.95 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.54-4.41 (2H, m, CH₂Ar); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 146.21 (8a-C), 138.31 (1-CAr), 128.75 (2-CAr), 128.19 (7-C), 127.63 (3-CAr), 127.10 (5-C), 126.72 (4-CAr), 119.31 (4a-C), 116.56 (6-C), 112.07 (8-C), carbonos piperidínicos: 48.29 (4-C), 47.83 (2-C), 26.80 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.60 (2'C), 43.96 (5'C), 31.74 (3'C), 18.39 (4'C), otros carbonos: 55.53 (CH₂Ar); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 307.2 [M+1]⁺, 329.1 [M+Na]⁺, 635.1 [2M+Na]⁺, 222.2 Φ[M-C₄H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₀H₂₂N₂O (306.40 g/mol) C, 78.40; H, 7.24; N, 9.14.

6.5.2. *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5b): Empleando 0.32 g (1.47 mmol) de la ***N*-bencil-4-cloroanilina (1b)**, 0.143 g (1.76 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.20 g (1.76 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.064 g (0.29 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.47 g (1.38 mmol) de la THQ **5b**; sólido beige; **Rto.** 94%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2962, 2893 u (C_{Ar}-H), 1679 u (C=O), 1496 u (C=C), 1253 u (N-C), 731, 694 u

(Ar.Monosust.); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.35-7.19 (5H, m, HAr), 6.95 (1H, d, 8.8 Hz, 7-H), 6.82 (1H, d, 8.6 Hz, 5-H), 6.45 (1H, d, 8.9 Hz, 8-H), protones piperidínicos: 5.38 (1H, dd, 9.6, 5.3 Hz, 4-H), 3.50 (1H, ddd, 12.2, 9.9, 3.5 Hz, 2-Ha), 3.33 (1H, ddd, 12.0, 5.7, 4.1 Hz, 2-Hb), 2.17 (1H, ddd, 13.2, 9.5, 3.9 Hz, 3-Ha), 2.09-2.04 (1H, m, 3-Hb), protones pirrolidínicos: 3.30-3.16 (2H, m, 5'-H), 2.58-2.43 (2H, m, 3'-H), 2.04-1.98 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.49-4.40 (2H, m, CH_2Ar); $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: carbonos aromáticos: 144.70 (8a-C), 131.70 (1-CAr), 128.65 (2-CAr), 128.32 (7-C), 127.07 (3-CAr), 126.76 (5-C), 126.44 (4-CAr), 121.05 (4a-C), 121.25 (6-C), 113.13 (8-C), carbonos piperidínicos: 47.82 (4-C), 47.57 (2-C), 26.20 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.56 (2'-C), 43.51 (5'-C), 31.38 (3'-C), 18.28 (4'-C), otros carbonos: 55.23 (CH_2Ar); **EM (ESI-IT), [m/z]**: 341.1 $[\text{M}+1]^+$, 363.1 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 703.0 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$, 256.1 $\Phi[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_6\text{NO}]^+$. Análisis elemental calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{ClN}_2\text{O}$ (340.85 g/mol) C, 70.48; H, 6.21; N, 8.22.

6.5.3. N-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5c): Empleando 0.31 g (1.56 mmol) de la **N-bencil-4-metilanilina (1c)**, 0.151 g (1.87 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.21 g (1.87 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.068 g (0.31 mmol) de InCl_3 en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.44 g (1.37 mmol) de la THQ **5c**; sólido amarillo; **Rto.** 88%; **IR (ATR), [cm⁻¹]**: 2978, 2881 u ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$), 1670 u (C=O), 1512 u (C=C), 1249 u (N-C), 725, 692 u (Ar.Monosust.); $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ [ppm]: protones aromáticos: 7.34-7.21 (5H, m, HAr), 6.85 (1H, d, 8.3 Hz, 7-H), 6.69 (1H, d, 8.5 Hz, 5-H), 6.50 (1H, d, 8.4 Hz, 8-H), protones piperidínicos: 5.40 (1H, dd, 8.8, 5.5 Hz, 4-H), 3.44 (1H, ddd, 12.5, 9.3, 3.5 Hz, 2-Ha), 3.34-3.28 (1H, m, 2-Hb), 2.18-2.12 (1H, m, 3-Ha), 2.08-2.03 (1H, m, 3-Hb), protones pirrolidínicos: 3.28-3.15 (2H, m, 5'-H), 2.55-2.45 (2H, m, 3'-H), 2.03-1.96 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.51-4.37 (2H, m, CH_2Ar), 2.19 (3H, s,

6-CH₃); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]**: carbonos aromáticos: 144.01 (8a-C), 138.31 (1-C_{Ar}), 129.10 (2-C_{Ar}), 128.52 (7-C), 128.05 (3-C_{Ar}), 126.84 (5-C), 126.62 (4-C_{Ar}), 119.41 (4a-C), 118.32 (6-C), 112.33 (8-C), carbonos piperidínicos: 48.29 (4-C), 47.33 (2-C), 26.79 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.41 (2'-C), 44.03 (5'-C), 31.47 (3'-C), 18.27 (4'-C), otros carbonos: 55.59 (CH₂Ar), 20.13 (6-CH₃); **EM (ESI-IT), [m/z]**: 321.1 [M+1]⁺, 343.1 [M+Na]⁺, 663.1 [2M+Na]⁺, 236.2 Φ[M-C₄H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₄N₂O (320.43 g/mol) C, 78.71; H, 7.55; N, 8.74.

6.5.4. N-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5d): Empleando 0.317 g (1.49 mmol) de la **N-bencil-4-metoxianilina (1d)**, 0.143 g (1.78 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.20 g (1.79 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.065 g (0.30 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.46 g (1.37 mmol) de la THQ **5d**; sólido anaranjado; **Rto.** 92%; **IR (ATR), [cm⁻¹]**: 2978,2887 u (C_{Ar}-H), 1674 u (C=O), 1500 u (C=C), 1245 u (N-C), 732, 696 u (Ar.Monosust.); **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]**: protones aromáticos: 7.34-7.19 (5H, m, H_{Ar}), 6.72-6.61 (1H, m, 7-H), 6.54 (1H, d, 8.7 Hz, 5-H), 6.49 (1H, d, 2.4 Hz, 8-H), protones piperidínicos: 5.40 (1H, dd, 9.2, 5.7 Hz, 4-H), 3.40 (1H, ddd, 12.9, 9.8, 3.4 Hz, 2-H_a), 3.31-3.26 (1H, m, 2-H_b), 2.20-2.11 (1H, m, 3-H_a), 2.08-2.02 (1H, m, 3-H_b), protones pirrolidínicos: 3.26-3.14 (2H, m, 5'-H), 2.52-2.44 (2H, m, 3'-H), 2.02-1.94 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.46-4.33 (2H, m, CH₂Ar), 3.68 (3H, s, 6-OCH₃); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]**: carbonos aromáticos: 146.16 (8a-C), 138.20 (1-C_{Ar}), 128.71 (2-C_{Ar}), 127.67 (3-C_{Ar}), 114.41 (7-C), 114.19 (5-C), 127.01 (4-C_{Ar}), 121.70 (4a-C), 151.14 (6-C), 113.51 (8-C), carbonos piperidínicos: 48.24 (4-C), 47.78 (2-C), 26.75 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.80 (2'-C), 43.91 (5'-C), 31.69 (3'-C), 18.34 (4'-C), otros carbonos: 56.34 (CH₂Ar), 55.88 (6-OCH₃); **EM (ESI-**

IT), [m/z]: 337.1 [M+1]⁺, 359.1 [M+Na]⁺, 695.1 [2M+Na]⁺, 252.2 Φ[M-C₄H₆NO]⁺.
Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂ (336.43 g/mol) C, 74.97; H, 7.19; N, 8.33.

6.5.5. N-(1-(4-metoxibencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5e): Empleando 0.32 g (1.49 mmol) de la **N-(4-metoxibencil)anilina (1i)**, 0.150 g (1.79 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.20 g (1.79 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.059 g (0.27 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.34 g (1.01 mmol) de la THQ **5e**; sólido beige; **Rto.** 68%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2976, 2891 u (C_{Ar}-H), 1666 u (C=O), 1504 u (C=C), 1240 u (N-C), 1031 u (C-O); **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** protones aromáticos: 7.20-7.15 (2H, m, 2-HAr), 6.91-6.83 (3H, m, 3-HAr 5-H), 7.08-7.02 (1H, m, 7-H), 6.66-6.60 (2H, m, 8-H 6-H), protones piperidínicos: 5.41 (1H, dd, 9.2, 5.4 Hz, 4-H), 3.46 (1H, ddd, 12.7, 9.5, 3.5 Hz, 2-Ha), 3.31 (1H, ddd, 12.0, 6.2, 4.1 Hz, 2-Hb), 2.21-2.13 (1H, m, 3-Ha), 2.07-2.03 (1H, m, 3-Hb), protones pirrolidínicos: 3.38-3.14 (2H, m, 5'-H), 2.50 (2H, ddd, 9.8, 9.0, 5.2 Hz, 3'-H), 2.02-1.93 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.48-4.35 (2H, m, CH₂Ar), 3.78 (3H, s, 4-OCH₃); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 158.76 (4-CAr), 146.36 (8a-C), 130.11 (1-CAr), 128.69 (7-C), 128.03 (2-CAr), 127.65 (5-C), 119.72 (4a-C), 116.76 (6-C), 114.27 (3-CAr), 112.23 (8-C), carbonos piperidínicos: 48.17 (4-C), 47.43 (2-C), 26.61 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.53 (2'-C), 43.92 (5'-C), 31.54 (3'-C), 18.36 (4'-C), otros carbonos: 54.81 (CH₂Ar), 55.33 (4-OCH₃); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 337.1 [M+1]⁺, 359.1 [M+Na]⁺, 695.1 [2M+Na]⁺, 252.1 Φ[M-C₄H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₄N₂O₂ (336.43 g/mol) C, 74.97; H, 7.19; N, 8.33.

6.5.6. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5f): Empleando 0.33 g (1.35 mmol) de la **4-cloro-*N*-(4-metoxibencil)anilina (1j)**, 0.130 g (1.62 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.18 g (1.62 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.059 g (0.27 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.424 g (1.14 mmol) de la THQ **5f**; sólido anaranjado; **Rto.** 85%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2974, 2887 u (C_{Ar}-H), 1679 u (C=O), 1506 u (C=C), 1234 u (N-C), 1028 u (C-O); **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** protones aromáticos: 7.12 (2H, d, 8.5 Hz, 2-HAr), 6.88-6.78 (3H, m, 3-HAr 5-H), 6.95 (1H, dd, 9.2, 4.6 Hz, 7-H), 6.48 (1H, d, 8.9 Hz, 8-H), protones piperidínicos: 5.36 (1H, dd, 9.4, 5.4 Hz, 4-H), 3.49-3.42 (1H, m, 2-Ha), 3.33-3.28 (1H, m, 2-Hb), 2.14 (1H, ddd, 12.8, 6.6, 3.8 Hz, 3-Ha), 2.08-2.03 (1H, m, 3-Hb), protones pirrolidínicos: 3.27-3.15 (2H, m, 5'-H), 2.54-2.44 (2H, m, 3'-H), 2.03-1.97 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.43-4.33 (2H, m, CH₂Ar), 3.77 (3H, s, 4-OCH₃); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 159.04 (4-CAr), 145.04 (8a-C), 129.85 (1-CAr), 128.53 (7-C), 127.82 (2-CAr), 126.95 (5-C), 114.72 (4a-C), 121.04 (6-C), 114.27 (3-CAr), 113.35 (8-C), carbonos piperidínicos: 48.24 (4-C), 47.78 (2-C), 26.49 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.80 (2'-C), 43.71 (5'-C), 31.48 (3'-C), 18.34 (4'-C), otros carbonos: 54.76 (CH₂Ar), 55.48 (4-OCH₃); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 371.0 [M+1]⁺, 393.1 [M+Na]⁺, 763.0 [2M+Na]⁺, 286.0 Φ[M-C₄H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₁H₂₃ClN₂O₂ (370.87 g/mol) C, 68.01; H, 6.25; N, 7.55.

6.5.7. *N*-(1-(4-metoxibencil))-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5g): Empleando 0.33 g (1.43 mmol) de la ***N*-(4-metoxibencil)-4-metilanilina (1k)**, 0.140 g (1.72 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.19 g (1.72 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.062 g (0.29 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.435 g (1.24 mmol) de la THQ **5g**; sólido

amarillo; **Rto.** 87%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2978, 2900 u (C_{Ar}-H), 1670 u (C=O), 1510 u (C=C), 1244 u (N-C), 1029 u (C-O); **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** protones aromáticos: 7.21-7.14 (2H, m, 2-HAr), 6.88-6.85 (2H, m, 3-HAr), 6.70 (2H, d, 8,9 Hz, 5-H), 6.84-6.82 (1H, m, 7-H), 6.54 (1H, d, 8.4 Hz, 8-H), protones piperidínicos: 5.38 (1H, dd, 8.8, 5.5 Hz, 4-H), 3.40 (1H, ddd, 12.5, 9.0, 4.6 Hz, 2-Ha), 3.29 (1H, ddd, 12.0, 9.1, 4.2 Hz, 2-Hb), 2.19-2.12 (1H, m, 3-Ha), 2.07-2.02 (1H, m, 3-Hb), protones pirrolidínicos: 3.26-3.16 (2H, m, 5'-H), 2.51 (2H, ddd, 11.7, 10.0, 6.3 Hz, 3'-H), 2.02-1.96 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.37 (2H, q, 16.3 Hz, CH₂Ar), 3.78 (3H, s, 4-OCH₃), 2.19 (3H, s, 6-CH₃); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 158.65 (4-CAr), 145.18 (8a-C), 130.27 (1-CAr), 129.10 (7-C), 128.14 (2-CAr), 128.99 (5-C), 119.41 (4a-C), 121.75 (6-C), 113.98 (3-CAr), 112.07 (8-C), carbonos piperidínicos: 48.03 (4-C), 47.33 (2-C), 26.79 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.41 (2'-C), 43.77 (5'-C), 31.47 (3'-C), 18.48 (4'-C), otros carbonos: 54.68 (CH₂Ar), 55.37 (4-OCH₃), 20.13 (6-CH₃); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 351.1 [M+1]⁺, 373.1 [M+Na]⁺, 723.1 [2M+Na]⁺, 266.1 Φ[M-C₄H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₆N₂O₂ (350.45 g/mol) C, 75.40; H, 7.48; N, 7.99.

6.5.8. N-(1-(4-metoxibencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5h): Empleando 0.2 g (0.83 mmol) de la **4-metoxi-N-(4-metoxibencil)anilina (11)**, 0.084 g (0.99 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.11 g (0.99 mmol) de *N*-vinil-2-pirrolidona, utilizando 0.059 g (0.27 mmol) de InCl₃ en 20 mL de MeCN anhidro, se obtuvieron 0.269 g (0.73 mmol) de la THQ **5h**; sólido amarillo; **Rto.** 90%; **IR (ATR), [cm⁻¹]:** 2978, 2895 u (C_{Ar}-H), 1670 u (C=O), 1504 u (C=C), 1242 u (N-C), 1031 u (C-O); **¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** protones aromáticos: 7.18 (2H, d, 8.7 Hz, 2-HAr), 6.88-6.82 (2H, m, 3-HAr), 6.60 (1H, d, 9.0 Hz, 5-H), 6.66 (1H, dd, 8.9, 2.9 Hz, 7-H), 6.50 (1H, d, 8.3 Hz, 8-H), protones

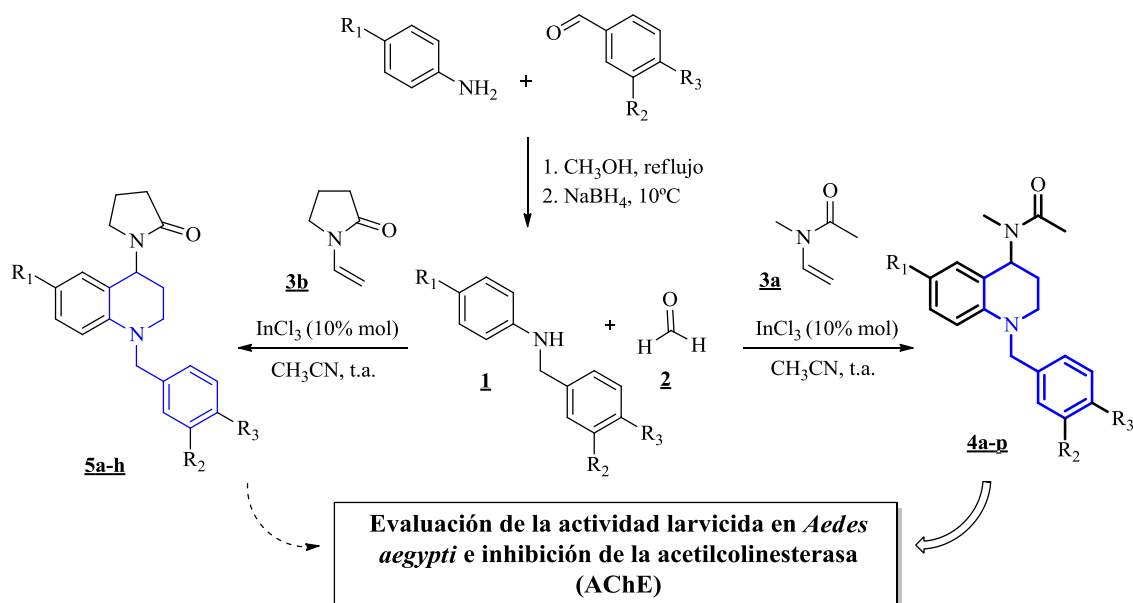
piperidínicos: 5.39 (1H, dd, 9.1, 5.8 Hz, 4-H), 3.40-3.34 (1H, m, 2-Ha), 3.29-3.25 (1H, m, 2-Hb), 2.18-2.10 (1H, m, 3-Ha), 2.07-2.03 (1H, m, 3-Hb), protones pirrolidínicos: 3.25-3.15 (2H, m, 5'-H), 2.52-2.46 (2H, m, 3'-H), 2.03-1.97 (2H, m, 4'-H), otros protones: 4.34 (2H, q, 16.0 Hz, CH₂Ar), 3.78 (3H, s, 4-OCH₃), 3.71 (3H, s, 6-OCH₃); **¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ [ppm]:** carbonos aromáticos: 158.73 (4-CAr), 145.05 (8a-C), 132.12 (1-CAr), 114.10 (7-C), 128.01 (2-CAr), 113.90 (5-C), 119.36 (4a-C), 156.62 (6-C), 113.79 (3-CAr), 113.21 (8-C), carbonos piperidínicos: 48.17 (4-C), 47.57 (2-C), 26.52 (3-C), carbonos pirrolidínicos: 175.45 (2'-C), 43.67 (5'-C), 31.42 (3'-C), 18.32 (4'-C), otros carbonos: 55.59 (CH₂Ar), 55.25 (4-OCH₃), 55.79 (6-OCH₃); **EM (ESI-IT), [m/z]:** 367.1 [M+1]⁺, 389.1 [M+Na]⁺, 755.1 [2M+Na]⁺, 282.1 Φ[M-C₄H₆NO]⁺. Análisis elemental calculado para C₂₂H₂₆N₂O₃ (366.45 g/mol) C, 72.11; H, 7.15; N, 7.64.

7. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS

A lo largo de la revisión de la literatura, se pudo corroborar que las tetrahydroquinolinas son compuestos heterocíclicos de alto valor sintético y biológico debido a que existen muchos antecedentes en los que se evidencia su relevancia química y farmacológica. También quedó evidenciado que para dichos heterociclos existe un importante número de metodologías para acceder a sus derivados, incluidas condiciones de reacción multicomponente y procesos *one pot*, entre otras. Además, se indagó acerca de la problemática mundial que representan las enfermedades transmitidas por el vector *Aedes aegypti*, como el dengue, la fiebre amarilla, el chikungunya y el zika. Fueron expuestas generalidades del fármaco donepezilo y en especial el hecho de que su farmacóforo, el fragmento *N*-bencil piperidínico, ha sido empleado como modelo en el diseño de nuevos compuestos, no sólo con actividad inhibidora de la enzima acetilcolinesterasa AChE, sino también con una variada gama de bioactividades.

Con base en lo anterior, en este Trabajo de Grado se planteó la síntesis de una nueva serie de derivados *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos, empleando como reacción clave la reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica. El anillo de la tetrahydroquinolina se construyó empleando *N*-arilmetilaminas preformadas, formaldehído y enamidas (**Esquema 25**).

Esquema 25. Esquema sintético general para acceder a las *N*-arilmetil tetrahidroquinolinas, compuestos con el fragmento *N*-bencilpiperidínico presente en el donepezilo.

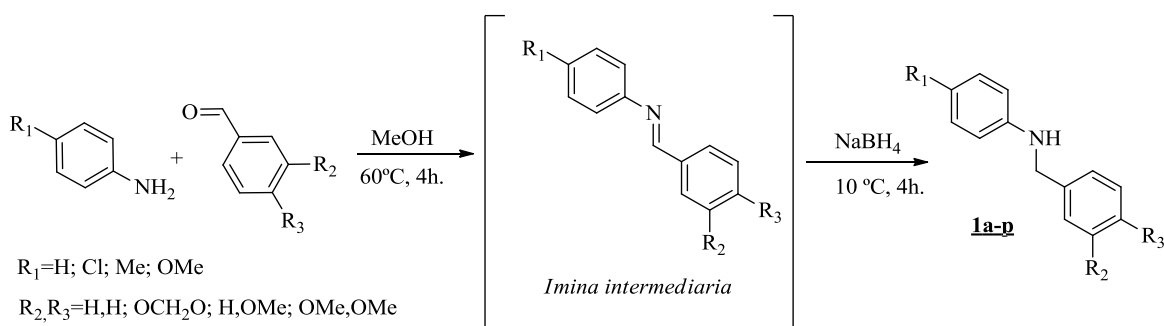


A manera de resumen, en esta sección se encuentra descrito el análisis de los rasgos estructurales de todos los derivados tetrahidroquinolínicos sintetizados **4a-p** y **5a-h**, empleando las técnicas instrumentales de rigor. También se detalló cada una las etapas de la metodología empleada para la obtención de las tetrahidroquinolinas de interés, a la vez que se propuso un mecanismo de reacción coherente con los resultados obtenidos para la reacción de iDcat y, finalmente, se trató de explicar a grandes rasgos la estereoquímica de los productos obtenidos.

7.1 SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES *N*-ARILMETILANILINAS

La síntesis de las *N*-arilmetil-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-p** y las *N*-arilmetil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **5a-h** se llevó a cabo a partir de las respectivas *N*-arilmetilanilinas **1a-p**, previamente sintetizadas. Dichos precursores se obtuvieron a través de una reacción de condensación entre anilinas *p*-sustituidas (anilina, *p*-cloroanilina, *p*-toluidina y *p*-anisidina) y arilaldehídos (benzaldehído, piperonal, 4-metoxibenzaldehído, y 3,4-dimetoxibenzaldehído) con posterior reducción con NaBH₄ y agitación constante; dichos reactivos fueron seleccionados debido a su disponibilidad en el inventario del laboratorio y su fácil acceso comercial. Las condiciones de la reacción de síntesis de los precursores **1a-p** se muestra a continuación (**Esquema 26**).

Esquema 26. Síntesis de los precursores *N*-arilmetilanilinas **1a-p** a partir de anilinas *p*-sustituidas y arilaldehídos.



Todas las *N*-arilmetilanilinas **1a-p** se obtuvieron, luego de 8 horas de reacción, como sustancias sólidas de apariencia cristalina y puntos de fusión definidos, con rendimientos de reacción moderados, luego de la purificación mediante cromatografía en columna. Los detalles estructurales, las características físicas, el peso molecular y los rendimientos de reacción se resumen en la **Tabla 5**.

La caracterización estructural de los precursores se llevó a cabo mediante la técnica de espectroscopia IR y la técnica de espectrometría de masas EM (ESI). Dichas técnicas corroboraron los detalles estructurales y permitieron la caracterización inequívoca de los compuestos sintetizados. En el caso de la espectroscopia IR, la caracterización se realizó luego de la asignación de las bandas de absorción características de los grupos funcionales, mientras que en el caso de los resultados de la espectrometría de masas, se identificaron señales en el espectro de masas que coinciden con algunos aductos moleculares propios de las *N*-arilmetilanilinas sintetizadas.

Tabla 5. Características fisicoquímicas de las *N*-arilmetilanilinas **1a-p** precursoras.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	p.m. [g/mol]	Rto [%]	Estado físico
1a	H	H	H	183,25	67	Sólido amarillo
1b	Cl	H	H	217,69	77	Sólido blanco
1c	CH ₃	H	H	197,28	90	Sólido amarillo
1d	OCH ₃	H	H	213,28	75	Sólido beige
1e	H	OCH ₂ O		227,26	77	Sólido beige
1f	Cl	OCH ₂ O		261,70	67	Sólido blanco
1g	CH ₃	OCH ₂ O		241,29	55	Sólido beige
1h	OCH ₃	OCH ₂ O		257,28	49	Sólido amarillo
1i	H	H	OCH ₃	213,28	81	Sólido blanco
1j	Cl	H	OCH ₃	247,72	75	Sólido blanco
1k	CH ₃	H	OCH ₃	227,30	78	Sólido beige
1l	OCH ₃	H	OCH ₃	243,30	68	Sólido amarillo
1m	H	OCH ₃	OCH ₃	243,30	71	Sólido blanco
1n	Cl	OCH ₃	OCH ₃	277,75	60	Sólido blanco
1o	Me	OCH ₃	OCH ₃	257,33	92	Sólido blanco
1p	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	273,33	82	Sólido blanco

A manera de ejemplo, en el espectro IR de la *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metoxianilina **1p** mostrado en la **Figura 23**, se observa la presencia de algunas señales características propias de la amina secundaria, la flexión del enlace N-H a 3371 [cm⁻¹], la vibración de tensión del enlace C_{Ar}-H en el intervalo de 2970-2833 [cm⁻¹], la banda de absorción del enlace C=C presente en los anillos aromáticos a los 1508 [cm⁻¹], la banda del enlace simple N-C a los 1232 [cm⁻¹] y la banda de vibración tensión del enlace C-O a 1024 [cm⁻¹]. En la **Tabla 6** se resumen de las bandas de absorción más relevantes de los precursores **1a-p**.

Figura 23. Espectro IR de la *N*-(3,4-dimetoxibencil)-4-metoxianilina **1p**.

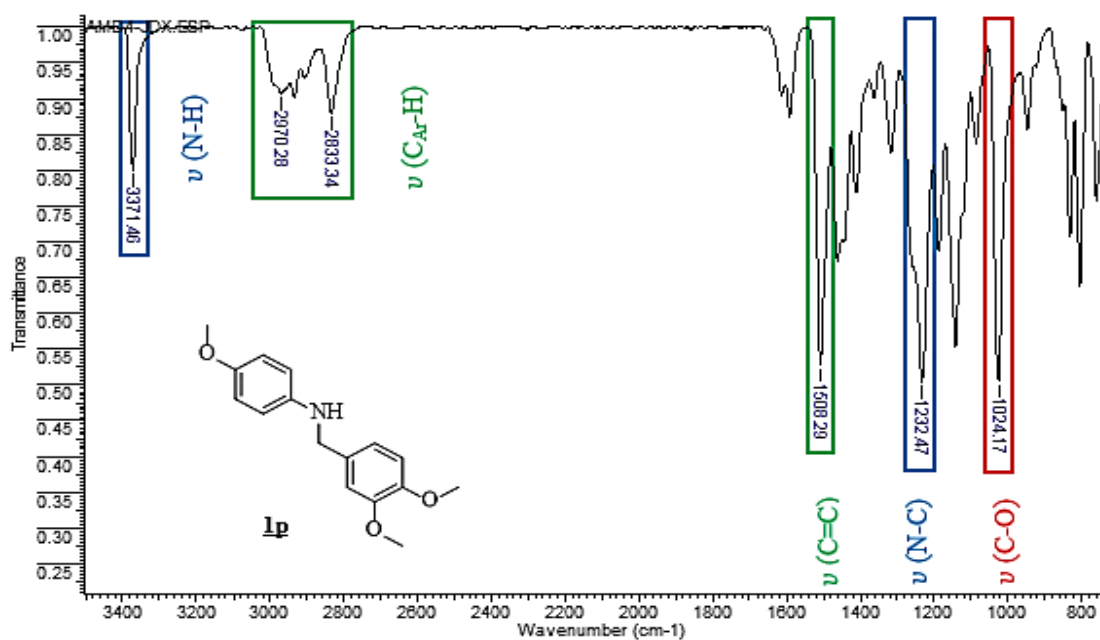


Tabla 6. Bandas de absorción características [cm^{-1}] de las *N*-arilmetilanilinas **1a-p**

Comp.	ν (N-H)	ν ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$)	ν (C=C)	ν (N-C)	ν (C-O)	ν (Ar. Monosust.)
1a	3415	3022, 2923	1508	1274	-	736, 688
1b	3402	2979, 2852	1494	1244	-	752, 702
1c	3417	2979, 2862	1517	1251	-	740, 696
1d	3377	2947, 2833	1506	1232	1033	738, 700
1e	3410	2979, 2887	1489	1247	1031	744, 690
1f	3369	2904, 2845	1495	1245	1037	-
1g	3413	2997, 2833	1456	1234	1035	-
1h	3375	2997, 2896	1456	1234	1035	-
1i	3419	2997, 2833	1506	1238	1033	742, 694
1j	3410	2997, 2837	1510	1245	1028	-
1k	3377	2964, 2860	1512	1234	1024	-
1l	3375	2954, 2835	1508	1242	1028	-
1m	3363	2946, 2835	1508	1257	1024	746, 692
1n	3373	2997, 2837	1512	1257	1022	-

1o	3369	2964, 2839	1504	1236	1022	-
1p	3371	2970, 2833	1508	1232	1024	-

Por otro lado, en la **Figura 24** se muestra el fragmentograma de la *N*-bencil-4-metilanilina **1c** (p.m.=197.28 [g/mol]), obtenido mediante espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. En el espectro se puede apreciar la señal del ión molecular $[M+H]^+$ en 198.2 [*m/z*], la señal de la especie catiónica $[M+Na]^+$ con la masa nominal más sodio a 220.2 y el aducto $\Phi[M-C_7H_7]^+$ correspondiente al fragmento *N*-bencilo a 106.6 [*m/z*]. En la **tabla 7** se reúnen las masas registradas para los aductos observados más importantes de los precursores **1a-p**.

Figura 24. Espectro de masas de la *N*-bencil-4-metilanilina **1c**.

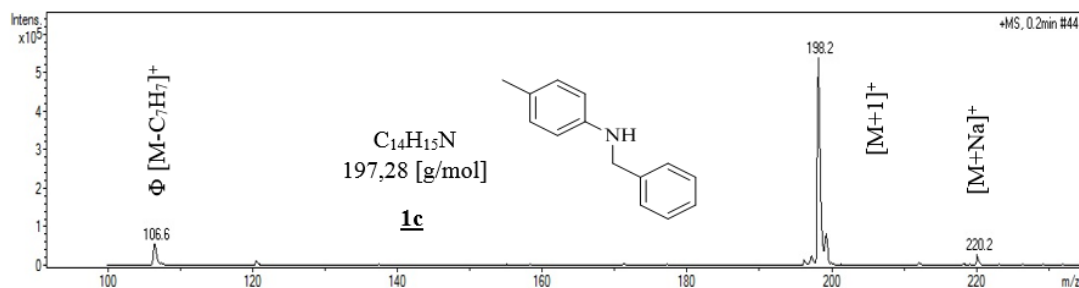


Tabla 7. Iones y aductos más relevantes de los precursores *N*-arilmetilanilinas **1a-p**.

Comp.	[M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	R ₁	Φ[M-C ₆ H ₄ R ₁] ⁺	Φ[M-C ₆ H ₅ NR ₁] ⁺
1a	184.3	206.2	H	106.5	-
1b	218.1	239.2	Cl	106.6	-
1c	198.2	220.2	Me	106.6	-
1d	214.2	236.2	OMe	106.6	-
1e	228.1	249.2	H	-	135.6
1f	262.1	284.4	Cl	-	135.6
1g	242.1	264.1	Me	-	135.6
1h	258.1	290.1	OMe	-	135.5
1i	214.2	236.1	H	-	121.7
1j	248.1	270.0	Cl	-	121.6
1k	228.2	250.2	Me	-	121.6
1l	244.2	266.1	OMe	-	121.7
1m	244.1	266.1	H	-	151.5
1n	278.1	300.0	Cl	-	151.5
1o	258.1	280.1	Me	-	151.5
1p	274.1	296.1	OMe	-	151.5

7.2 ENSAYOS PRELIMINARES DE OPTIMIZACIÓN DE LAS CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE *N*-ARILMETIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS

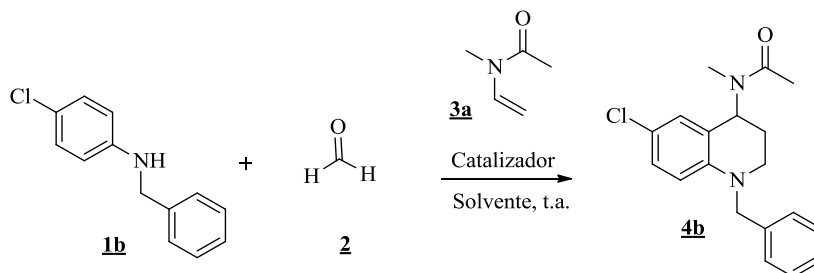
Inicialmente se llevó a cabo la optimización de las condiciones de reacción, de modo que se pudiese conseguir la mayor eficiencia y, por ende, un mayor rendimiento de la reacción. Las condiciones de reacción que fueron estudiadas comprendieron el uso de diferentes catalizadores y disolventes. Dicha etapa metodológica fue

realizada tomando como modelo la síntesis del compuesto **4b**, la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina, debido a que se disponía de cantidades considerables de cloroanilina, necesaria para la obtención del respectivo precursor **1b**.

Fueron realizados doce (12) ensayos, los cuales fueron divididos en dos secciones. La primera consistía en la evaluación del catalizador, mientras que la segunda pretendía evaluar el mejor disolvente. Dentro de los ensayos iniciales (1-6) se empleó seis catalizadores, tres ácidos de Bronsted y tres ácidos de Lewis, manteniéndose constante el disolvente. La selección inicial de acetonitrilo obedeció al hecho de que es ampliamente reportado en las reacciones tipo imino Diels-Alder, y en este caso resultó ser el mejor en disolver la *N*-bencil-4-cloroanilina **1b** de partida.

Los resultados obtenidos se muestran en la **Tabla 8**. El mayor rendimiento de reacción fue el encontrado para el ácido de Lewis tricloruro de indio (III) (InCl_3 , 94%). Este catalizador fue usado en una relación 10% mol con respecto a la anilina de partida. Los otros dos ácidos de Lewis evaluados, el tricloruro de bismuto (III) (BiCl_3) y el dieterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), en la misma concentración, continuaron en el orden de efectividad catalítica, con rendimientos del 70 y 67%, respectivamente. En los casos en los que se utilizó ácidos de Bronsted, como el ácido trifluoro acético (TFA), el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) y ácido clorhídrico [2N] (HCl), también se obtuvieron buenos rendimientos de reacción, sin embargo, los resultados obtenidos no superaron los ya conocidos, empleando los ácidos de Lewis.

Tabla 8. Evaluación de algunos catalizadores y disolventes en la síntesis de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**.



Ensayo	Catalizador	Cantidad	Rendimiento [%] ^a
1	TFA	10 mol%	57
2	<i>p</i> -TsOH	1 equiv.	65
3	HCl [2N]	1 equiv.	51
4	BiCl ₃	10 mol%	70
5	InCl ₃	10 mol%	94
6	BF ₃ .OEt ₂	10 mol%	67

Ensayo	Disolvente	Cantidad [mL]	Rendimiento [%] ^b
7	H ₂ O	10	22
8	CH ₃ OH	5	78
9	THF	10	28
10	CH ₃ CN	5	94
11	Tolueno	10	46
12	1,4-dioxano	10	46

^aRendimiento empleando MeCN como disolvente. ^bRendimiento empleando InCl₃ como catalizador.

En la segunda parte del trabajo de optimización se llevaron a cabo los seis ensayos restantes (7-12) para establecer si existía un disolvente mejor que el CH₃CN con InCl₃ como catalizador. En los ensayos 7 y 8 fueron empleados disolventes próticos, agua (H₂O) y metanol (CH₃OH), obteniendo sólo un resultado favorable. Cuando se empleó metanol se obtuvo un rendimiento de

reacción del 78%. En los cuatro ensayos restantes fueron evaluados disolventes apróticos, como el tetrahidrofurano (THF), el acetonitrilo (CH₃CN), el tolueno (PhCH₃) y el 1,4-dioxano (C₄H₈O₂). En el caso de los disolventes apróticos el que mostró mejor comportamiento resultó ser el nitrilo orgánico más sencillo, el acetonitrilo (CH₃CN, 94%), el cual a su vez fue el disolvente evaluado de mayor polaridad (ensayos 9-12). Los demás rendimientos oscilaron por debajo del 50%, lo que en principio se debió a la poca solubilidad del precursor **1b** en el disolvente. Los porcentajes de rendimiento de todos los ensayos de optimización fueron obtenidos luego del proceso de purificación a través de la cromatografía en columna (CC).

Así pues, se seleccionaron el acetonitrilo y el cloruro de indio (III), con un rendimiento de reacción del 94%, como condiciones favorables para la síntesis de las familias de *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-p** y **5a-h**.

7.3 SÍNTESIS VÍA LA REACCIÓN iDAcat DE LAS NUEVAS *N*-ARILMETIL 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS **4a-p y **5a-h**.**

Una vez establecidas las condiciones de reacción, se procedió a sintetizar los nuevos derivados de las *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-p** y **5a-h**. Inicialmente, la síntesis se llevó a cabo vía la reacción imino Diels-Alder catiónica. Dicha reacción, transcurre de forma *one pot*, cuando se mezclan en acetonitrilo las *N*-bencilanilinas **1a-p** preformadas, formaldehído **2** (37% en metanol) y la *N*-metil-*N*-vinilacetamida **3a** (*N*-vinilpirrolidina **3b**). Dicha reacción fue eficientemente

catalizada por cloruro de indio (III) y transcurre a temperatura ambiente y abierta a la atmósfera.

La mayoría de las *N*-arilmetil tetrahidroquinolinas sustituidas **4a-p** (Tabla 9) y **5a-h** (Tabla 10) fueron obtenidas con muy buenos rendimientos de reacción (**4a-p**, 64-94%; **5a-h**, 68-94%). Gran parte de los compuestos sintetizados resultaron ser mayoritariamente sólidos con aspecto cristalino y puntos de fusión bien definidos (**4a-p**, 108-129 °C; **5a-h**, 76-106 °C), con excepción de las tetrahidroquinolinas **4a-c** y **4h**, las cuales resultaron ser aceites coloreados muy viscosos (Esquema 27).

Esquema 27. Síntesis *one pot* de las *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-p** y **5a-h** vía reacción iDAcat.

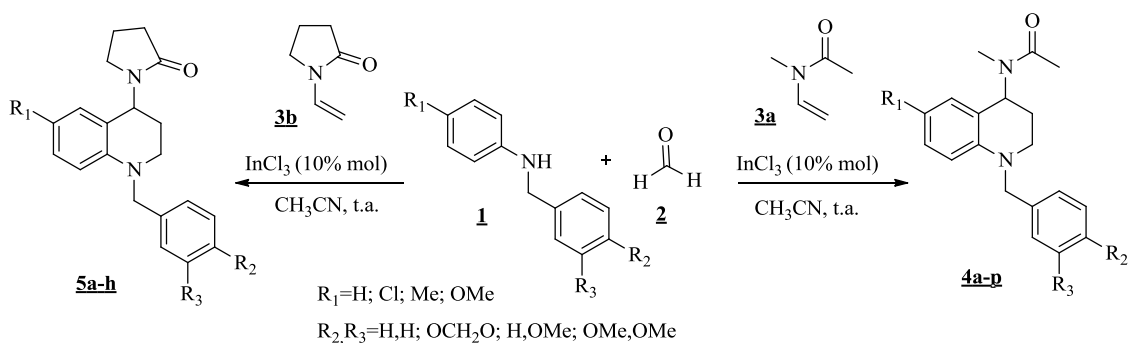


Tabla 9. Características fisicoquímicas de las *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-p**.

Comp.	R₁	p.m. [g/mol]	Rto. [%]^a	Estado físico	P.f.[°C]
4a	H	294.39	89	Aceite rojo	-
4b	Cl	328.84	94	Aceite anaranjado	-
4c	CH ₃	308.42	91	Aceite amarillo	-
4d	OCH ₃	324.42	73	Sólido beige	122-124
4e	H	338.40	78	Sólido rojo	112-114
4f	Cl	372.85	89	Sólido rojo	124-126
4g	Me	352.43	88	Sólido beige	115-114
4h	OMe	368.43	68	Aceite anaranjado	-
4i	H	324.42	71	Sólido rojo	113-115
4j	Cl	358.86	90	Sólido beige	119-121
4k	Me	338.44	74	Sólido beige	127-129
4l	OMe	354.44	64	Sólido beige	123-125
4m	H	354.44	79	Sólido rojo	108-110
4n	Cl	388.89	77	Sólido beige	110-112
4o	Me	368.47	83	Sólido beige	113-115
4p	OMe	384.47	77	Sólido beige	120-122

^aRendimiento después de purificación por CC.

Tabla 10. Características fisicoquímicas de las *N*-arilmetil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **5a-h**.

Comp.	R₁	p.m. [g/mol]	Rto. [%]^a	Estado físico	P.f.[°C]
5a	H	306.40	90	Aceite amarillo	-
5b	Cl	340.85	94	Sólido beige	93-95
5c	Me	320.43	88	Sólido amarillo	98-100
5d	OMe	336.43	92	Sólido anaranjado	104-106
5e	H	336.43	68	Sólido beige	76-78
5f	Cl	370.87	85	Sólido anaranjado	89-91
5g	Me	350.45	87	Sólido amarillo	93-95
5h	OMe	366.45	90	Sólido amarillo	101-103

^aRendimiento después de purificación por CC.

A partir de los rendimientos obtenidos en la síntesis de todos los derivados tetrahidroquinolínicos sintetizados **4a-p** y **5a-h** es posible afirmar que la reacción imino Diels-Alder catiónica, para este caso en particular, resultó ser altamente eficiente. Lo anterior está claramente justificado por las siguientes razones: a) todos los derivados tetrahidroquinolínicos de interés fueron obtenidos con muy buenos rendimientos de reacción; b) la reacción presenta considerable economía atómica debido al hecho que es considerada de tipo convergente de tres componentes; y c) transcurre con mínimos costos energéticos (se lleva a cabo de manera *one pot* y a temperatura ambiente y abierta a la atmósfera), todos los anteriores aspectos están sincronizados con algunos de los principios de la química verde.

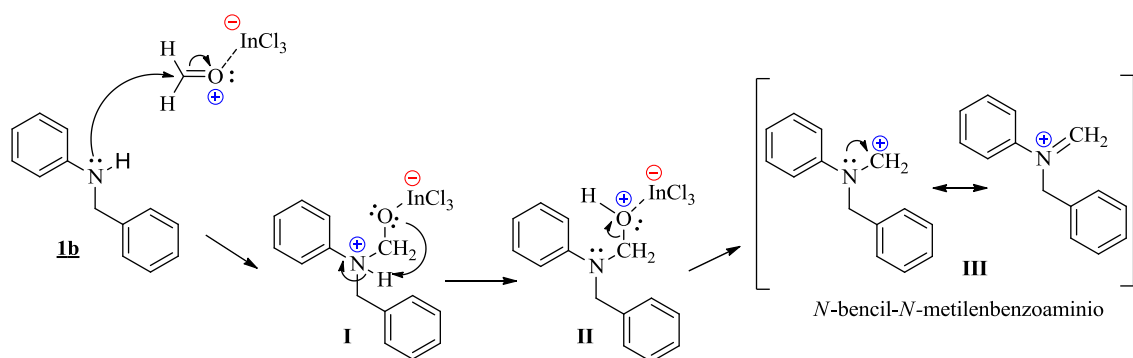
Por otro lado, vale la pena discutir el posible mecanismo de reacción a través del cual transcurre la reacción de imino Diels-Alder catiónica. Así pues, el proceso de obtención de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4a** fue dividido en dos momentos o etapas. La primera describe la formación del intermediario 2-azacatiónico, *N*-bencil-*N*-metilbenzoiminio, a partir del precursor *N*-bencilanilina **1a** y formaldehído **2** (**Esquema 28**). El segundo momento o etapa es la obtención del heterociclo tetrahidroquinolínico **4a**, el cual es obtenido luego de la interacción entre la enamida respectiva (*N*-metil-*N*-vinilacetamida **3a**) y el intermediario 2-azadieno catiónico (**Esquema 29**).

La primera etapa, inicia con la mediación del ión metálico del catalizador que al interactuar con el átomo de oxígeno carbonílico del formaldehído **2**, acentúa aún más su carácter electrofílico de su carbono adyacente, facilitando el ataque nucleofílico del par de electrones libres del nitrógeno de la *N*-bencilanilina **1a**. Al formarse el nuevo enlace carbono-nitrógeno, este último heteroátomo adquiere una carga neta positiva y un par de electrones del doble enlace carbonílico se transfiere al átomo de oxígeno, el cual es estabilizado por el enlace de coordinación con la sal de Indio (I).

Luego, uno de los dos pares de electrones del oxígeno sustrae el protón perteneciente al átomo de nitrógeno, siendo restablecida su naturaleza nucleofílica al recuperar su único par de electrones libres (II). El oxígeno, que ahora soporta una carga neta positiva al estar coordinado con el indio y enlazado con el protón recientemente adquirido, forma una especie catiónica que presenta una excelente propiedad nucleofuga al tomar un par de electrones del enlace oxígeno-carbono

(III), producto de la salida del fragmento metálico se genera un carbocatión primario estabilizado por el efecto mesomérico de los electrones del átomo de nitrógeno, para así generar un nuevo enlace π y de este modo el intermediario *N*-bencil-*N*-metilbenzoiminio.

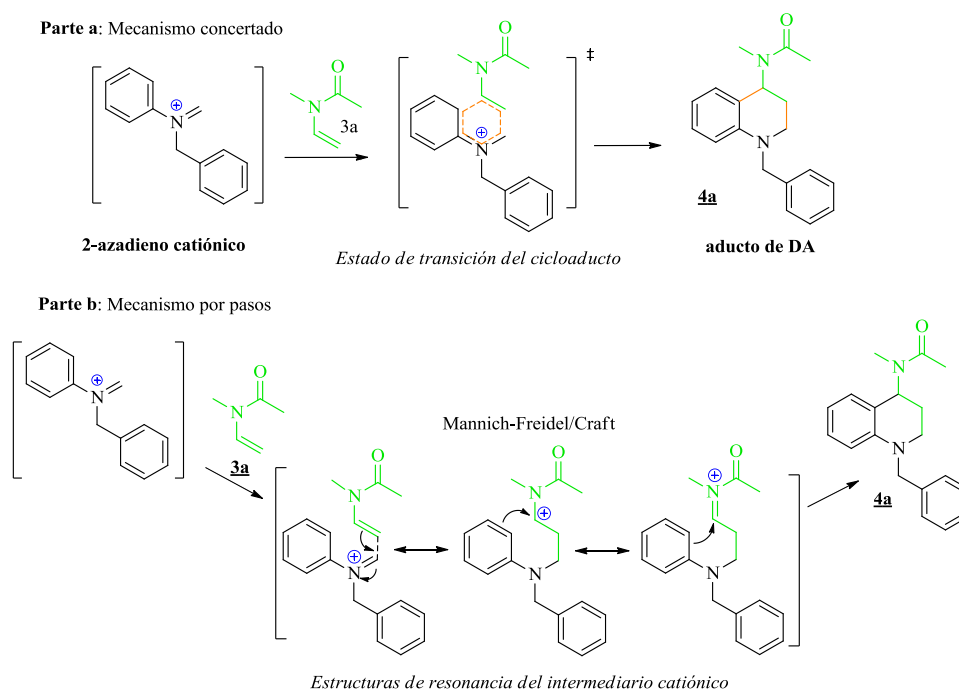
Esquema 28. Mecanismo propuesto para la formación del intermediario catiónico *N*-bencil-*N*-metilbenzoaminio, mediado por el ácido de Lewis.



La segunda etapa del proceso tiene dos hipótesis que permiten explicar la obtención de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4a**; la primera de ellas, indica que la reacción transcurre a través de una reacción de cicloadición $[4\pi^+ + 2\pi]$ de demanda inversa de electrones, en este caso la reacción transcurriría a través de un proceso concertado con la formación de un estado de transición hexacíclico, con alta regio y diastereoselectividad (**Esquema 29, parte a**). Sin embargo, ya son muchas las evidencias que permiten afirmar que el proceso mecanístico realmente transcurre por pasos y con la formación de especies intermediarias.

De hecho, en la segunda hipótesis, la etapa de ciclación inicia con el ataque del doble enlace vinílico de las enamidas (*N*-metil-*N*-vinilacetamida **3a**) al intermediario 2-azadieno catiónico, el cual actúa como una especie electrofílica (reacción tipo Mannich). Una vez ocurre el ataque, se da la formación del primer enlace C-C, con la formación de un carbocatión estabilizado por el par de electrones del átomo de nitrógeno de la enamida. Finalmente, el anillo aromático ataca al carbono electrodeficiente, formando el respectivo anillo tetrahidroquinolínico vía la reacción de sustitución electrofílica aromática tipo Friedel-Crafts (**Esquema 29, parte b**).

Esquema 29. Posibles etapas del proceso mecanístico propuestas para la reacción iDAcat.



De acuerdo con el mecanismo por pasos propuesto para la reacción iDAcat, en la actualidad, explicar su regioselectividad no representa un gran reto debido a que la

única forma de que se obtenga un carbocatión estabilizado por resonancia, es sólo cuando al grupo vinilo de la enamida ataca con su carbono más externo al carbono electrofílico del 2-azadieno catiónico. Una vez formado el primer enlace $C_{sp^3}-C_{sp^3}$, no hay ninguna otra posibilidad de ataque que no sea desde el anillo aromático hacia el nuevo carbocatión, y así permitir la formación del segundo enlace $C_{sp^2}-C_{sp^3}$.

Actualmente se sigue estudiando este mecanismo debido a que no hay aún claridad o evidencias contundentes para explicar la alta diastereoselectividad de la reacción iDAcat a través del mecanismo por pasos.

7.4 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS *N*-(1-BENCIL)-4-(*N*-METILACETAMIDO)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS 4a-d

Con el objeto de facilitar el análisis y la discusión de la caracterización estructural de los diferentes compuestos sintetizados empleando espectroscopia IR, espectrometría de masas y la resonancia magnética nuclear (RMN) mono y bidimensional, además de corroborar la posible estereoquímica de los productos obtenidos y describir de manera detallada cada aspecto sintético de la reacción iDAcat, se emplearon, en esta oportunidad, como ejemplos dos (2) derivados representativos, uno de la serie de las *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 4a-d (serie 1) y otro de la serie de las *N*-(1-(3,4-metilendioxi-bencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 4e-h (serie 2).

Para dar inicio a esta discusión se tomó como primer ejemplo la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4d.

La caracterización preliminar del compuesto **4d** se llevó a cabo a partir de la obtención del espectro infrarrojo (IR); dicho espectro mostró las bandas de absorción generadas por la vibración de los enlaces de los grupos funcionales propios del heterociclo tetrahydroquinolínico. En el espectro se puede observar, de izquierda a derecha, la presencia de las bandas de absorción correspondientes a la vibración de tensión del enlace $C_{Ar}-H$, entre los 2979 y 2827 $[cm^{-1}]$, la banda de alargamiento del enlace carbonílico $C=O$, a los 1635 $[cm^{-1}]$. Además, se aprecia la banda de vibración tensión del enlace $C=C$, presente en anillos aromáticos a los 1506 $[cm^{-1}]$, la banda de absorción del enlace sencillo $N-C$, a los 1240 $[cm^{-1}]$, la banda del sustituyente metoxilo $C-O$ a 1066 $[cm^{-1}]$, y el par de bandas típico de un anillo aromático monosustituído correspondiente al grupo bencilo, a los 734 y 692 $[cm^{-1}]$. Es importante anotar la ausencia de la señal propia del enlace $N-H$ (3377 $[cm^{-1}]$) de la amina secundaria precursora **1d**, una primera evidencia de que la reacción de iDAcat se llevó a cabo (**Figura 25**). Un resumen de las principales bandas de absorción de cada compuesto de la serie, las tetrahydroquinolinas **4a-d**, se muestra en la **Tabla 11**.

Figura 25. Espectro IR de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4d**.

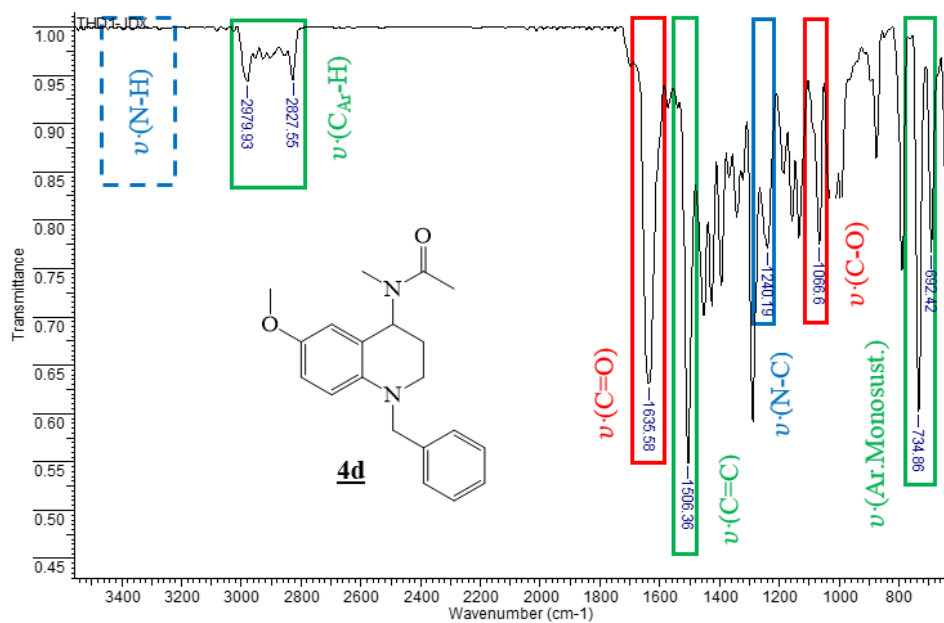


Tabla 11. Bandas de absorción características [cm⁻¹] de las *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-d**.

Comp.	$\nu(\text{C}_{\text{Ar-H}})$	$\nu(\text{C=O})$	$\nu(\text{C=C})$	$\nu(\text{N-C})$	$\nu(\text{Ar.Monosust.})$
4a	2974, 2852	1637	1498	1247	731, 698
4b	2976, 2829	1647	1498	1230	731, 698
4c	2974, 2858	1637	1508	1240	731, 700
4d	2979, 2827	1635	1506	1288	734, 692

Si bien la espectroscopia IR permite identificar las bandas de absorción características de los diferentes grupos funcionales, no permite confirmar de manera inequívoca la estructura de una molécula. Con el objeto de acercarse a una caracterización estructural detallada, es de gran relevancia el uso de la espectrometría de masas (nebulización por electrospray, ESI-MS), ya que se puede confirmar la masa nominal del compuesto sintetizado, al igual que su patrón de fragmentación.

Teniendo en cuenta que la masa nominal de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4d** es de 324.42 [g/mol], se pudo identificar en el espectro de masas cuatro señales propias de aductos moleculares para dicho derivado heterocíclico. En la **Figura 26**, se muestra el respectivo fragmentograma, el cual contiene, en orden ascendente, una señal asociada al aducto Φ $[M-C_3H_8NO]^+$ con relación masa/carga de 250.1, la cual, a su vez, se debe a la pérdida de 74 [umas], correspondientes al fragmento *N*-metilacetamido más dos protones. La señal asociada al ión molecular más un proton $[M+H]^+$, que corresponde a la masa nominal de la tetrahidroquinolina más un protón (325.1 [m/z]), y las señales de los aductos formados por el ión molecular y el ión metálico sodio $[M+Na]^+$, a 347.0 [m/z], y $[2M+Na]^+$, a 671.0 [m/z]. Esto permite, hasta el momento, corroborar la masa molecular del compuesto **4d** y aseguró que el proceso de caracterización va en la correcta dirección. Los datos espectrométricos más relevantes de la serie de *N*-bencil tetrahidroquinolinas sustituidas **4a-d** se resumen en la **Tabla 12**.

Figura 26. Espectro de masas de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**.

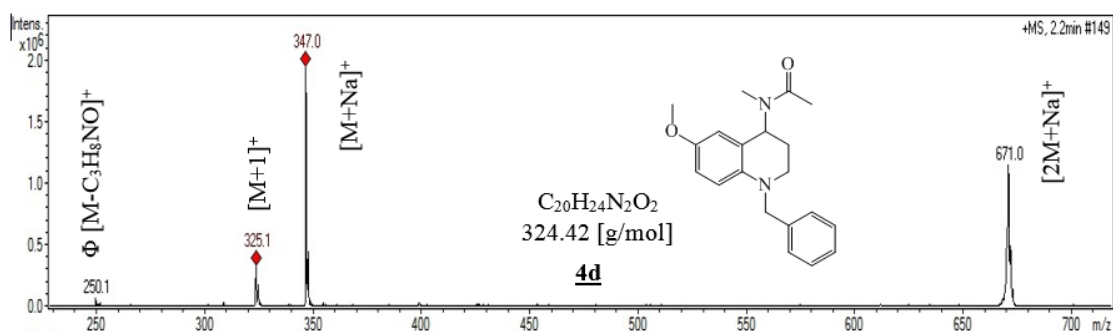


Tabla 12. Iones y fragmentos $[m/z]$ más relevantes de las *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4a-d**.

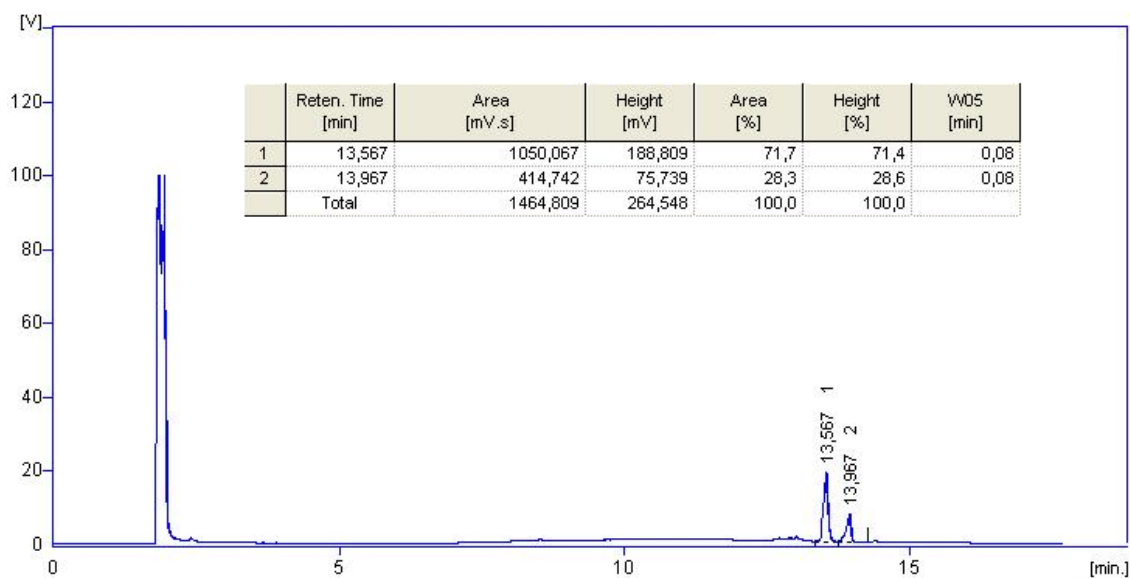
Comp.	$\Phi [M-C_3H_8NO]^+$	$[M+1]^+$	$[M+Na]^+$	$[2M+Na]^+$
4a	220.2	295.1	317.0	611.0
4b	254.0	329.0	351.0	678.9
4c	234.1	309.1	331.0	639.0
4d	250.1	325.1	347.0	671.0

Finalmente, la caracterización estructural de los derivados *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4a-d** fue confirmada y verificada por medio de los análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear, mediante el uso de experimentos monodimensionales, incluidos 1H -RMN y ^{13}C -RMN. Vale la pena iniciar este análisis, plantenado que en esta etapa de la caracterización se evidenció la presencia de una mezcla de isómeros distinguibles en cada uno de los compuestos obtenidos, si bien se esperaba una mezcla enantiomérica a raíz del único centro quiral en la

posición C-4 del heterociclo tetrahydroquinolínico, fue una sorpresa encontrar duplicación en todas las señales obtenidas en los diferentes espectros de RMN.

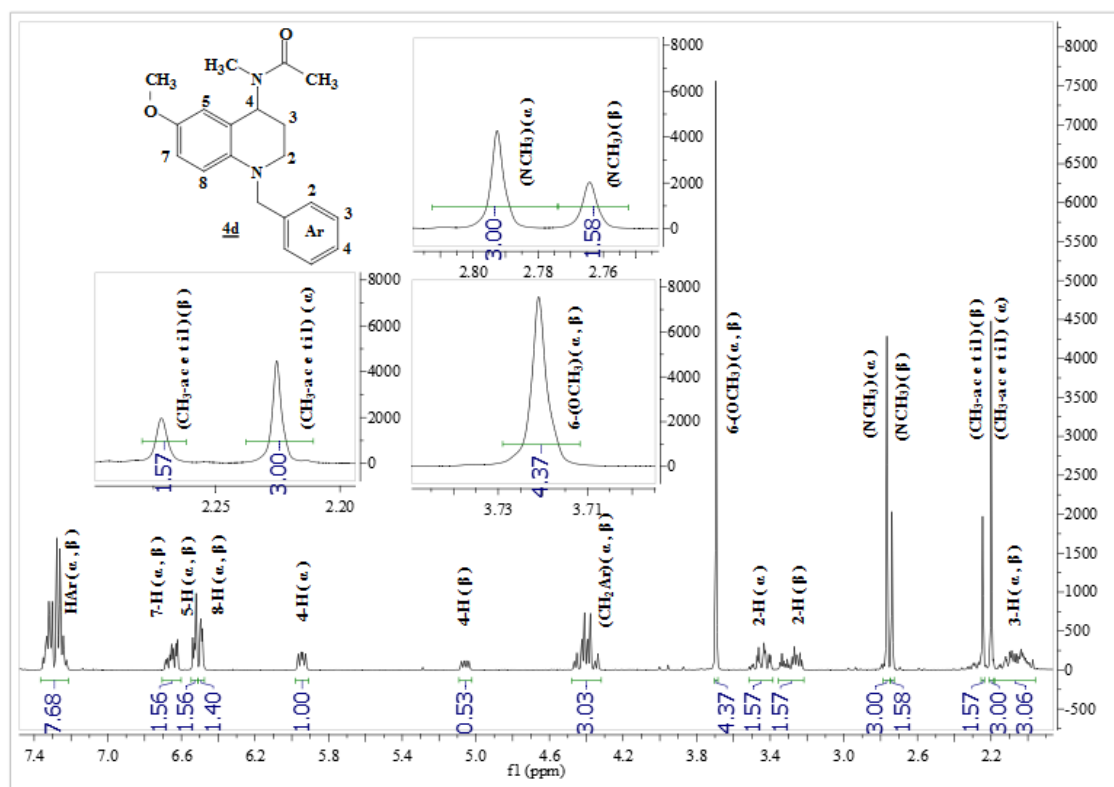
A modo de indagación se procedió a la separación de los posibles isómeros distinguibles obtenidos a través de cromatografía de gases (GC). El resultado de la separación realizada para la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**, correspondientes a los dos confórmers distinguibles α y β , respectivamente. Lo anterior, permite ratificar la presencia de confórmers para la serie de derivados tetrahydroquinolínicos **4a-d**. A continuación, se observa el cromatograma mencionado en la **Figura 27**.

Figura 27. Cromatograma de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**.



Para facilitar el respectivo análisis de los espectros de resonancia de protones ^1H -RMN, se designó la letra griega α para las señales que correspondieron al multiplete con mayor intensidad y β para su respectivo isómero con una intensidad inferior. Se presume que el anillo piperidínico opta diferentes conformaciones espaciales en donde el protón de la posición 4 se ubique de forma pseudo ecuatorial o pseudo axial, lo que genera, como consecuencia, la distinción de dos señales para cada protón en la molécula, tal como se muestra en el espectro ^1H -RMN de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d** (Figura 28).

Figura 28. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**.



La asignación de los protones a sus correspondientes señales fue un trabajo complicado, debido a que las integrales de dichas señales no arrojaban valores enteros. La solución a este problema comenzó con la ubicación del único protón metínico de la estructura heterocíclica, que permitía garantizar una integral entera con valor de uno (1), en un intervalo de desplazamiento químico entre 5.98-5.91 [ppm], a este multiplete se le asignó la etiqueta 4-H (α) en relación a su ubicación y a su intensidad, es decir, el número cuatro (4) corresponde a la posición del protón en el anillo tetrahydroquinolínico, también se observó la señal del protón 4-H (β) presente como multiplete en el intervalo de desplazamiento químico del espectro entre 5.10-5.03 [ppm]. La integral de dicha señal β arrojó un valor decimal de 0.53 y jugó un papel muy importante en la correcta elucidación del espectro debido a que permitió establecer la relación de abundancia entre los dos conformeros, siendo esta última de aproximadamente 2:1 para los isómeros α : β , respectivamente.

Con esto en mente, se prosiguió a la identificación de señales sencillas en el espectro de ^1H -RMN, como es el caso del singlete generado por los tres protones del grupo acetilo (etiqueta CH_3 -acetil); dicha señal fue ubicada a 2.25 [ppm] con una integral para tres (3) unidades, por lo que fue asignada al atropoisómero α , mientras que la señal menos intensa en el espectro a 2.20 [ppm], que integra para 1.57 unidades, se le asoció al isómero β . Este último valor corresponde aproximadamente al triple del área del único protón metínico (β).

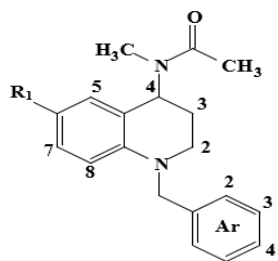
Ahora bien, si se toma el multiplete de la región aromática asociado al grupo bencilo, presente en el espectro de protones en el intervalo entre 7.37-7.20 [ppm], se observa que dicho multiplete integra para 7.68 unidades ($5+2.65=7.68$), por lo que

en dicha señal se encuentran mezcladas las señales propias de los cinco (5) protones del anillo aromático (2-HAr, 3-HAr, 4-HAr, 5-HAr y 6-HAr) para el isómero α y los cinco (5) protones correspondientes al isómero minoritario β .

El procedimiento anterior fue realizado para cada par de señales mostradas en el espectro de protones. En algunos casos se presentó solapamientos de las señales, por lo que se asignaron con la etiqueta (α,β), haciendo alusión a que los dos isómeros se encuentran en la misma señal multiplete. De manera general, a campo alto se encontraron las señales de los protones metílicos del fragmento *N*-metilacetamida [$\text{CH}_3\text{-acetil}(\alpha,\beta)$] y los protones metilénicos ubicados en las posiciones C-2 y C-3 del anillo tetrahydroquinolínico [(2-H y 3-H (α,β))] y, finalmente, en el intervalo entre 6.4-7.4 [ppm] del espectro de $^1\text{H-RMN}$, se encontraron los multipletes asociados a los protones de ambos anillos aromáticos 5-H, 7-H y 8-H (α,β) del anillo tetrahydroquinolínico y todos los protones aromáticos del grupo bencílico HAr (α, β).

En la **Tabla 13** y la **Tabla 14** se muestra con mayor detalle los desplazamientos de las señales más representativas del espectro de $^1\text{H-RMN}$ para la serie de las *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4a-d**.

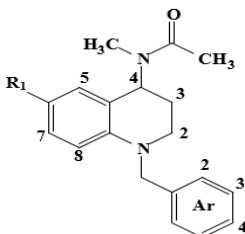
Tabla 13. Señales de $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de los protones aromáticos y piperidínicos de la serie de *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-d**.



Comp. 4	a	b	c	d
R₁	H	Cl	CH ₃	OCH ₃

Señales de $^1\text{H-RMN}$ (Desplazamiento químico δ [ppm])										
Protones del núcleo tetrahidroquinolínico										
Comp.	Protones aromáticos					Protones piperidínicos				
	HAr(α,β)	7-H(α,β)	5-H(α,β)	8-H(α,β)	6-H(α,β)	4-H(α)	4-H(β)	2-H(α)	2-H(β)	3-H(α,β)
4a	7.37-7.21 (m)	7.12-6.99 (m)	6.94-6.84 (m)	6.71-6.53 (m)		5.99-5.91 (m)	5.13-5.04 (m)	3.59-3.48 (m)	3.43-3.29 (m)	2.17- 1.97 (m)
4b	7.36-7.18 (m)	7.02-6.90 (m)	6.89-6.77 (m)	6.49-6.41 (m)	---	5.95-5.88 (m)	5.06-4.98 (m)	3.59-3.44 (m)	3.43-3.27 (m)	2.17- 1.95 (m)
4c	7.37-7.19 (m)	6.90-6.80 (m)	6.73-6.65 (m)	6.51-6.44 (m)	---	5.94-5.88 (m)	5.09-5.02 (m)	3.57-3.40 (m)	3.39-3.23 (m)	2.14- 1.96 (m)
4d	7.37-7.20 (m)	6.71-6.60 (m)	6.55-6.51 (m)	6.50-6.48 (m)	---	5.98-5.91 (m)	5.10-5.03 (m)	3.50-3.39 (m)	3.36-3.21 (m)	2.18- 1.96 (m)

Tabla 14. Señales de $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de los protones misceláneos de la serie de *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4a-d**.

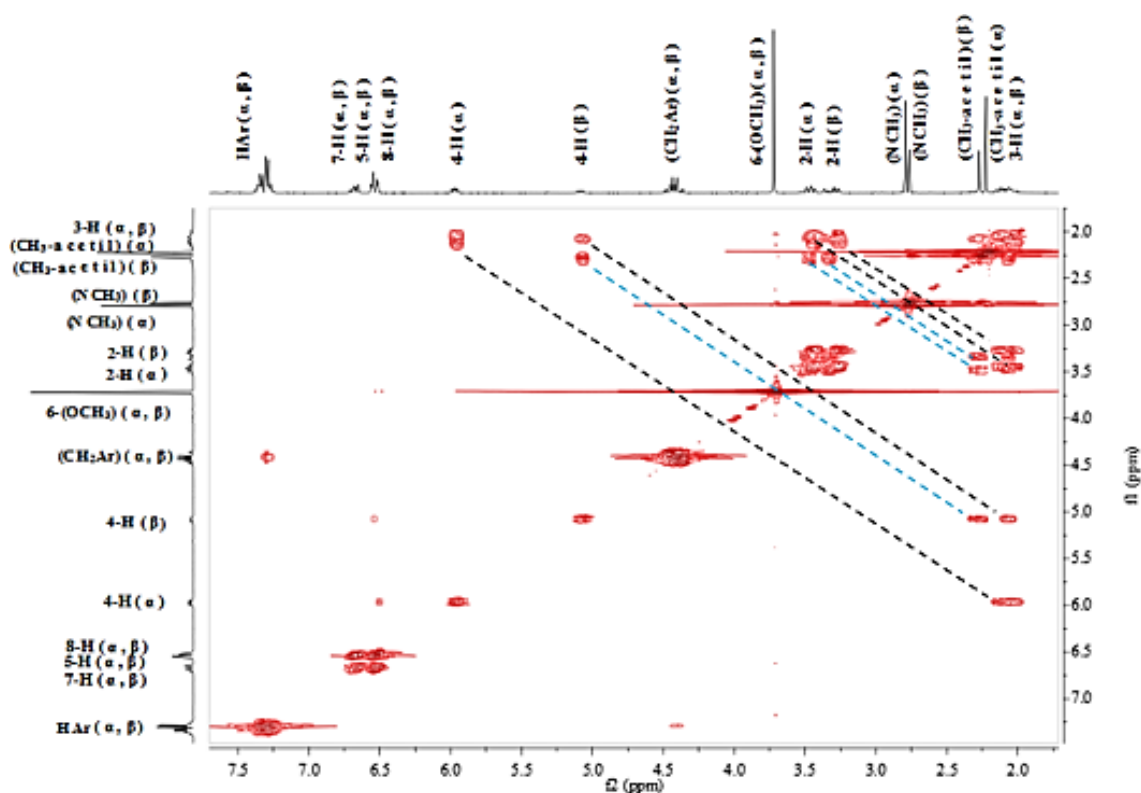


Comp. <u>4</u>	<u>a</u>	<u>b</u>	<u>c</u>	<u>d</u>
R_1	H	Cl	CH_3	OCH_3

Señales de $^1\text{H-RMN}$ (Desplazamiento químico δ [ppm])									
Comp.	Otros protones					Protones en R_1 (4c y 4d)			
	$(\text{CH}_2\text{Ar})(\alpha,\beta)$	$(\text{NCH}_3)(\alpha)$	$(\text{NCH}_3)(\beta)$	$(\text{CH}_3\text{-Ac})(\beta)$	$(\text{CH}_3\text{-Ac})(\alpha)$	6- $(\text{CH}_3)(\beta)$	6- $(\text{CH}_3)(\alpha)$	6- $(\text{OCH}_3)(\beta)$	6- $(\text{OCH}_3)(\alpha)$
4a	4.58-4.41 (m)	2.78 (s)	2.75 (s)	2.26 (s)	2.21 (s)	---	---	---	---
4b	4.48-4.41 (m)	2.79 (s)	2.77 (s)	2.23 (s)	2.22 (s)	---	---	---	---
4c	4.51-4.34 (m)	2.76 (s)	2.73 (s)	2.25 (s)	2.21 (s)	2.19 (s)	2.18 (s)	---	---
4d	4.49-4.30 (m)	2.77 (s)	2.74 (s)	2.25 (s)	2.20 (s)	---	---	3.70 (s)	

Hasta el momento, se logró realizar una asignación preliminar de los diferentes protones de la primera serie de compuestos **4a-d** a sus respectivas señales, gracias a las áreas de las integrales de las señales en cuestión y a los efectos de protección y desprotección de los núcleos protónicos. Por lo tanto, con el objeto de consolidar dicha caracterización estructural, es fundamental el análisis de los resultados obtenidos en los experimentos bidimensionales COSY (*Correlated Spectroscopy*). En la **Figura 29** se observa el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**, en donde es posible apreciar, mediante líneas punteadas negras, las correcciones de los protones vecinos metilénicos y metínicos 4-H (α) con 3-H (α), los protones 4-H (β) con 3-H (β) y los protones 2-H (α,β) con 3-H (α,β).

Figura 29 Espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**.



Las líneas punteadas de color azul claro señalan las interacciones particulares que pueden evidenciar rasgos del entorno intramolecular presentes para el compuesto **4d**. Se observa por ejemplo, acoplamiento entre los protones 4-H (β) con los protones del grupo CH₃-acetil (β) e interacciones entre los protones 2-H (α,β) y los protones de los grupos CH₃-acetil (α) y los protones del grupo CH₃-acetil (β). Lo anterior indica que el grupo acetilo adquiere una conformación tal que se ubica por encima del anillo tetrahydroquinolínico, facilitando la interacción de sus tres protones metílicos con los protones 4-H y 2-H del anillo piperidínico.

Con el objeto de consolidar dicha idea, se procedió a tomar un experimento bidimensional NOESY (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*), en donde es posible apreciar las mismas interacciones entre protones, pero incluso a muchos más enlaces de distancia que el experimento COSY. En la **Figura 30** se observa el espectro ¹H,¹H-NOESY para la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4b**, mientras que en la **Figura 31** se aprecia una expansión para mejor detalle entre las interacciones.

Figura 30. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**

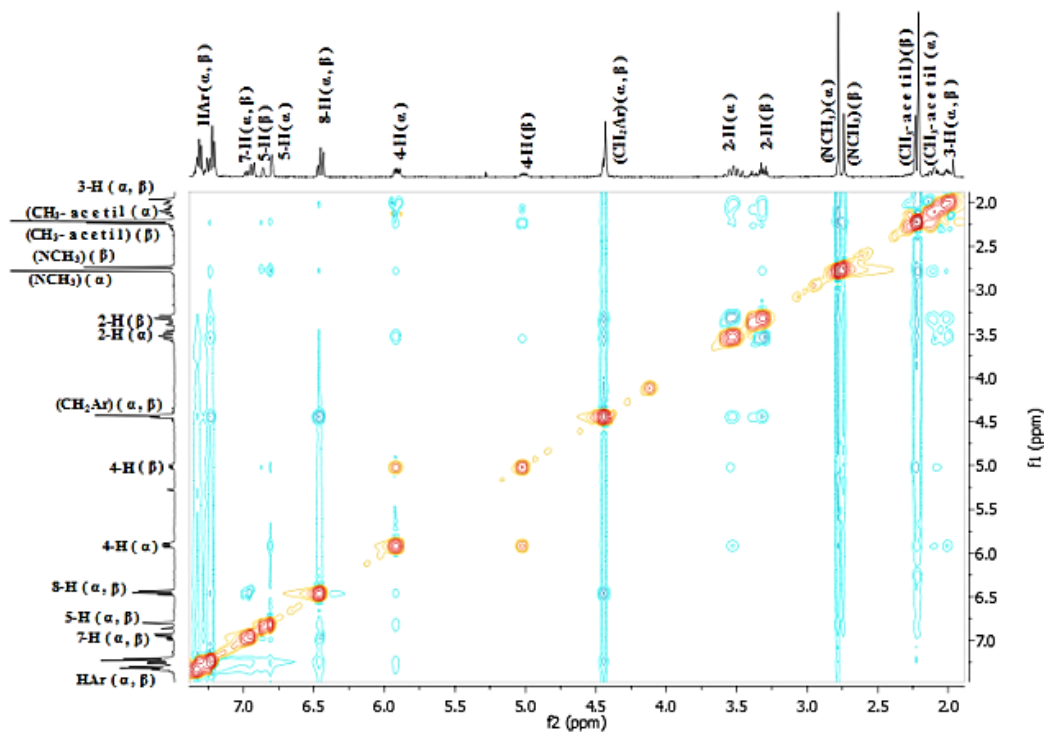
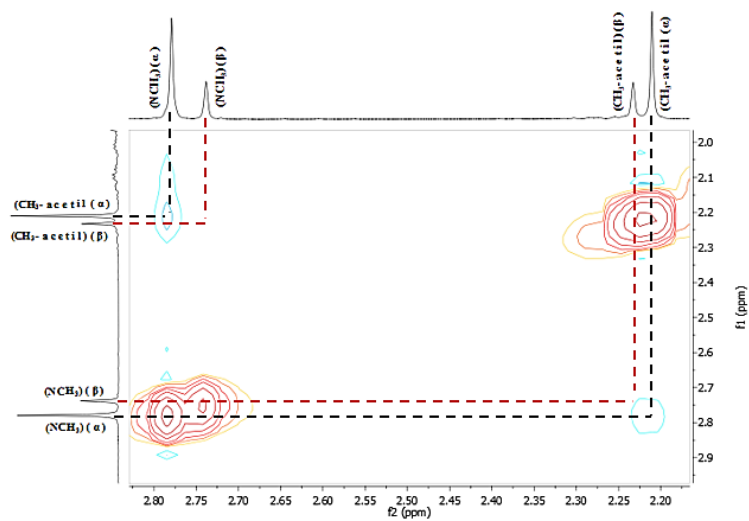


Figura 31. Expansión del espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**.

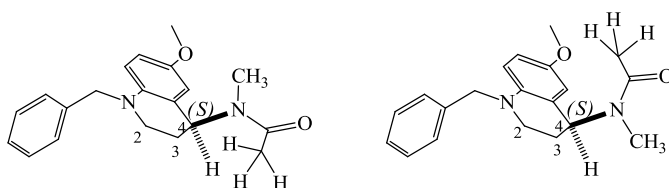


Del espectro NOESY (**Figura 30**) se pudo obtener información útil para elucidar las vecindades protónicas en las posibles conformaciones de **4b**. Así pues, se observa que posiblemente, exista alguna conformación en donde se involucren interacciones entre el protón 4-H con los protones aromáticos del anillo tetrahydroquinolínico 8-H, 5-H y todos los protones aromáticos (HAr) del grupo bencilo (trazos color azul claro), lo que permite deducir que este último se encuentra ubicado por encima del anillo tetrahydroquinolínico; Esto es posible gracias a la libre rotación de los enlaces C-N y C_{sp3}-C_{sp3} del fragmento *N*-bencílico. En la parte superior izquierda del espectro se observan también algunos acoplamiento tenues de los protones aromáticos (HAr) del grupo bencilo con los protones CH₃-acetil (α,β) y N-CH₃ (α,β), lo que refuerza la idea de la disposición espacial del grupo *N*-bencílico en dicha característica.

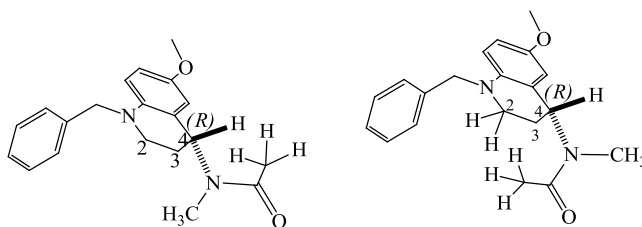
Ahora, en una ampliación del mismo espectro NOESY (**Figura 31**), en la región de 2.28-2.20 [ppm], se aprecian interacciones espaciales claves, que permiten identificar posibles conformaciones moleculares. Se pueden apreciar de forma específica (parte inferior derecha del espectro) la interacción entre los protones acetílicos del isómero α con los protones metílicos N-CH₃ (α) (trazos punteadas de color negro). Lo anterior no ocurre para los mismos protones del denominado isómero β , es decir, los protones CH₃-acetil (β) no interactúan con los protones metílicos N-CH₃ (β) (trazos punteados de color rojo). De igual manera se observa en la parte superior izquierda del espectro interacciones que sólo ocurren entre protones del isómero α y no entre protones del isómero β . De este modo y a manera de resumen, se puede concluir que, probablemente, en el isómero α los protones metílicos adyacentes al átomo de nitrógeno acoplan con los protones acetílicos, gracias a su cercanía, mientras que para el confórmero β dichos protones no acoplan al encontrarse opuestos espacialmente.

De acuerdo con los resultados obtenidos, a partir de los experimentos bidimensionales COSY y NOESY, la existencia de una mezcla de posibles conformeros, también, se podría deber al hecho de no existir una libre rotación sobre el enlace del átomo de carbono y el átomo de nitrógeno ($N-C_{sp3}$). De hecho, la presencia del átomo de oxígeno en el grupo *N*-metilacetamido ($N-C=O$), induce la deslocalización del par de electrones solitarios del nitrógeno hacia el átomo de oxígeno más electronegativo y en consecuencia, le confiere al enlace carbono-nitrógeno, tal como ocurre con el enlace peptídico, carácter de enlace doble ($N=C_{sp2}$). De acuerdo con lo anterior, los valores de energía libre de rotación asociada a dicho tipo de enlace, impiden la libre rotación y a su vez conduce a la aparición de conformeros. En el **esquema 30**, se detallan las posibles estructuras de cada posible enantiómero (*RS*) y su posible mezcla de conformeros α y β .

Esquema 30. Posibles isómeros α y β de la mezcla enantiomérica de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**.



Mezcla de isómeros (*S*)-**4d**



Mezcla de isómeros (*R*)-**4d**

Continuando con la labor de caracterización, se muestran a continuación los espectros de resonancia ^{13}C -RMN y DEPT-135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer 135°*) para **4d** (**Figura 32**), en los que es posible diferenciar los carbonos metílicos y metínicos, de los protones metilénicos y cuaternarios, respectivamente. Como era de esperarse, en estos espectros también se encontraron todas las señales duplicadas producidas por la mezcla de isómeros distinguibles.

En la parte superior de la figura, en el espectro ^{13}C -RMN, se observan etiquetas de color rojo correspondientes a las señales producidas por carbonos cuaternarios (α,β) como C-6, C-8a, C-4a, C-1Ar y el carbono carbonílico C=O, las cuales desaparecen en el espectro DEPT-135. También se distinguen en el espectro ^{13}C -RMN, con etiquetas color azul, los carbonos secundarios (α,β) como C-2, C-3 y el carbono metilénico CH_2Ar , que pasan a fase negativa en el espectro DEPT-135. Las etiquetas restantes de color negro se observan para los casos de señales que no sufrieron modificación en ambos espectros y las cuales corresponden a los carbonos metílicos (CH_3) y metínicos (CH), del compuesto tetrahydroquinolínico **4d**. Los desplazamientos detallados de las señales más representativas para la serie de *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4a-d**, se resumen en la **Tabla 15** y la **Tabla 16**.

Figura 32. Espectros ^{13}C -RMN y DEPT-135 de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4d**.

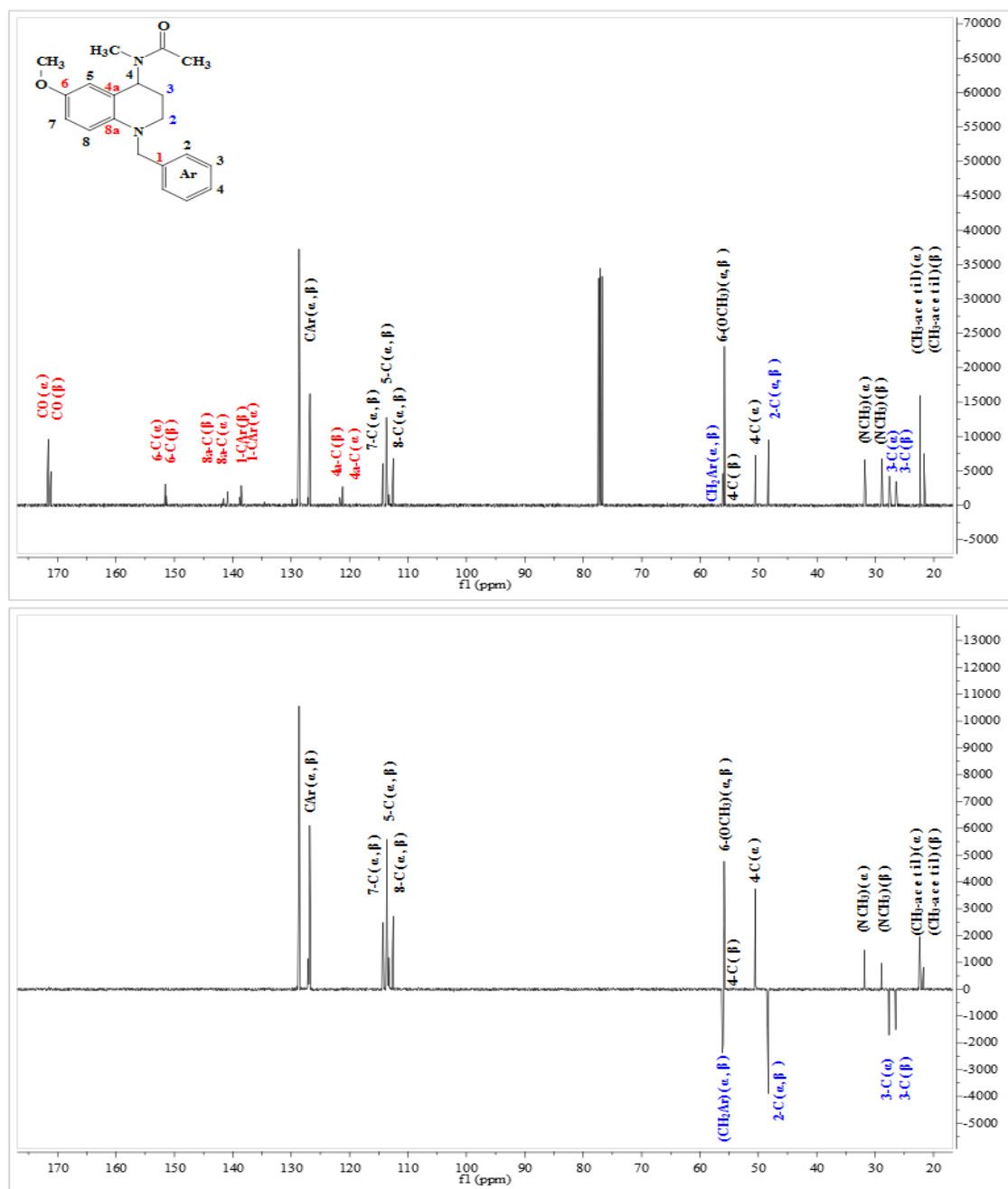
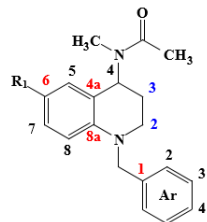


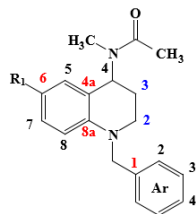
Tabla 15. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los carbonos aromáticos y piperidínicos de la serie de *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a-d**.



Comp. 4	a	b	c	d
R_1	H	Cl	CH_3	OCH_3

Señales de ^{13}C -RMN (Desplazamiento químico δ [ppm])																				
Comp	Carbonos aromáticos																			
	8a-C (β)	8a-C (α)	1-CAr (β)	1-CAr (α)	2-CAr (β)	2-CAr (α)	3-CAr (β)	3-CAr (α)	4-CAr (β)	4-CAr (α)	6-C (α)	6-C (β)	4a-C (β)	4a-C (α)	7-C (β)	7-C (α)	5-C (α)	5-C (β)	8-C (β)	8-C (α)
4a	146.88	146.22	138.21	138.53	128.97	128.81	127.17	127.57	126.58	126.66	116.50	116.68	119.57	119.89	128.48	128.74	126.69	127.05	112.04	111.90
4b	144.73	145.30	137.64	137.88	128.86	128.79	127.30	127.20	126.56	126.18	121.73	121.57	121.35	121.24	128.72	128.20	126.61	126.83	113.21	113.32
4c	143.97	144.65	138.31	138.63	129.29	128.83	127.95	127.71	126.57	126.60	125.55	125.85	119.46	119.80	128.61	128.54	126.94	126.92	112.12	111.96
4d	141.59	140.83	138.80	138.54	128.69	128.63	127.05	126.95	126.83	126.78	151.47	151.39	121.66	121.17	114.33	113.70	113.60	113.53	113.28	112.52

Tabla 16. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los carbonos misceláneos de la serie de *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4a-d**.

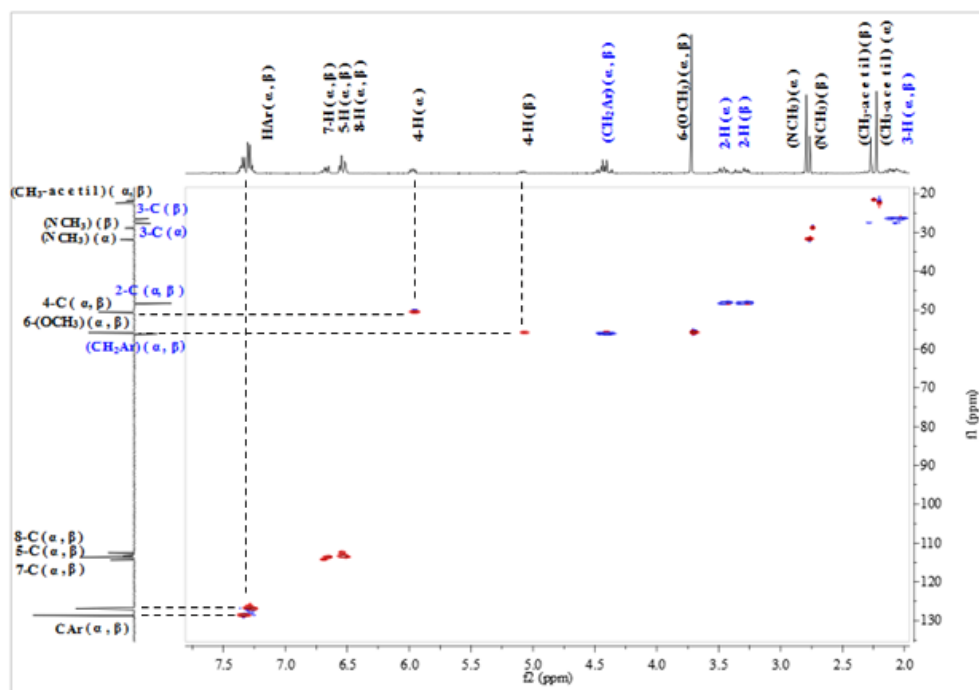


Comp. 4	a	b	c	d
R_1	H	Cl	CH_3	OCH_3

Señales de ^{13}C -RMN (Desplazamiento químico δ [ppm])																			
Comp.	Carbonos piperidínicos						Otros carbonos									Carbonos en R_1 (4c y 4d)			
	4-C(β)	4-C(α)	2-C(β)	2-C(α)	3-C(β)	3-C(α)	CO(α)	CO(β)	CH_2Ar (α)	CH_2Ar (β)	NCH_3 (α)	NCH_3 (β)	$\text{CH}_3\text{-Ac}$ (α)	$\text{CH}_3\text{-Ac}$ (β)	6- CH_3 (α)	6- CH_3 (β)	6- OCH_3 (α)	6- OCH_3 (β)	
4a	55.76	50.45	48.34	48.10	27.49	26.41	171.65	171.33	55.43	55.32	31.95	28.84	22.51	21.80	---	---	---	---	
4b	55.10	50.20	48.30	48.18	27.24	26.05	171.68	171.14	55.51	55.37	31.76	28.78	22.35	21.71	---	---	---	---	
4c	55.60	50.25	48.22	47.98	27.50	26.47	171.45	171.15	55.48	55.37	31.98	28.73	22.39	21.69	20.29	20.26	---	---	
4d	55.86	50.51	48.42	48.27	26.49	27.63	171.55	171.12	56.03	56.16	31.83	28.89	22.39	21.76	---	---	55.83	55.81	

La caracterización de la primera serie de compuestos tetrahydroquinolínicos **4a-d** finaliza con el análisis de un espectro HSQC (*Heteronuclear Simple Quantum Correlation*), que permitió correlacionar los espectros de ^{13}C -RMN (f1 [ppm]) y ^1H -RMN (f2 [ppm]) en un plano bidimensional. Dicho espectro verificó la correcta asignación de todas las señales de protones y carbonos y, de forma inequívoca, la estructura de los productos sintetizados. En la **Figura 33** se muestra el espectro de correlación heteronuclear HSQC de **4d** y se observan (trazas punteadas de color negro) los respectivos acoplamientos dentro de la señal multiplete de los protones aromáticos, la elucidación de cada uno de estos protones correspondió a los asignados y resumidos en la **tabla 15** y la **tabla 16**.

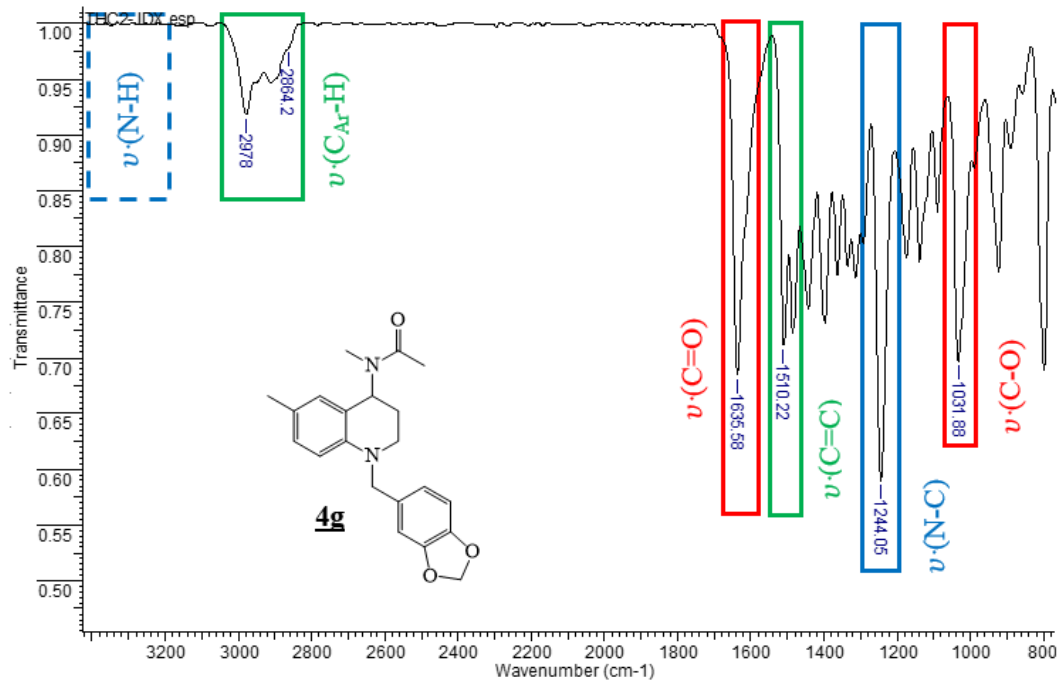
Figura 33. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-(1-bencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4d**.



Por otro lado, para concluir con este aparte del análisis respectivo, se seleccionó como segundo ejemplo, la *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**, una tetrahidroquinolina de la serie de las *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4e-h** (serie 2).

La caracterización, se realizó de la misma manera que se hizo para el compuesto previamente descrito. Inicialmente se discutieron las señales obtenidas por espectroscopia infrarrojo (IR), luego el respectivo análisis de los resultados de espectrometría de masas (EM-ESI) y, por último, la inequívoca caracterización estructural fue realizada a partir de los resultados de los experimentos de resonancia magnética nuclear mono y bidimensionales. En el caso del espectro IR del compuesto tetrahidroquinolínico **4g** (**Figura 34**), de manera general, se puede apreciar las bandas de absorción asociadas al enlace $C_{Ar}-H$ entre 2978 y 2864 [cm^{-1}], además se observa a 1635 [cm^{-1}] la banda de vibración del enlace carbonílico $C=O$ del grupo *N*-metilacetamido. Se aprecian entre otras, las bandas de vibración tensión del enlace $C_{Ar}=C_{Ar}$ (1510 [cm^{-1}]), la banda de absorción del enlace simple $N-C$ (1244 [cm^{-1}]), así como la banda de absorción asociada al enlace $C-O$ del grupo metilendioxi (1031 [cm^{-1}]). Vale la pena resaltar la ausencia de la señal a 3413 [cm^{-1}], propia del enlace $N-H$ de la amina secundaria del precursor **4g**.

Figura 34. Espectro IR de la *N*-(1-(3,4-met1endioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**.



Un resumen de las principales bandas de absorción de cada compuesto de la serie *N*-(3,4-met1endioxobencil)-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4e-h** se detalla a continuación (**Tabla 17**).

Tabla 17. Bandas de absorción características [cm^{-1}] de las *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4e-h**.

Comp.	ν ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$)	ν ($\text{C}=\text{O}$)	ν ($\text{C}=\text{C}$)	ν (N-C)	ν (C-O)
4e	2974, 2889	1597	1490	1240	1029
4f	2974, 2889	1633	1492	1238	1035
4g	2978, 2864	1635	1510	1244	1031
4h	2950, 2842	1635	1500	1240	1033

Con el objeto de confirmar la masa nominal de la tetrahidroquinolina de interés, se utilizó la espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. A partir de la masa nominal del derivado tetrahidroquinolínico **4g** (352.43 [g/mol]), fue posible correlacionar cuatro señales propias de aductos moleculares de la tetrahidroquinolina. En el fragmentograma (**Figura 35**) se observan en orden ascendente, la señal a 280.1 [m/z] correspondiente al aducto $\Phi[\text{M-C}_3\text{H}_6\text{NO}]^+$, el cual es producto de la pérdida de 72 [umas], correspondiente al fragmento *N*-metilacetamido. Luego aparece una señal asociada al aducto del ión molecular más protón $[\text{M}+\text{H}]^+$, con valor de masa nominal de 353.1 [m/z], seguido de las señales propias de los aductos $[\text{M}+\text{Na}]^+$ y $[2\text{M}+\text{Na}]^+$, referentes a las masas nominales ion molecular más sodio (375.1 [m/z]) y la masa correspondiente a dos veces el ion molecular más sodio (727.1 [m/z]), respectivamente. Los datos espectrométricos más relevantes de la serie de las *N*-(3,4-metilendioxbencil)-4-

(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas polisustituidas **4e-h**, son resumidas en la **Tabla 18**.

Figura 35. Espectro de masas de la *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**.

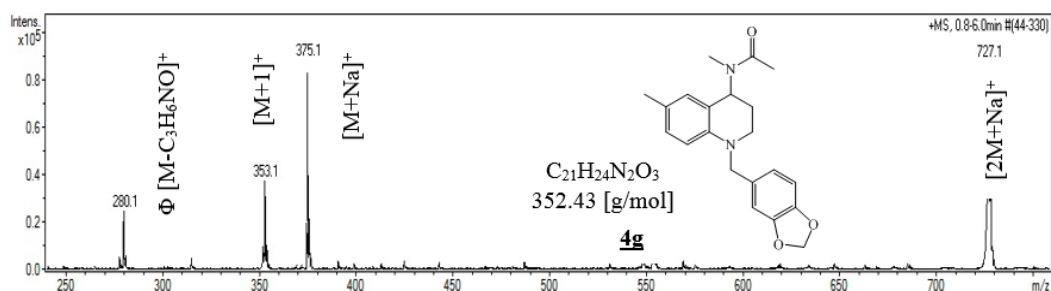


Tabla 18. Iones y fragmentos [*m/z*] más relevantes de las *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4e-h**.

Comp.	Φ [M-C ₃ H ₆ NO] ⁺	[M+1] ⁺	[M+Na] ⁺	[2M+Na] ⁺
4e	266.1	339.1	361.1	699.1
4f	300.1	373.0	395.0	767.0
4g	280.1	353.1	375.1	727.1
4h	296.1	369.1	391.1	759.0

Continuando con la caracterización, se hizo uso de la espectroscopia de ¹H-RMN para corroborar el entorno protónico de cada carbono en la estructura heterocíclica.

Al igual que ocurrió en los espectros de RMN de los compuestos **4e-h**, se encontró que todas las señales estaban duplicadas.

En la **Figura 36** se muestra el espectro de ^1H -RMN del compuesto *N*-(1-(3,4-metiendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**. A campo bajo se observa un multiplete poco definido, que corresponde a la señal de los protones del anillo aromático 2-HAr (α,β), 3-HAr (α,β), 6-HAr (α,β), dicho multiplete integra para 5.12 unidades y corresponde a los tres (3) protones del isómero α y a los (3) protones del isómero β . La siguiente señal que aparece en el espectro fue asociada al protón 5-H (α,β) del anillo tetrahydroquinolínico, esta señal integra para 1.75 unidades y corresponde a un (1) protón del isómero α , y al respectivo protón del isómero β .

Por otro lado, en el intervalo de desplazamiento químico entre 6.78 y 6.65 [ppm] se observa la señal característica, en forma de singletes achatados, de los protones metilénicos del grupo metilendioxílico. De hecho, a 5.93 [ppm] se observa la señal asociada a los protones metilénicos del grupo OCH_2O (del isómero β), mientras que a 5.92 [ppm] se aprecia la señal correspondiente a los protones metilénicos del grupo OCH_2O (del isómero α). A campo alto, en el intervalo de desplazamiento químico entre los 2.25 y 2.21 [ppm], se encuentran las señales asociadas al grupo CH_3 -acetil (tanto para el isómero β , como para el isómero α), muy cercanas al grupo de señales de los protones del sustituyente metilo (CH_3) unido en la posición C-6 del anillo tetrahydroquinolínico. Alrededor de los 2.19 [ppm] se observan las señales propias de los protones 6- CH_3 (β), mientras que alrededor de 2.18 [ppm] se presentan las señales asociadas al isómero 6- CH_3 (α) (**Tabla 19** y **Tabla 20**)

Figura 36. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4g**.

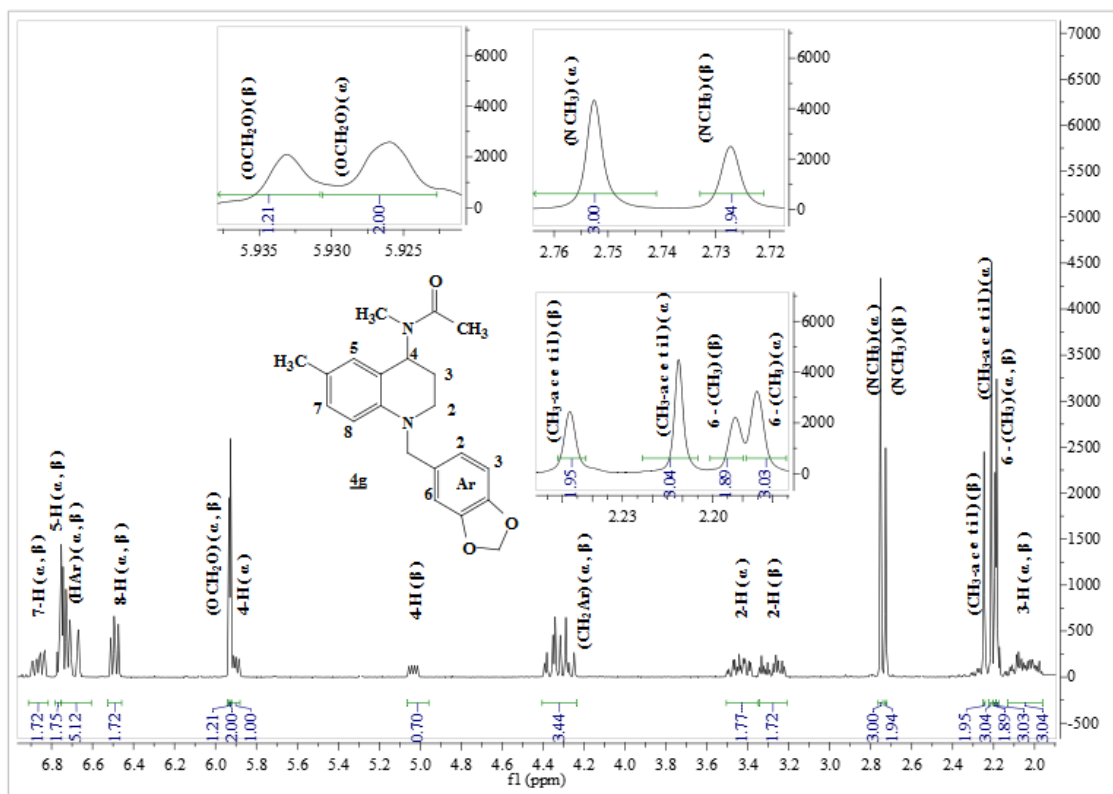
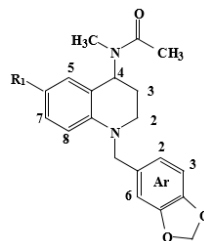


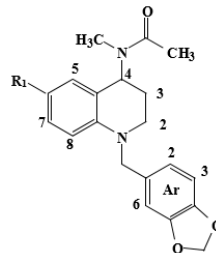
Tabla 19. Señales de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los protones aromáticos y piperidínicos de la serie de *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4e-h**.



Comp. 4	e	f	g	h
R_1	H	Cl	CH_3	OCH_3

Señales de ^1H -RMN (Desplazamiento químico δ [ppm])												
Comp.	Protones del núcleo tetrahidroquinolínico										Protones 1,3-dioxol	
	Protones aromáticos					Protones piperidínicos					$(\text{OCH}_2\text{O})(\beta)$	$(\text{OCH}_2\text{O})(\alpha)$
	HAr(α,β)	5-H(α,β)	7-H(α,β)	8-H(α,β)	6-H(α,β)	4-H(α)	4-H(β)	2-H(α)	2-H(β)	3-H(α,β)		
4e	6.79-6.70 (m)	6.92-6.83 (m)	7.11-7.01 (m)	6.68-6.60 (m)	6.59-6.53 (m)	5.96-5.90 (m)	5.08-5.03 (m)	3.57-3.44 (m)	3.39-3.25 (m)	2.18-1.96 (m)	5.94 (s)	5.93 (s)
4f	6.78-6.66 (m)	6.87-6.79 (m)	7.02-6.92 (m)	6.49-6.42 (m)	---	5.93-5.87 (m)	5.04-4.97 (m)	3.56-3.44 (m)	3.40-3.25 (m)	2.16-1.94 (m)	5.94 (s)	5.93 (s)
4g	6.78-6.65 (m)		6.91-6.82 (m)	6.52-6.46 (m)	---	5.92-5.88 (m)	5.06-5.01 (m)	3.51-3.37 (m)	3.35-3.21 (m)	2.15-1.96 (m)	5.93 (s)	5.92 (s)
4h	6.79-6.55 (m)		6.94-6.80 (m)	6.53-6.46 (m)	---	5.92-5.87 (m)	5.07-5.00 (m)	3.46-3.36 (m)	3.35-3.20 (m)	2.15-1.99 (m)	5.93 (s)	5.92 (s)

Tabla 20. Señales de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de los protones misceláneos de la serie de *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4e-h**.

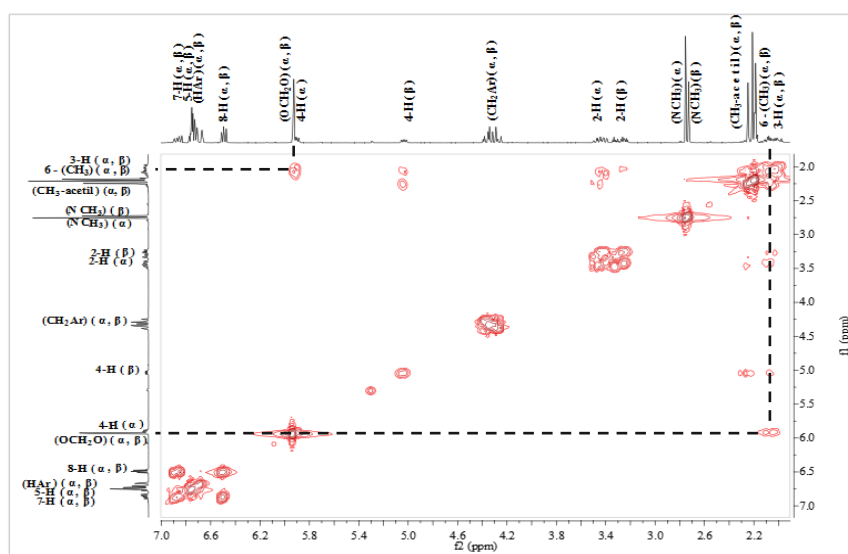


Comp. 4	e	f	g	h
R_1	H	Cl	CH_3	OCH_3

Señales de ^1H -RMN (Desplazamiento químico δ [ppm])									
Comp.	Otros protones					Protones en R_1 (4g y 4h)			
	$(\text{CH}_2\text{Ar})(\alpha, \beta)$	$(\text{NCH}_3)(\alpha)$	$(\text{NCH}_2)(\beta)$	$(\text{CH}_3\text{-Ac})(\beta)$	$(\text{CH}_3\text{-Ac})(\alpha)$	6- $(\text{CH}_3)(\beta)$	6- $(\text{CH}_3)(\alpha)$	6- $(\text{OCH}_3)(\beta)$	6- $(\text{OCH}_3)(\alpha)$
4e	4.46-4.26 (m)	2.75 (s)	2.73 (s)	2.24 (s)	2.20 (s)	---	---	---	---
4f	4.40-4.25 (m)	2.78 (s)	2.73 (s)	2.23 (s)	2.22 (s)	---	---	---	---
4g	4.40-4.24 (m)	2.75 (s)	2.73 (s)	2.25 (s)	2.21 (s)	2.19 (s)	2.18 (s)	---	---
4h	4.38-4.20 (m)	2.76 (s)	2.72 (s)	2.23 (s)	2.19 (s)	---	---	3.69 (s)	3.70 (s)

En el caso del espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY (Figura 37) de la *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**, se pueden apreciar algunas de las correlaciones esperadas entre señales de protones vecinos (demarcadas por líneas punteadas negras). Se observa una señal asociada a la interacción entre los protones metilénicos del grupo metilendioxilo OCH_2O (α, β) y los protones 3-H (α, β) ubicados en la posición C-3 del núcleo piperidínico. Lo anterior, permite deducir que la molécula adquiere una conformación en la cual el fragmento metilendioxilo gira hasta ubicarse por encima del anillo tetrahydroquinolínico y de esta forma, interacciona espacialmente con los protones 3-H (α, β). Dicha idea se consolida con el hecho de que también fue posible observar interacciones muy tenues entre las señales de los protones del grupo acetilo $\text{CH}_3\text{-Ac}$ (α) con las señales correspondiente a los multipletes de los protones aromáticos 2-HAr (α, β), 3-HAr (α, β), 6-HAr (α, β) y 5-H (α, β), 7-H (α, β) y 8-H (α, β). Finalmente, se observan las interacciones espaciales esperados, como es el caso de las señales de los protones vecinos, 3-H (α, β) y 2-H (α, β) y el acoplamiento entre las señales del protón 4-H (α) con los protones $\text{CH}_3\text{-Ac}$ (α) y 3-H (α, β).

Figura 37. Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la *N*-(1-(3,4-metilendioxobencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**.



Siguiendo con el análisis de los resultados arrojados por RMN, en la **Figura 38** se muestran los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 para el compuesto tetrahydroquinolínico **4g**. En dichos espectros es posible diferenciar las señales de los carbonos metílicos y metínicos, de los carbonos metilénicos y cuaternarios. En la parte superior de la figura, el espectro de ^{13}C -RMN, se observan etiquetas de color rojo correspondientes a las señales producidas por carbonos cuaternarios (α,β) como C-6, C-8a, C-4a, C-1Ar, C-4Ar, C-5Ar y el carbono carbonílico C=O, dichas señales desaparecen del espectro DEPT-135. Otro grupo de señales en el espectro ^{13}C -RMN incluyen aquellas que corresponden a los carbonos secundarios (α,β), tales como C-2, C-3, OCH₂O y CH₂Ar, los cuales cambian a fase negativa en el espectro DEPT-135. Finalmente, las etiquetas restantes de color negro resaltan las señales que no sufren modificación en el experimento DEPT-135, las cuales corresponden a los carbonos metílicos (CH₃) y metínicos (CH). Los desplazamientos detallados de las señales representativas para la serie de *N*-arilmetil tetrahydroquinolinas **4e-h**, se resumen en la **Tabla 21** y la **Tabla 22**.

Figura 38. Espectros ^{13}C -RMN y DEPT-135 de la *N*-(1-(3,4-metilendioxabencil)-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**.

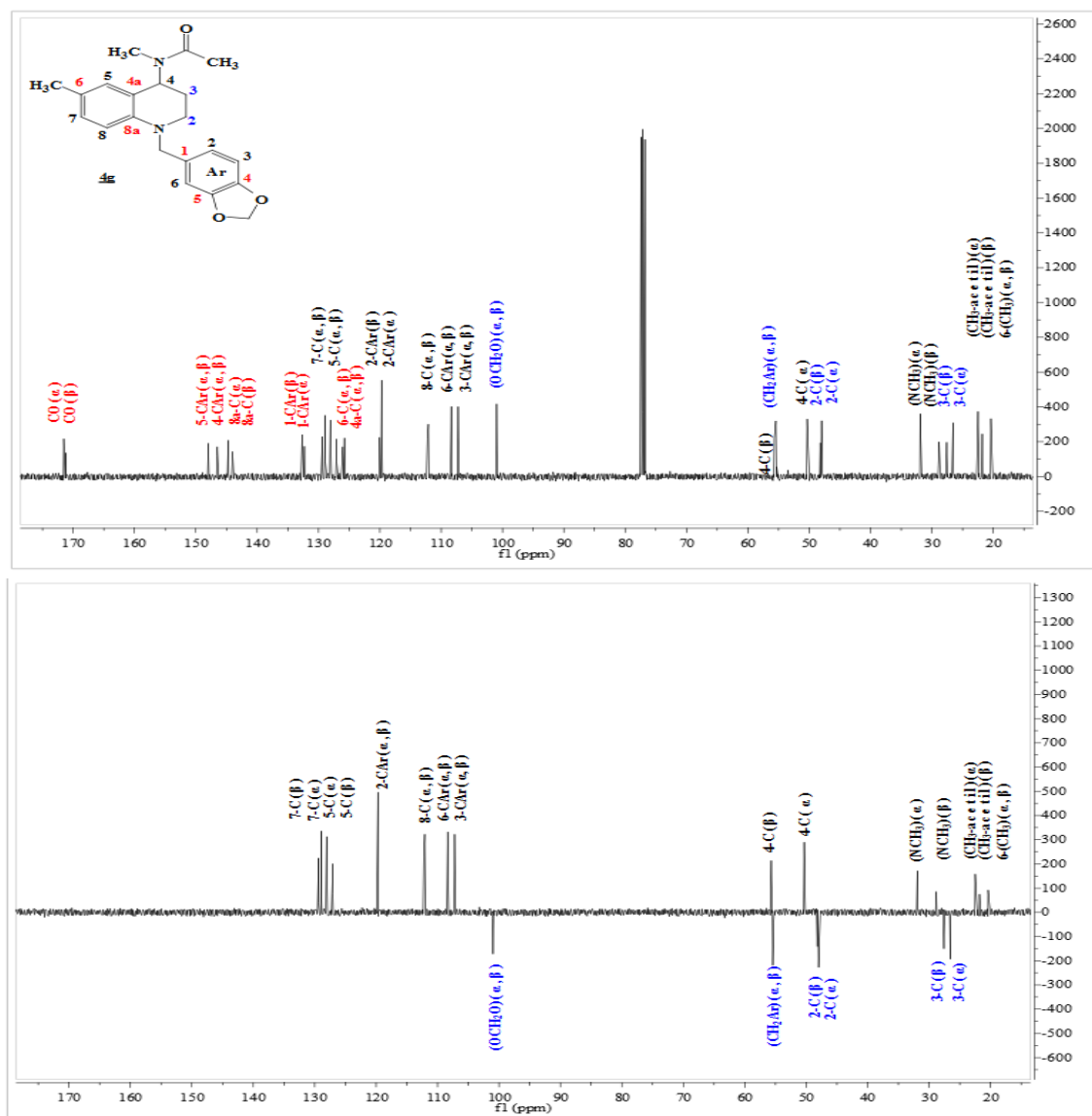
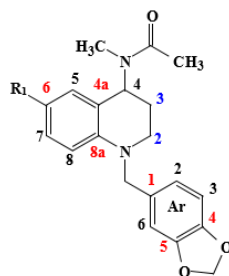


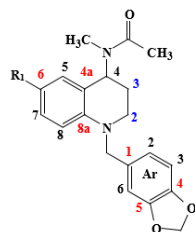
Tabla 21. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los carbonos aromáticos y piperidínicos de la serie de *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4e-h**.



Comp. 4	e	f	g	h
R ₁	H	Cl	CH ₃	OCH ₃

Señales de ^{13}C -RMN (Desplazamiento químico δ [ppm])																						
Comp.	Carbonos aromáticos																					
	5-CAr(β)	5-CAr(α)	4-CAr(β)	4-CAr(α)	8a-C(α)	8a-C(β)	1-CAr(α)	1-CAr(β)	7-C(β)	7-C(α)	5-C(α)	5-C(β)	6-C(α, β)	4a-C(α, β)	2-CAr(β)	2-CAr(α)	8-C(β)	8-C(α)	6-CAr(β)	6-CAr(α)	3-CAr(α)	3-CAr(β)
4e	148.13	148.09	146.83	146.72	146.60	146.15	132.47	132.10	128.48	128.46	127.59	126.60	111.93	119.99	119.72	119.66	112.08	112.02	108.51	108.46	107.21	107.15
4f	148.14	148.08	146.76	146.67	145.26	144.60	131.79	131.43	128.36	128.14	126.68	126.13	121.70	121.31	119.58	119.55	113.26	113.10	108.52	108.45	107.00	106.98
4g	148.03	147.97	146.59	146.50	144.72	144.01	132.68	132.30	129.38	128.90	128.07	127.06	126.08	125.77	120.03	119.74	112.28	112.12	108.40	108.34	107.25	107.19
4h	148.17	148.10	146.96	146.82	146.66	146.31	131.76	131.33	128.81	128.39	127.64	126.15	152.27	126.31	120.62	119.38	113.83	112.19	108.35	108.22	107.45	107.39

Tabla 22. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de los carbonos misceláneos de la serie de *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4e-h**.

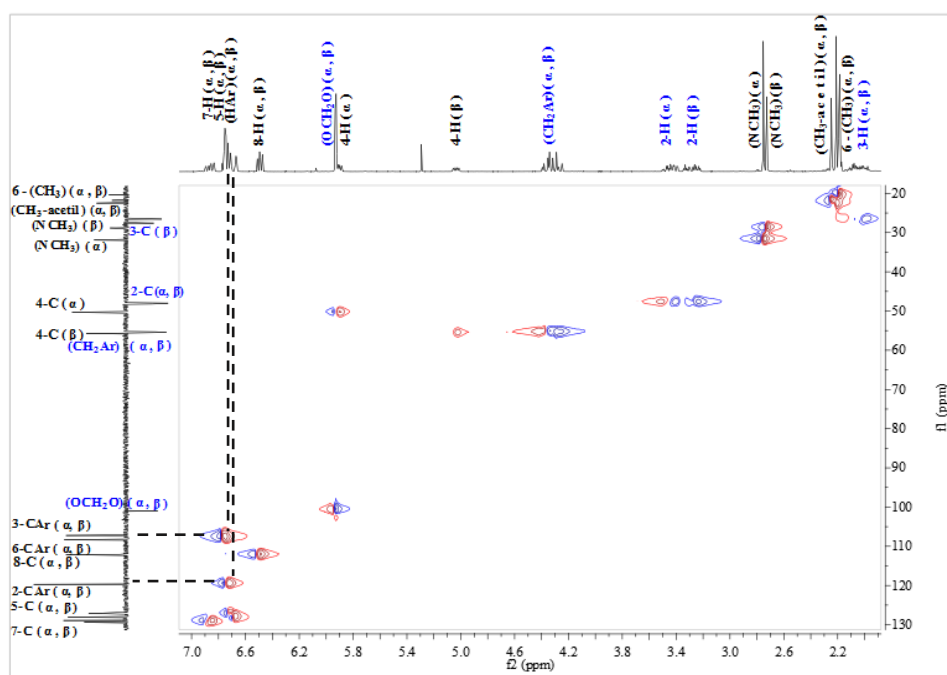


Comp. 4	e	f	g	h
R₁	H	Cl	CH ₃	OCH ₃

Señales de ^{13}C -RMN (Desplazamiento químico δ [ppm])																				
Comp.	Carbonos piperidínicos						Otros carbonos										Carbonos en R ₁ (4g y 4h)			
	4-C(β)	4-C(α)	2-C(β)	2-C(α)	3-C(β)	3-C(α)	CO(α)	CO(β)	OCH ₂ O (β)	OCH ₂ O (α)	CH ₂ Ar (α)	CH ₂ Ar (β)	NCH ₃ (α)	NCH ₃ (β)	CH ₃ - Ac(α)	CH ₃ - Ac(β)	6-CH ₃ (α)	6-CH ₃ (β)	6- OCH ₃ (α)	6- OCH ₃ (β)
4e	55.75	50.43	48.22	48.02	27.48	26.41	171.93	171.47	101.11	101.05	55.27	55.14	31.95	28.84	22.51	21.81	---	---	---	---
4f	55.48	50.10	48.21	48.07	27.17	26.03	171.73	171.27	101.11	101.06	55.27	55.12	31.69	28.76	22.38	21.76	---	---	---	---
4g	55.67	50.36	48.22	47.97	27.58	26.55	171.66	171.19	101.01	100.94	55.46	55.31	31.94	28.84	22.50	21.74	20.41	20.36	---	---
4h	55.28	50.61	48.23	48.03	27.21	26.57	171.99	171.58	101.08	101.05	55.26	55.16	31.91	28.73	22.49	21.75	---	---	55.25	55.24

La caracterización culmina con el espectro bidimensional de correlación heteronuclear HSQC de derivado tetrahydroquinolínico **4g** (Figura 39). A partir de dicho experimento se corroboró la correcta asignación de las señales, tanto de los protones como la de los respectivos carbonos. Al igual que en los análisis de los espectros anteriores, fueron empleadas trazas de color azul para indicar los carbonos secundarios y los protones metilénicos. Mientras que las trazas de color negro corresponden, a los carbonos terciarios y secundarios, además de los protones metínicos y metílicos. En este caso no hay presencia de etiquetas rojas debido a que no se observan carbonos cuaternarios. En dicho espectro se observan acoplamientos (trazas punteadas negras) entre las señales asociadas al multiplete de los protones aromáticos HAr (α,β), con las señales de los carbonos 2,3,6-CAr (α,β). Al asignar dichas interacciones, se logró elucidar cada una de las señales asociadas a todos los carbonos pertenecientes al anillo tetrahydroquinolínico, como C-7 (α,β), C-5 (α,β) y carbono C-8 (α,β).

Figura 39 Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-(1-(3,4-metilendioxbencil))-4-(*N*-metilacetamido)-6-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **4g**.



7.5 CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LAS DE LA SERIE *N*-(1-BENCIL)-4-(2'-OXOPIRROLIDIN-1'-IL)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS

5a-h

El objetivo principal que inspiró este Trabajo de Grado ya se habría cumplido a cabalidad, si no fuese porque durante la caracterización estructural de los compuestos *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **4a-p** de interés, se observó la duplicación de todas las señales en los espectros de resonancia de ^1H -RMN y ^{13}C -RMN. Con base en lo anterior y luego del análisis de las muestras por cromatografía de gases CG, fue posible concluir que los derivados tetrahidroquinolínicos fueron obtenidos como una mezcla de isómeros distinguibles. Luego de un análisis más detallado de los espectros de resonancia magnética mono y bidimensional, se comprobó que la mezcla de dichos isómeros correspondían a posibles confórmeros.

Desde el punto de vista estructural, la formación de los confórmeros se puede explicar teniendo en cuenta que el enlace $\text{N}-\text{C}_{sp^2}$ en un enlace tipo peptídico ($\text{N}-\text{C}=\text{O}$), por lo general, presenta barreras de energía rotacional comparables a dobles enlaces, por tanto, la rotación alrededor de dicho enlace está impedida. De hecho, en el enlace peptídico los electrones libres del átomo de nitrógeno terminan deslocalizándose hacia el átomo de oxígeno más electronegativo, lo que produce la rigidez del enlace y, en consecuencia, la distinción de confórmeros. Este fenómeno solo se puede observar cuando se llevan a cabo procesos analíticos con técnicas instrumentales, ya que en los procesos de purificación por cromatografía en columna (CC) o cromatografía en capa delgada (TLC), nunca se observó productos (o manchas) durante el proceso de separación.

A partir de todo esto, se planteó un nuevo objetivo que incluía la síntesis y caracterización de otra subfamilia de tetrahydroquinolinas, los derivados **5a-h**. Para llevar a cabo la síntesis, sólo fue necesario modificar la enamida de partida, en este caso fue empleada la *N*-vinil-2-pirrolidona **3b**, con la intención de garantizar que el enlace (si lo hay) responsable de la mezcla isomérica, estuviese haciendo parte, ahora, de una estructura cíclica y rígida, lo que posiblemente anularía la duplicación de señales.

Para llevar a cabo la caracterización de esta nueva serie de compuestos fueron analizadas todas las señales obtenidas de espectrometría de masas y espectroscopias IR, además de Resonancia Magnética Nuclear mono y bidimensional. A manera de ejemplo, se seleccionó la *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

Se empezó la elucidación estructural del compuesto tetrahydroquinolínico **5b** con la identificación de sus bandas características en el espectro de infrarrojo (**Figura 40**). En dicho espectro se pueden apreciar las bandas de absorción correspondientes al enlace C(Ar)-H entre 2976 y 2881 [cm⁻¹], acompañada de la vibración tensión del enlace C=C, presente en anillos aromáticos a 1498 [cm⁻¹]. Además, se observan tanto la banda de vibración asociada al enlace carbonílico C=O (1676 [cm⁻¹]), como la banda de absorción del enlace sencillo N-C (1249 [cm⁻¹]). Por último, un par de bandas de absorción a 723 y 692 [cm⁻¹], típicas de un anillo aromático monosustituído, se asocian a los protones del grupo bencilo. Es importante, notar la ausencia de la señal alrededor de 3377 [cm⁻¹] referente al enlace N-H de la *N*-bencilidenanilina de partida **1b**. Todo lo anterior, da una luz con respecto a la efectiva obtención de la tetrahydroquinolina de interés.

Un resumen de las principales bandas de absorción en el infrarrojo (IR) de uno de los compuestos de la serie *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **5a-d** se muestra en la siguiente tabla (**Tabla 23**).

Figura 40. Espectro IR de la *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5b**.

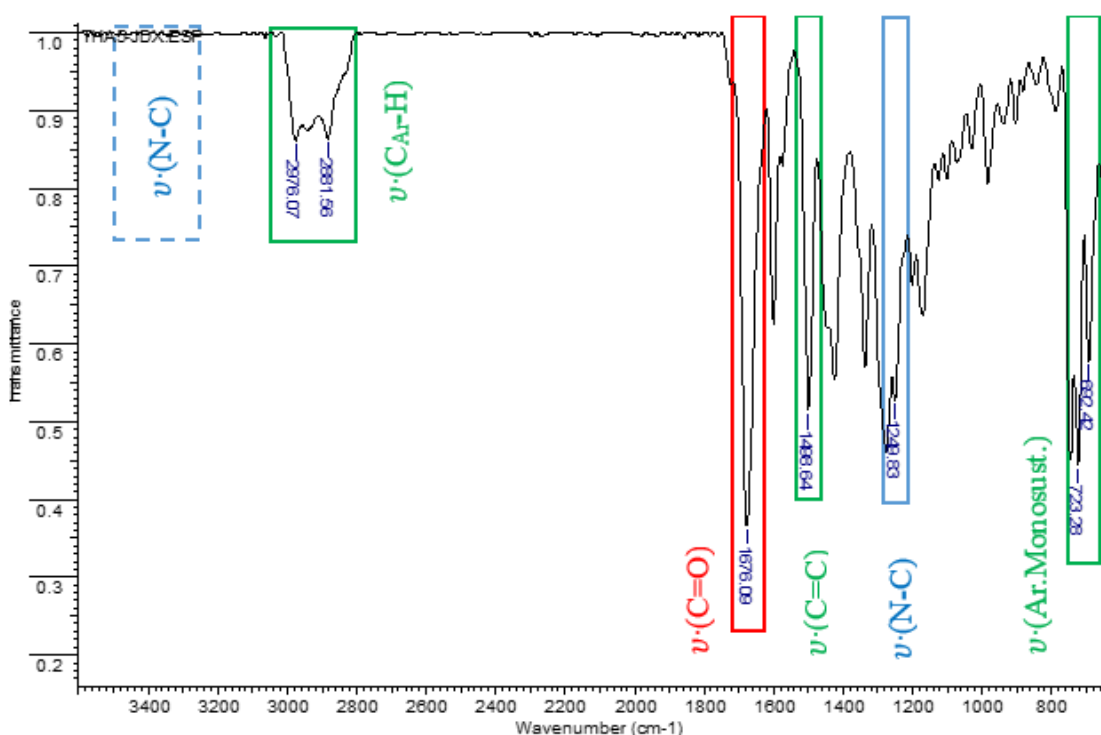


Tabla 23. Bandas de absorción características [cm^{-1}] de las *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5a-d**.

Comp.	ν ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$)	ν ($\text{C}=\text{O}$)	ν ($\text{C}=\text{C}$)	ν ($\text{N}-\text{C}$)	ν (Ar.Monosust.)
5a	2976, 2881	1676	1498	1249	723, 692
5b	2962, 2893	1679	1496	1253	731, 694
5c	2978, 2881	1670	1512	1249	725, 692
5d	2978, 2887	1674	1500	1245	732, 696

Con el objetivo claro de acercarnos cada vez más y de manera inequívoca a la estructura molecular del compuesto tetrahydroquinolínico obtenido, fue empleada la técnica analítica de espectrometría de masas, con ionización por nebulización por electrospray (ESI-MS) en modo positivo. En dichos espectros fueron identificados cuatro señales propias de aductos moleculares de la tetrahydroquinolina. En la **Figura 41** se muestra el respectivo fragmentograma que contiene, en orden ascendente, señales destacadas como la del aducto Φ $[M-C_4H_6NO]^+$ a los 222.2 $[m/z]$, la cual es consecuente con una pérdida de 84 $[uma]$ correspondiente a la pérdida del fragmento de la 2-pirrolidona. Otra señal clave y que corresponde al ión molecular más un protón $[M+H]^+$ con masa nominal de 307.2 $[m/z]$. Además, del aducto entre el ion molecular y un átomo de sodio $[M+Na]^+$, también se observó una señal que correspondía al aducto $[2M+Na]^+$, la primera con masa nominal igual al ion molecular más un átomo de sodio (329.1 $[m/z]$), y la segunda, con masa nominal igual a dos veces el ion molecular más un átomo de sodio (635.1 $[m/z]$). Los datos espectrométricos más relevantes de la serie de *N*-bencil tetrahydroquinolinas sustituidas **5a-d** se resumen en la **Tabla 24**.

Figura 41. Espectro de masas de la *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

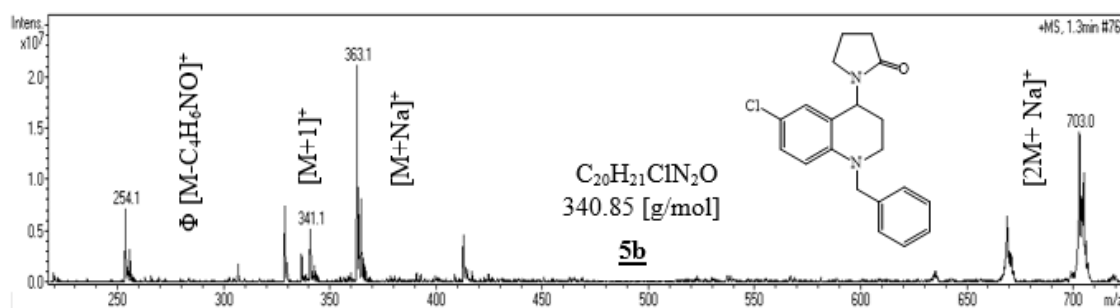


Tabla 24. Iones y fragmentos más relevantes de las *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5a-d**.

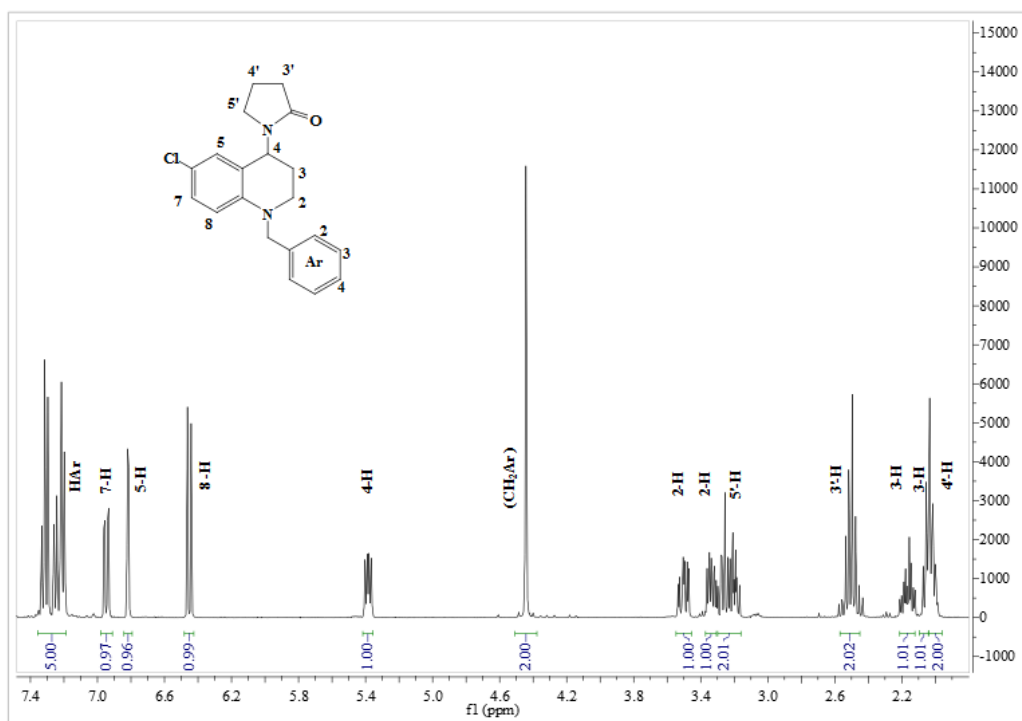
Comp.	Φ [M-C ₄ H ₆ NO] ⁺	[M+1] ⁺	[M+Na] ⁺	[2M+Na] ⁺
5a	222.2	307.2	329.1	635.1
5b	256.1	341.1	363.1	703.0
5c	236.2	321.1	343.1	663.1
5d	252.2	337.1	359.1	695.1

Continuando con la caracterización, se hizo uso de la espectroscopia de ¹H-RMN para corroborar el entorno protónico de cada carbono en la estructura heterocíclica. A diferencia de lo que ocurría con la duplicación de todas las señales de los espectros de RMN de los compuestos **4a-p**, la subfamilia **5a-d** mostró un comportamiento espectral normal en donde no se diferencia ningún tipo de conformeros.

En la **Figura 42** se muestra el espectro de ¹H-RMN de la *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**, en esta oportunidad se hace posible identificar la multiplicidad de algunas señales y sus respectivas constantes de acoplamiento, lo cual resultó algo complejas en el caso de los derivados tetrahydroquinolínicos **4a-p**. Por ejemplo, se identifica a campo bajo un primer multiplete, el cual se asocia con los cinco (5) protones aromáticos del grupo bencilo (demarcados por la etiqueta HAr) y ubicados en el intervalo 7.35-7.19 [ppm]. La siguiente señal en el espectro corresponde a la señal propia del protón 7-H (6.95 [ppm]), seguida por las señales generadas por los protones 5-H (6.82 [ppm]) y 8-H (6.45 [ppm]), estos tres protones últimos, presentes en el sistema tetrahydroquinolínico.

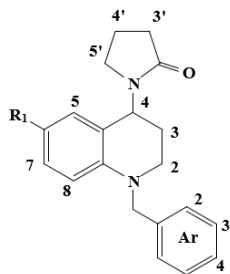
Finalmente, a campo alto se observa que los multipletes asociados a los protones 2-H y 3-H. En ambos casos se ven en el espectro como dos señales separadas, de hecho estos protones metilénicos son diastereotópicos y por tanto los protones geminales acoplan entre ellos. Los protones 2-H producen dos multipletes, uno alrededor de 3.50 [ppm] ($J=12.2, 9.9$ y 3.5 [Hz]) y el segundo a 3.33 [ppm] ($J=12.0, 5.7$ y 4.1 [Hz]), respectivamente. Los protones metilénicos 3-H producen dos multipletes, uno sin multiplicidad aparente en el intervalo de 2.09-2.04 [ppm] y el otro con multiplicidad de “dtd”, al alrededor de 2.17 [ppm] y constantes de acoplamiento de 13.2, 9.5 y 3.9 [Hz].

Figura 42. Espectro de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.



En la **tabla 25** se muestra con mayor detalle los desplazamientos y la multiplicidad de las señales más representativas, del espectro monodimensional $^1\text{H-RMN}$ para la serie de *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **5a-d**.

Tabla 25. Señales de $^1\text{H-RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) de la serie las *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5a-d**.

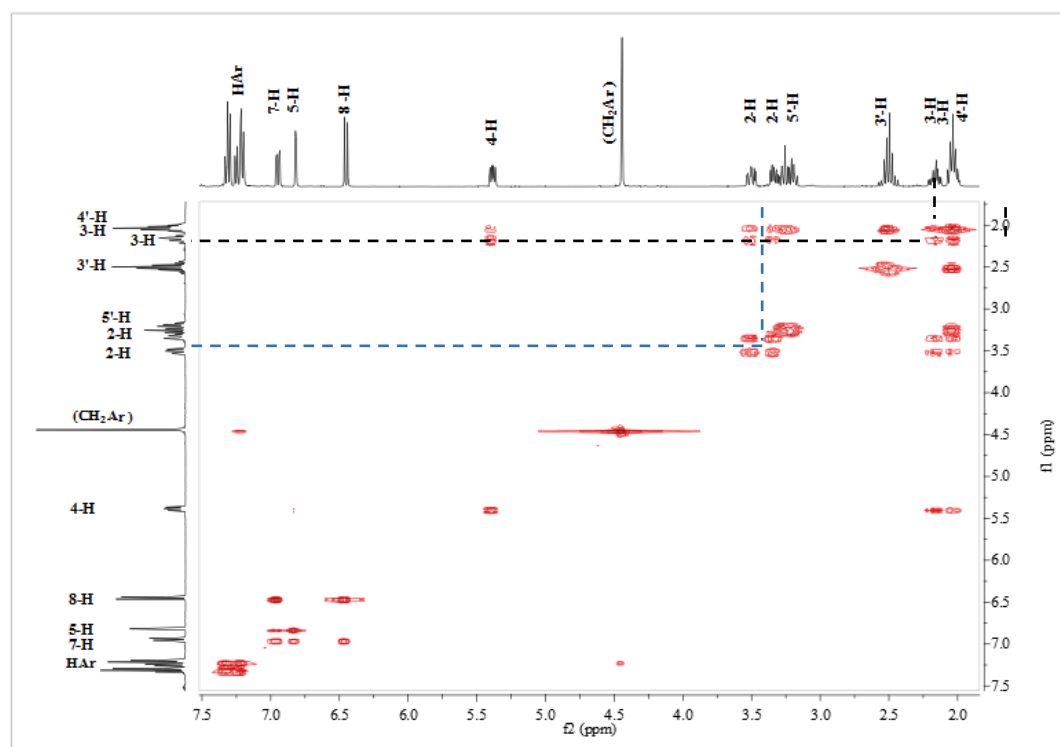


Comp. 5	a	b	c	d
R₁	H	Cl	CH ₃	OCH ₃

Señales de $^1\text{H-RMN}$ (Desplazamiento químico δ [ppm] y multiplicidad J [Hz])																
Comp.	Protones del núcleo tetrahidroquinolínico										Protones pirrolidínicos			Otros protones	Protones en R ₁ (5c y 5d)	
	Protones aromáticos					Protones piperidínicos					5'-H	3'-H	4'-H	CH ₂ Ar	6-CH ₃	6-OCH ₃
	HAr	7-H	5-H	8-H	6-H	4-H	2-Ha	2-Hb	3-Ha	3-Hb						
5a	7.36-7.22 (m)	7.07-7.01 (m)	6.91-6.86 (m)	6.66-6.55 (m)		5.42 (dd) $J=9.2, 5.3$	3.49 (ddd) $J=12.5, 8.1, 3.3$	3.34 (ddd) $J=11.9, 6.2, 4.0$	2.24-2.14 (m)	2.09-2.04 (m)	3.30-3.16 (m)	2.53-2.48 (m)	2.04-1.95 (m)	4.54-4.41 (m)	---	---
5b	7.35-7.19 (m)	6.95 (d) $J=8.8$	6.82 (d) $J=8.6$	6.45 (d) $J=8.9$	---	5.38 (dd) $J=9.6, 5.3$	3.50 (ddd) $J=12.2, 9.9, 3.5$	3.33 (ddd) $J=12.0, 5.7, 4.1$	2.17 (ddd) $J=13.2, 9.5, 3.9$	2.09-2.04 (m)	3.30-3.16 (m)	2.58-2.43 (m)	2.04-1.98 (m)	4.54-4.41 (m)	---	---
5c	7.34-7.21 (m)	6.85 (d) $J=8.3$	6.69 (d) $J=8.5$	6.50 (d) $J=8.4$	---	5.40 (dd) $J=8.8, 5.5$	3.44 (ddd) $J=12.5, 9.3, 3.5$	3.34-3.28 (m)	2.18-2.12 (m)	2.08-2.03 (m)	3.28-3.16 (m)	2.55-2.45 (m)	2.03-1.96 (m)	4.51-4.37 (m)	2.19 (s)	---
5d	7.34-7.19 (m)	6.72-6.61 (m)	6.54 (d) $J=8.7$	6.49 (d) $J=2.4$	---	5.40 (dd) $J=9.2, 5.7$	3.40 (ddd) $J=12.9, 9.8, 3.4$	3.31-3.26 (m)	2.20-2.11 (m)	2.08-2.02 (m)	3.26-3.14 (m)	2.52-2.44 (m)	2.02-1.94 (m)	4.46-4.33 (m)	---	3.68 (s)

Con el objeto de asignar con certeza los protones, se hace necesario el análisis de experimentos bidimensionales. En la **figura 43**, el espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**, en donde se aprecian correlaciones importantes como las de los protones 2-H y 3-H, que permiten corroborar su correcta asignación, así pues, con líneas punteadas azules se muestran los cuatro *cross peaks* de los dos multipletes de 2-H y con líneas punteadas negras los de 3-H, a campo bajo se observan correlaciones entre protones vecinos como es el caso de 5-H, 7-H y 8-H presentes en el anillo aromático del núcleo tetrahydroquinolínico.

Figura 43 Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.



Siguiendo con el análisis de los resultados arrojados por RMN se muestra en la **Figura 44** los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 para **5b**, en los que es posible diferenciar los carbonos metílicos y metínicos de los metilénicos y cuaternarios respectivamente.

En la parte superior de la figura, en el espectro ^{13}C -RMN, se observan las señales producidas por los carbonos cuaternarios como C-6, C-8a, C-4a, CAr-1, y C-2', los cuales desaparecen de la parte inferior del espectro DEPT-135 (para resaltar estos carbonos se emplean etiquetas rojas). También se distinguen carbonos secundarios como C-2, C-3, C-3', C-4', C-5' y CH₂Ar en el espectro ^{13}C -RMN, estos carbonos pasas a fase negativa en el espectro DEPT-135 (para este tipo de carbonos se empleó una etiqueta azul). Existen regiones de espectro que se quedan sin modificar (etiqueta negra) en ambos espectros y corresponden a los carbonos primarios (CH₃) y terciarios (CH); los desplazamientos detallados de las señales más representativas para la serie de las *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5a-d** se resumen en la **Tabla 26**.

Figura 44. Espectros ^{13}C -RMN y DEPT-135 de la *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5b**.

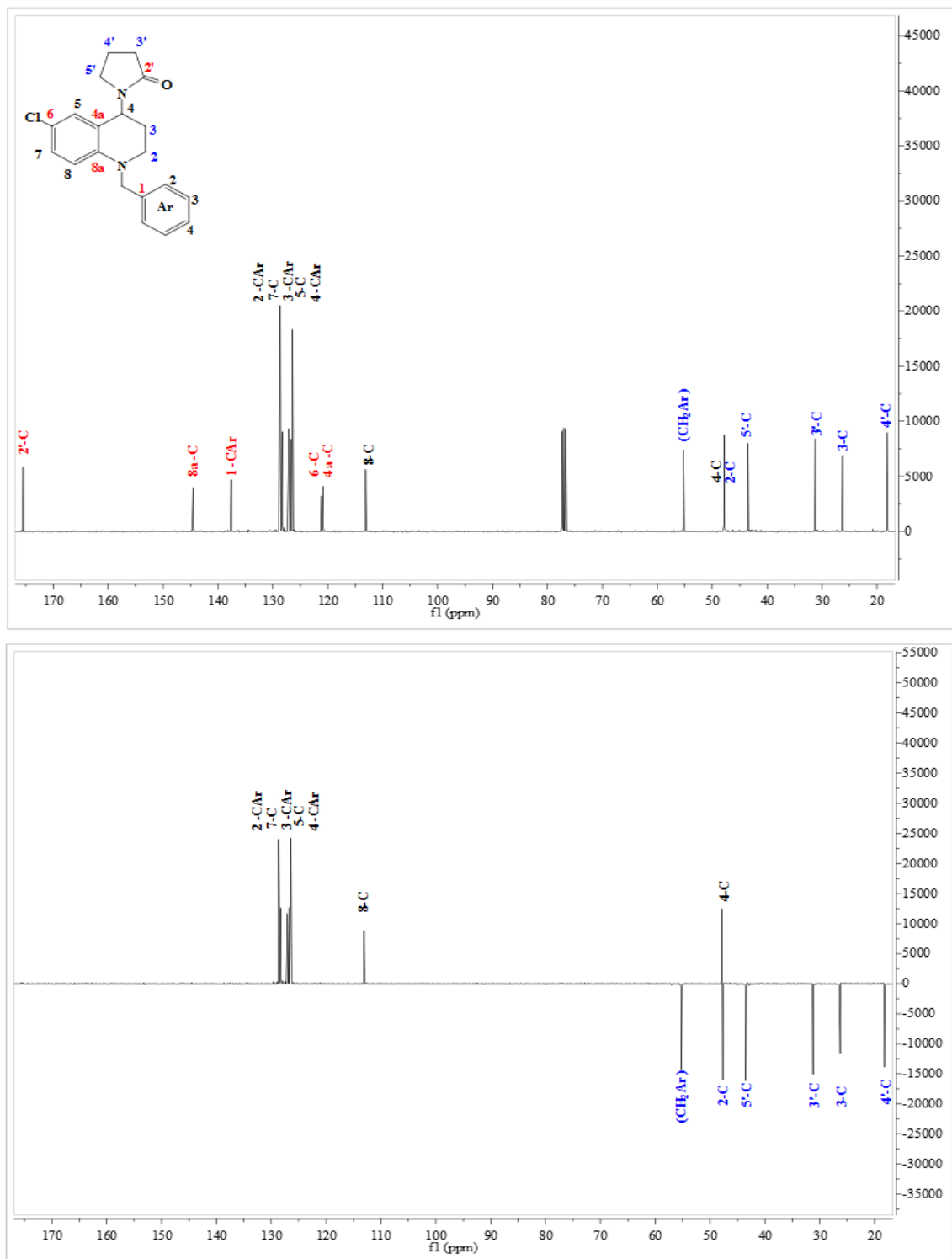
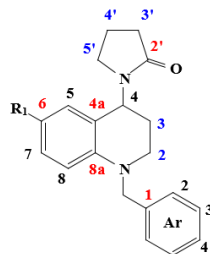


Tabla 26. Señales de ^{13}C -RMN (100 MHz, CDCl_3) de la serie de las *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5a-d**.

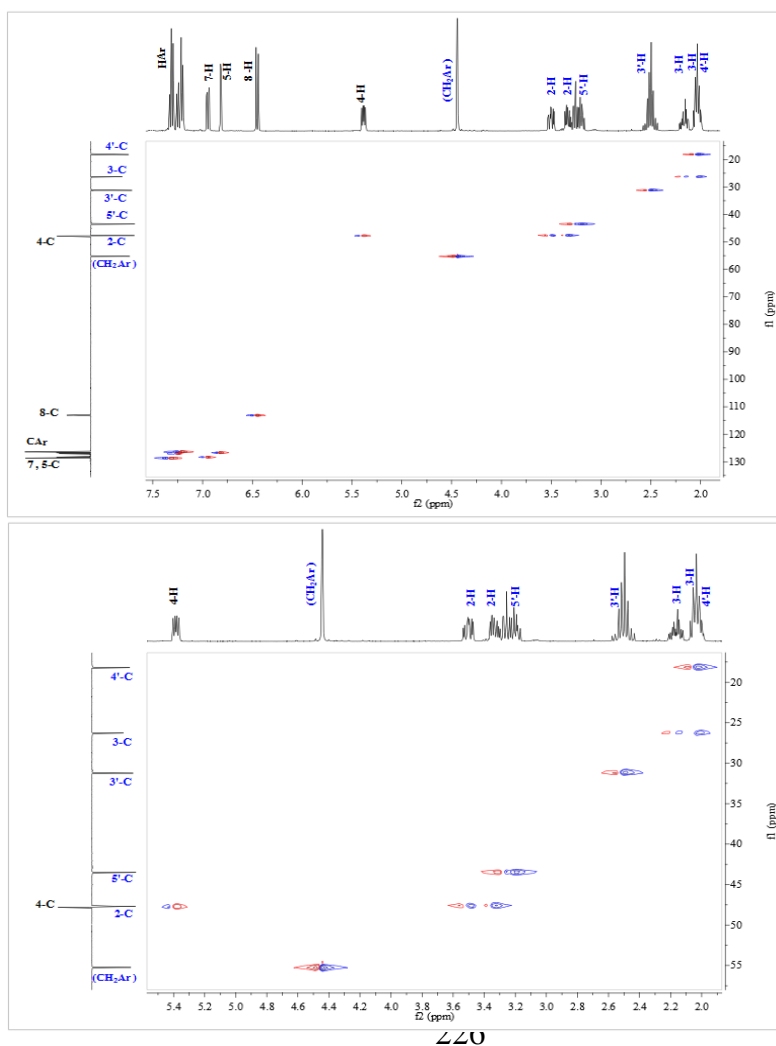


Comp. 5	a	b	c	d
R ₁	H	Cl	CH ₃	OCH ₃

Señales de ^{13}C -RMN (Desplazamiento químico δ [ppm])																				
Comp.	Carbonos aromáticos										Carbonos piperidínicos			Carbonos pirrolidínicos				Otros	Carbonos en R ₁ (5c y 5d)	
	8a-C	1-CAr	2-CAr	7-C	3-CAr	5-C	4-CAr	4a-C	6-C	8-C	4-C	2-C	3-C	2'-C	5'-C	3'-C	4'-C	CH ₂ Ar	6-CH ₃	6-OCH ₃
5a	146.21	138.31	128.75	128.19	127.63	127.10	126.72	119.31	116.56	112.07	48.29	47.83	26.80	175.60	43.96	31.74	18.39	55.53	---	---
5b	144.70	131.70	128.65	128.32	127.07	126.76	126.44	121.05	121.25	113.13	47.82	47.57	26.20	175.56	43.51	31.38	18.28	55.23	---	---
5c	144.01	138.31	129.10	128.52	128.05	126.84	126.62	119.41	118.32	112.33	48.29	47.33	26.79	175.41	44.03	31.47	18.27	55.59	20.13	---
5d	146.16	138.20	128.71	114.41	127.67	114.19	127.01	121.70	151.14	113.51	48.24	47.78	26.75	175.80	43.91	31.69	18.34	56.34	---	55.88

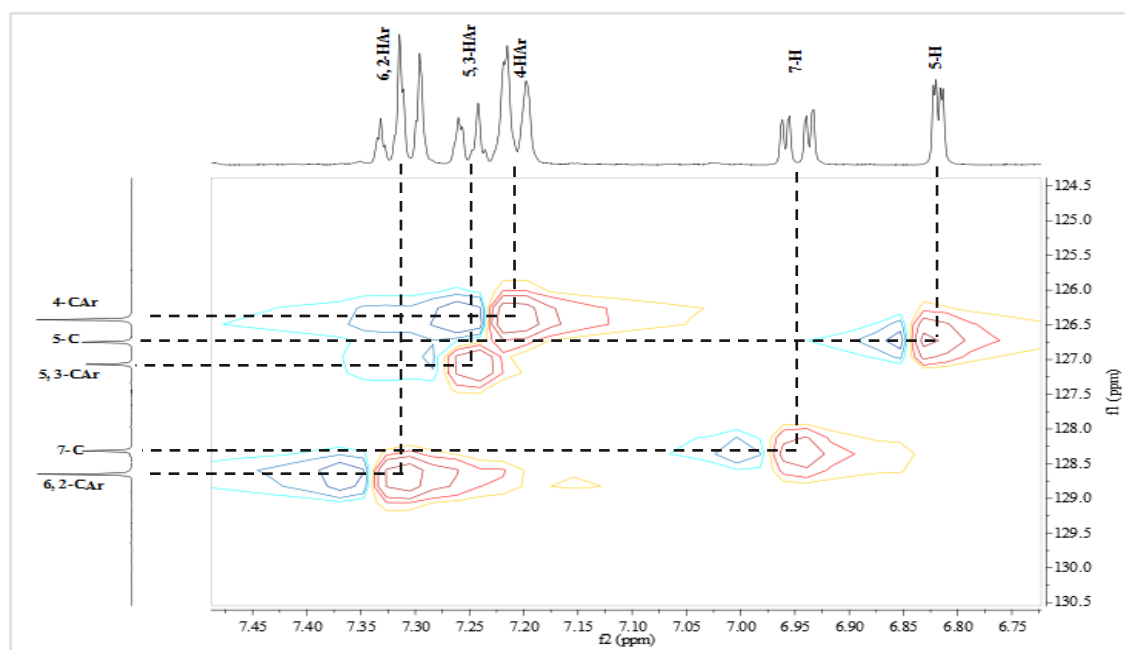
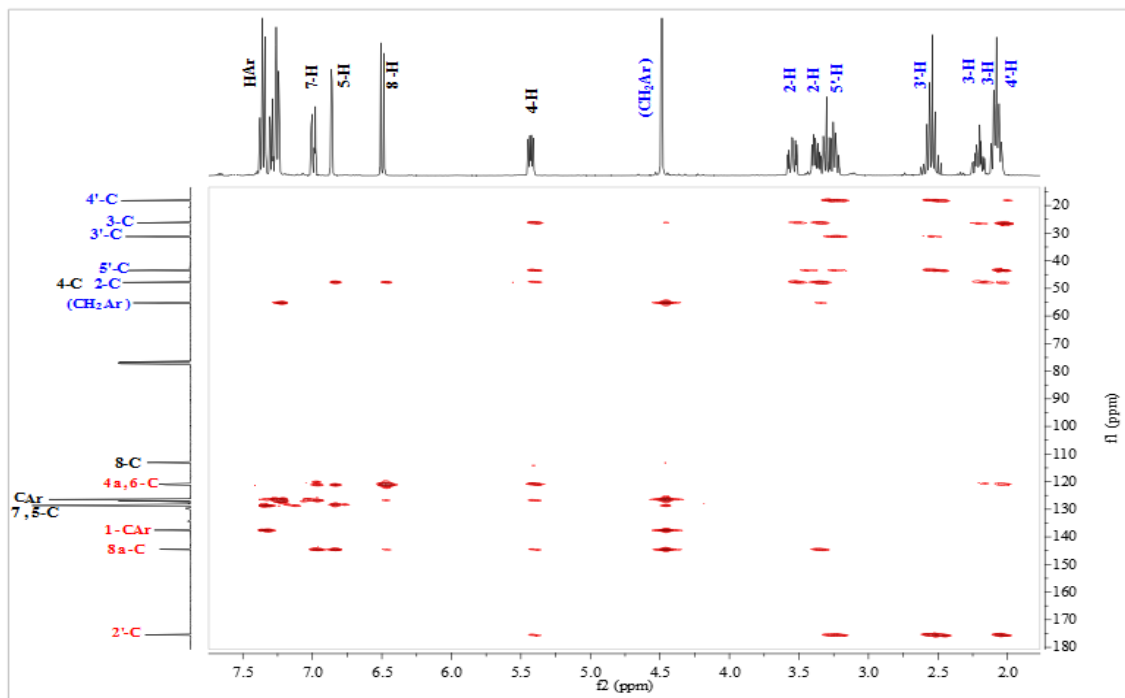
La caracterización de los compuestos **5a-d** continúa con el espectro bidimensional de correlación heteronuclear HSQC del derivado **5b** (Figura 45), en donde se corrobora la correcta asignación de las señales; de igual manera que en los espectros anteriores, las etiquetas de color azul denotan carbonos secundarios y protones metilénicos, mientras que las etiquetas negras corresponden a carbonos primarios y terciarios y a protones metínicos y metílicos, respectivamente, no hay presencia de etiquetas rojas referentes a carbonos cuaternarios.

Figura 45 Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la *N*-(1-bencil)-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **5d**.



La caracterización de la quinta subfamilia **5a-d** finaliza con el análisis del espectro HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) de **5b** (**Figura 46**) y permitió verificar la correcta asignación de todas las señales en la región aromática; anteriormente se designaba dicho multiplete como HAr y CAr sin entrar en detalle, debido al solapamiento entre isómeros presente en los compuestos **4a-p**. Ya que en este espectro no se duplican las señales se logró esclarecer, con ayuda de líneas punteadas negras, los *cross peaks* entre los protones 2H-6H, 3H-5H y 4-HAr con sus respectivos carbonos, dicho evento permitió identificar la posición de C-7 y C-5, presentes en el anillo aromático del núcleo tetrahydroquinolínico.

Figura 46. Espectro de correlación heteronuclear HMBC de las *N*-(1-bencil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il))-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **5b**.



7.6 ENSAYOS DE ACTIVIDAD BIOLÓGICA

Dos de las líneas de investigación con enfoques interdisciplinarios declaradas por el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal CODEIM, son el diseño y síntesis de nuevos compuestos con actividad inhibitoria frente a enzimas del sistema colinérgico, como es el caso de la enzima acetilcolinesterasa (AChE), además del desarrollo de compuestos capaces de afectar el normal desarrollo larvario y adulto de vectores de enfermedades tropicales, como es el caso del mosquito *Aedes aegypti*. Una muestra de este esfuerzo se presenta en este Trabajo de Grado, en donde a través del diseño y síntesis de nuevos sistemas moleculares y la aplicación de protocolos sencillos de evaluación, se pretende encontrar nuevas opciones para el control indirecto de las enfermedades como el dengue, la fiebre amarilla, y las recientemente populares chikungunya y zika. De hecho, el control del vector sigue siendo la mejor estrategia para prevenir y manejar estos padecimientos, debido a que a la fecha no existen vacunas ni medicamentos contra ninguna de las enfermedades transmitidas por el vector *Aedes aegypti*.⁸⁴

7.6.1. Ensayos de la actividad larvicida de las *N*-arilmetil tetrahydroquinolinas 4a-p

Una vez sintetizadas e inequívocamente caracterizadas cada una de las *N*-arilmetil tetrahydroquinolinas propuestas en este Trabajo de Grado, se procedió a preparar cantidades representativas de cada uno de los compuestos para realizar los ensayos larvicidas y de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa (AChE).

7.6.2 Establecimiento y mantenimiento de la colonia de mosquitos del género *Aedes aegypti*

El protocolo empleado para el establecimiento y el mantenimiento de la colonia de mosquitos *Aedes* fue desarrollado en el Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales CINTROP, bajo la tutoría del profesor Jonny E. Duque de la Facultad de Salud de la UIS. El material para iniciar la colonia, como huevos sin eclosionar y la identificación de la especie de los hematófagos empleados, fueron dispuestos por el grupo que lidera el Dr. Duque. Todos los bioensayos fueron realizados siguiendo los protocolos estándares aprobados por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹⁰¹

Condiciones experimentales

La colonia de *A. aegypti* empleada para la evaluación de los análogos se mantuvo permanentemente en un insectario sin climatizar, debido a las condiciones favorables de humedad ($80 \pm 5\%$) y temperatura que presenta la ciudad de Bucaramanga, la cual a su vez favorecen la proliferación del mosquito. En el proceso de cría fueron empleados técnicas que corresponden con aspectos de la biología de este insecto en su medio natural.¹⁰² (**Figura 47**).

Figura 47. Establecimiento y mantenimiento de una colonia de mosquitos *Aedes aegypti*.



a) Adultos: Los adultos fueron alimentados con una solución de miel del 10 al 20% en un recipiente de vidrio de 100 mL de capacidad donde se introdujo una pieza de papel filtro por el que la solución ascendía por capilaridad quedando a disposición de los mosquitos en toda su superficie. Las hembras de esta especie, que necesitaban obtener sangre para la producción de huevos, mostraron una periodicidad bimodal con un pico en la mañana temprano y otro al atardecer.

b) Huevos: Para recoger los huevos, producto de la puesta de las hembras grávidas, se usaron recipientes plásticos de 100 mL cubiertos internamente con papel filtro y agua Brisa® comercial. Se añadieron porciones pequeñas de alimento Nutrafin Basix® comercial, para estimular la ovoposición de las hembras en estos recipientes y se mantuvieron los dispositivos en la jaula por espacio de una semana para permitir el proceso de maduración de los embriones.

c) Larvas: En el laboratorio, las larvas se mantuvieron en contenedores plásticos de 40 cm de largo, 20 cm de ancho y 6 cm de alto y se alimentaron con Nutrafin Basix® cada 6 días. Cuando las larvas alcanzaron un estadio pupal (de seis a ocho días contados desde que emergía la larva instar I hasta que mudaba a pupa) se colocaban en un recipiente con agua en el insectario hasta que alcanzaban su desarrollo como mosquito.

d) Pupas: El período pupal no requirió alimentación y la duración de su desarrollo estuvo relacionada con la temperatura del medio, además de la densidad de individuos en el recipiente contenedor.

7.6.3 Ensayo de actividad insecticida sobre larvas del mosquito *Aedes aegypti*.

✓ Dosis exploratorias

A partir de una solución matriz del producto a evaluar disuelto en dimetilsulfóxido (DMSO) $\leq 1\%$, se tomaron concentraciones de 50, 120 y 250 mg/L para evaluar la actividad insecticida sobre larvas entre tercer (III) y cuarto (IV) *instar*. Para el ensayo biológico se realizaron cuatro (4) réplicas y un control para cada concentración a evaluar.

Para las dosis exploratorias, tal como se presenta en la **Figura 48**, se utilizaron diez (10) larvas por cada réplica y (10) larvas para el control, éstas se depositaron en recipientes plásticos con 50 mL de agua y en otro recipiente plástico se disolvió cada

compuesto en 50 mL de agua y DMSO (hasta el 1%). Luego se agregó el contenido del vaso N°1 (larvas) al vaso N°2 (compuesto a ensayar). De esta manera, se obtiene un volumen final de 100 mL para cada ensayo, el blanco del experimento fue agua más DMSO y (10) larvas. Para obtener los resultados fue realizado un seguimiento de la mortalidad de las larvas a las 24 y 48 horas, después del inicio del experimento. Los resultados obtenidos de la actividad larvicida se encuentran resumidos en la **Tabla 27**.

Figura 48. Preparación de las réplicas para el ensayo *in vivo* de larvas de *Aedes aegypti*.



Tabla 27. Actividad larvica preliminar de las *N*-arilmetil tetrahydroquinolinas **4a-p**.

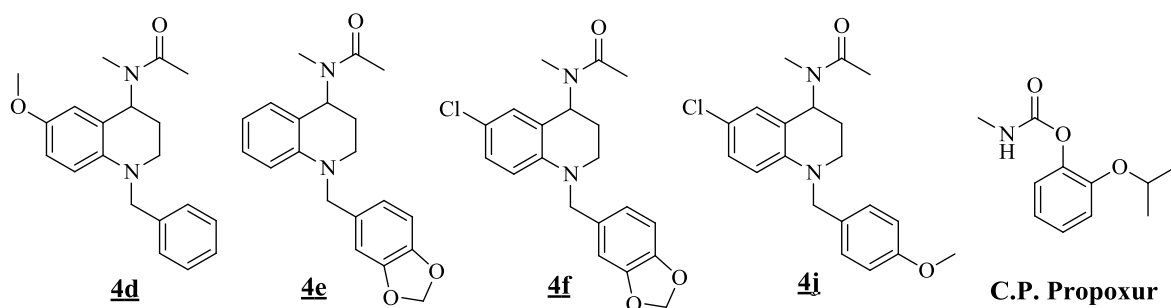
Comp.	Concentración (µg/mL, ppm) y tasas de mortalidad de las larvas													
	24 horas						48 horas						Control	
	50ppm		120ppm		250ppm		50ppm		120ppm		250ppm			
	V*	M*	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M	V	M
4a	40	0	37	3	14	26	40	0	36	4	6	34	40	0
4b	18	22	8	32	3	37	16	24	4	36	0	40	40	0
4c	25	15	2	38	0	40	24	16	0	40	0	40	40	0
4d	11	29	2	38	1	39	7	33	1	39	0	40	40	0
4e	7	33	5	35	2	38	1	39	0	40	0	40	40	0
4f	0	40	0	40	0	40	0	40	0	40	0	40	40	0
4g	36	4	1	39	0	40	29	11	0	40	0	40	40	0
4h	38	2	7	33	1	39	35	5	3	37	0	40	40	0
4i	39	1	36	4	7	33	37	3	31	9	1	39	40	0
4j	26	14	16	24	2	38	11	29	4	36	0	40	40	0
4k	29	11	17	23	1	39	27	13	11	29	0	40	40	0
4l	29	11	9	31	1	39	26	14	4	36	0	40	40	0
4m	40	0	38	2	34	6	40	0	36	4	29	11	40	0
4n	40	0	37	3	31	9	40	0	31	9	13	27	40	0
4o	40	0	34	6	31	9	40	0	13	27	5	35	40	0
4p	40	0	39	1	37	3	40	0	37	3	35	5	40	0

V* = Larvas vivas, M* = Larvas muertas.

✓ Concentraciones múltiples

Este ensayo se realizó empleando los compuestos **4d**, **4e**, **4f** y **4j**, los cuales presentaron las mayores tasas de mortalidad cuando fueron evaluadas las dosis exploratorias. Para cada concentración evaluada fueron utilizadas diez (10) larvas por experimento, tanto en las réplicas como en el control. Además se conservó los volúmenes finales y tiempos de exposición empleados en las dosis exploratorias. Para la determinación de las concentraciones letales (CL) fue empleado el software Probit, el cual tiene en cuenta el número de larvas afectadas por producto empleado durante los dos tiempos de evaluación indicados previamente (**Tabla 28**).

Tabla 28. Resultados del análisis bajo modelo Probit de los análogos **4d**, **4e**, **4f** y **4j**.



Comp.	Concentración Letal frente a las larvas de <i>Aedes aegypti</i>					
	24 horas			48 horas		
	LC ₅₀ [µg/mL]	LC ₉₅ [µg/mL]	X ²	LC ₅₀ [µg/mL]	LC ₉₅ [µg/mL]	X ²
<u>4d</u>	42.39 (38.46- 46.64)	141.02 (116.29- 183.51)	1.01	31.14 (22.88- 34.69)	132.09 (108.47- 169.83)	0.60
<u>4e</u>	21.21 (18.13- 23.97)	67.86 (57.64- 85.42)	0.54	13.80 (12.14- 15.49)	45.86 (38.76- 57.01)	1.03
<u>4f</u>	88.49 (80.40- 100.58)	301.24 (213.60- 585.55)	1.08	65.94 (61.00- 71.17)	182.31 (152.79- 235.29)	0.78
<u>4j</u>	65.54 (62.33- 68.72)	121.85 (111.04- 138.14)	0.94	58.23 (55.07- 61.17)	107.04 (98.48- 119.66)	1.07
Propoxur	0.34 (0.26- 0.46)	2.84 (1.54- 9.55)	0.40	0.25 (0.18- 0.31)	1.82 (1.07- 5.09)	0.96

La letalidad larval debida a la acción de los compuestos evaluados se observó después de las cuatro (4) horas de la aplicación de los compuestos, sobre los recipientes que contenían las larvas del bioensayo. Durante este tiempo en algunas de las larvas se observaron modificaciones morfológicas importantes, como engrosamiento, reducción de tamaño y oscurecimiento, dichas malformaciones resultaron en la muerte de las larvas afectadas.

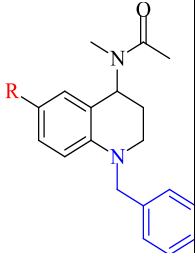
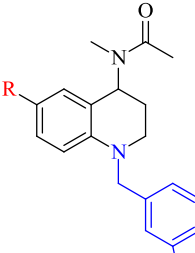
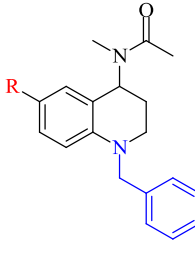
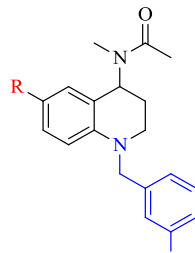
Para los cálculos estadísticos se realizaron tres (3) réplicas del ensayo con sus respectivos controles en días diferentes. Se emplearon larvas entre III y IV *instar*, individuos de la colonia Rockefeller sincronizada.

Análisis de la relación Estructura-Actividad (SAR) de los compuestos evaluados en la actividad larvicida

Para facilitar el respectivo análisis de los resultados obtenidos y poder establecer una correlación entre la estructura (efecto de los sustituyentes) y la actividad larvicida evaluada en *A. aegypti*, los compuestos ensayados fueron clasificados en cuatro (4) diferentes series o familias, de acuerdo con algunas similitudes estructurales. En primer lugar se introdujeron los grupos sustituyentes metóxilo (OCH₃), metilendioxilo (3,4-OCH₂O-) y dimetóxilo (3,4-OCH₃) al grupo bencilo, que se encuentra unido al átomo de nitrógeno del anillo tetrahydroquinolínico. Además, para cada serie fueron empleados varios sustituyentes sobre el carbono C-6 del anillo tetrahydroquinolínico, teniendo en cuenta que hubiese por lo menos un representante de grupos aceptores y otro de grupos donadores de densidad electrónica.

Las series de compuestos evaluados fueron clasificadas como se describe a continuación: Serie #1 - compuestos *N*-bencil 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4a-d**; Serie #2 - compuestos *N*-(3,4-metilendioxibencil) 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4e-h**; Serie #3 - compuestos *N*-(4-metoxibencil) 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4i-l** y por último la serie #4 - compuestos *N*-(3,4-dimetoxibencil) 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **4m-p** (Tabla 29).

Tabla 29. *N*-arilmetil tetrahidroquinolinas **4a-p** clasificadas por series o familias.

Sustituyente	Compuestos ensayados frente a larvas del hematófago <i>A. aegypti</i> .			
	<u>4a-d</u>	<u>4e-h</u>	<u>4i-l</u>	<u>4m-p</u>
	Serie #1	Serie #2	Serie #3	Serie #4
R = H, Cl, CH ₃ , OCH ₃				

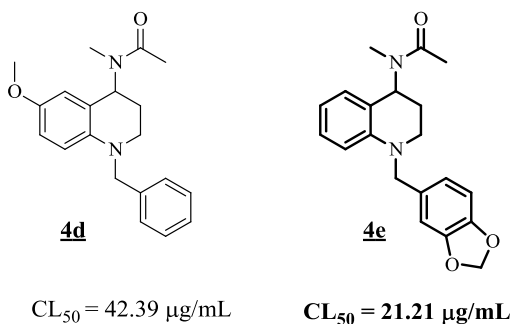
De acuerdo con los resultados obtenidos luego de la evaluación de dosis exploratorias para la actividad larvicida de los compuestos **4a-p** (Tabla 27), a primera vista se puede corroborar que los compuestos evaluados de las series #1, #2 y #3 presentan alguna actividad larvicida *in vivo*, mientras que los compuestos de la serie #4 resultaron ser, de manera sorpresiva, inactivos contra larvas de *Aedes aegypti*. Dentro de las series #1, #2 y #3, la serie de compuestos tetrahidroquinolínicos que presentó la mayor actividad larvicida fue la serie #2. Cabe anotar que los compuestos que hacen parte de dicha serie presentan el grupo sustituyente metilendioxi (-OCH₂O-) en el grupo bencilo unido al átomo de nitrógeno tetrahidroquinolínico. Por lo tanto, se puede afirmar que dicho grupo le confiere a todos los compuestos de la serie un importante efecto sobre la actividad

larvicida frente *Aedes*, en comparación con los compuestos de la serie #1, los cuales no tienen sustituyente en el fragmento bencilo.

A pesar de que en este Trabajo de Grado no se planteó introducir una variedad considerable de grupos sustituyentes sobre el carbono C-6 del anillo heterocíclico, sí se tuvo en cuenta que los grupos introducidos conservaran diferencias en cuanto a la atracción y donación de densidad electrónica. En este sentido, de acuerdo con los resultados de dosis exploratorias obtenidos (**Tabla 27**) no es posible hacer una correlación entre la naturaleza del grupo sustituyente y la actividad larvicida, debido a que no hay una tendencia clara o diferencias significativas a lo largo de todos los experimentos. Pero, sí la discusión se centra sólo en los compuestos de la serie #2, se podría afirmar que la presencia de grupos electrodonadores netos, como los grupos sustituyentes $-\text{CH}_3$ y $-\text{OCH}_3$, tienden a disminuir la acción larvicida de los compuestos evaluados.

Los cuatro (4) compuestos con mejores perfiles bioactivos fueron seleccionados, teniendo en cuenta los resultados de actividad larvicida obtenidos en los bioensayos de las dosis exploratorias frente a los mosquitos *Aedes*. A los compuestos escogidos se les determinó la concentración letal ($\text{CL}_{50}/\text{CL}_{95}$) frente a las larvas *Aedes aegypti*. Los compuestos **4d**, **4e**, **4f**, **4j** y los resultados obtenidos de letalidad larval se encuentran resumidos en la **Tabla 28**. A partir de los resultados descritos en la dicha tabla, se puede afirmar que los dos compuestos evaluados que presentaron la mayor actividad larvicida frente al hematófago *Aedes*, fueron los compuestos **4d** y **4e**. Estos compuestos mostraron a las 24 horas de iniciado el bioensayo valores de concentración letal CL_{50} de 42.39 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (130.66 μM) y CL_{50} de 21.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (62.65 μM), respectivamente (**Figura 49**).

Figura 49. *N*-arilmetil tetrahidroquinolinas con mejores perfiles larvicidas frente *Aedes*.



Los resultados de concentraciones letales medias (CL_{50}) encontradas para varios de los compuestos evaluados y en particular el valor de concentración letal obtenido para el derivado tetrahidroquinolínico **4e** ($CL_{50} = 21.21 \mu\text{g/mL}$; $62.68 \mu\text{M}$), permiten proponer estos sistemas como armas moleculares capaces de afectar el normal desarrollo de las larvas en estudio. En el caso particular del compuesto **4e**, se puede decir que los resultados observados lo perfilan como un compuesto líder en la búsqueda de nuevos agentes insecticidas con actividad frente a larvas de *Aedes aegypti*, mucho más seguros y confiables que los insecticidas convencionales, como es el caso del compuesto de referencia carbamato Propoxur, globalmente comercializado como Baygon®.

7.6.4. Inhibición *in vitro* de la enzima AChE comercial (*Electrophorus electricus*)

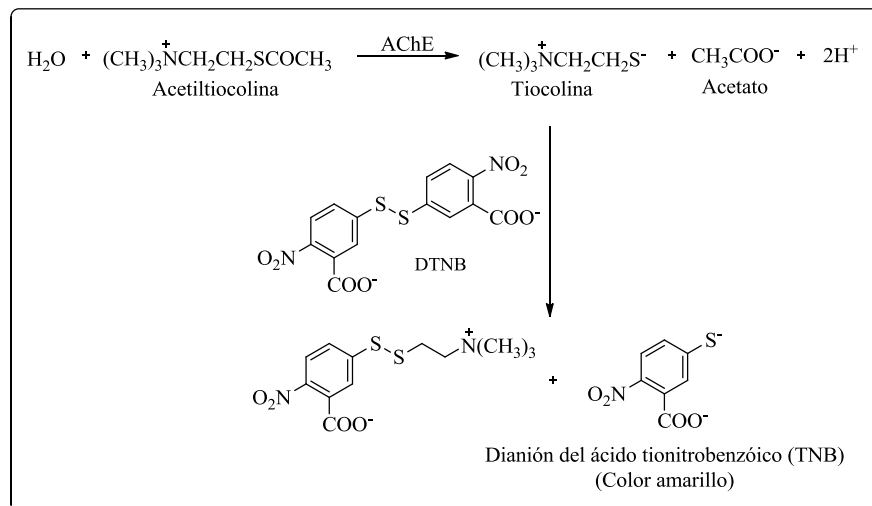
A pesar de que a la fecha no existe claridad sobre el posible mecanismo por el cual las larvas del mosquito *Aedes aegypti* perecen, ya son varias las investigaciones que han permitido identificar, de manera general, algunos de los principales

procesos a nivel molecular por medio de los cuales, se puede llegar a una explicación de la letalidad de algunas sustancias sobre estos culícidos. Uno de esos posibles mecanismos que explican la acción larvicida de algunos compuestos contra el vector *A. aegypti* y que además goza de mayor aceptación está asociada a la inhibición de la enzima AChE.⁹²

Con base en lo anterior y luego de observar un efecto letal considerable de algunos de los xenobióticos ensayados sobre larvas de *Aedes aegypti*, en esta investigación se llevó a cabo la evaluación de la inhibición de la enzima AChE, una enzima del sistema colinérgico mundialmente reconocida por ser *target* molecular en la lucha contra la enfermedad de Alzheimer.⁶⁹ Los protocolos de evaluación de la enzima AChE y otras enzimas involucradas en el desarrollo larval del mosquito *Aedes aegypti*, están siendo actualmente implementados en el Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales CINTROP.

El método más utilizado para la determinación de la actividad de la acetilcolinesterasa AChE, fue inicialmente reportado por Ellman y colaboradores (1961).¹⁰² En principio dicho método se basa en un ensayo colorimétrico, donde en lugar de utilizar acetilcolina se utiliza la acetiltiocolina como sustrato. El cambio se debe particularmente a que la acetilcolina no tiene las propiedades espectroscópicas necesarias para realizar el experimento (**Esquema 31**).

Esquema 31. Método de inhibición analítico de la enzima AChE reportado por Ellman.



El ensayo de inhibición de la enzima AChE se lleva a cabo por medio un método indirecto que aprovecha la formación del dianión del ácido tionitrobenzónico (TNB) que absorbe en el rango de luz visible. La formación de dicho dianión, se debe a que una vez la acetiltiocolina es hidrolizada por la enzima AChE se forma la tiocolina, esta reacciona inmediatamente después con el ácido 5,5'-ditiobis[2-nitrobenzónico] (DTNB) formando un enlace bisulfuro y liberando de este modo el respectivo dianión TNB, el cual presenta un color amarillo característico. La formación del TNB se monitorea, midiendo la absorción de la mezcla reaccionante a una longitud de onda de 405 nm. El ensayo actualmente empleado para medir la actividad inhibitoria de la enzima AChE en microplacas de 96 pozos, es una adaptación del método de Ellman y fue descrito por López y colaboradores.¹⁰²

Inhibición *in vitro* de la enzima AChE de las *N*-arilmetil tetrahydroquinolinas 4a-p

La actividad enzimática para los compuestos *N*-arilmetil tetrahydroquinolinas 4a-p, se determinó mediante la lectura espectrofotométrica a 405 nm de la mezcla: muestra (disoluciones seriadas en buffer PBS), enzima AChE (0.25 mM en buffer fosfato) y buffer PBS (8 mM K₂HPO₄, 2.3 mM NaH₂PO₄, 0.15 M NaCl, 0.05% Tween 20, pH 7.6). Las placas fueron incubadas por 30 minutos a temperatura ambiente y luego se añadió a cada pocillo una solución de sustrato (0.1 M Na₂HPO₄, 0.5 M ácido 5,5-ditiobis-[2-nitrobenzónico] (DTNB), 0.6 mM ioduro de acetilcolina (ACTI) en agua destilada, pH 7.5). Todos los ensayos fueron realizados por triplicado en disoluciones seriadas a partir de 100 µg/mL y como inhibidor de referencia fue empleado el insecticida Propoxur.

Para cada ensayo se emplearon cinco (5) diferentes concentraciones empleando microplacas de 96 pozos y distribuyendo cada compuesto y los respectivos controles tal como se indica en la **Figura 50**, cada color representa un compuesto diferente de modo que, si fuese el caso, se pudiera facilitar el cálculo del valor de la concentración inhibitoria media (IC₅₀). Los resultados expresados como concentración inhibitoria IC₅₀ (µg/mL; µM) junto con las estructuras moleculares de los compuestos evaluados, se resumen en la **Tabla 30**.

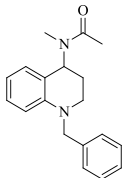
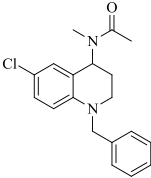
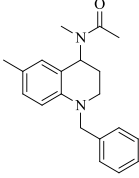
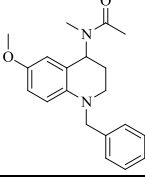
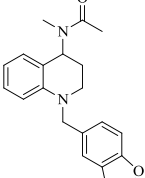
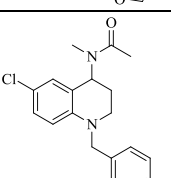
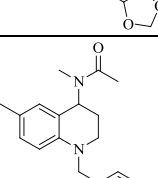
Figura 50. Esquema de la distribución de las concentraciones en la microplaca.

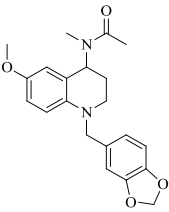
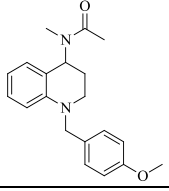
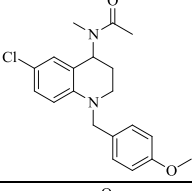
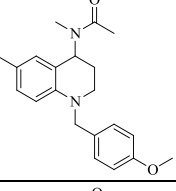
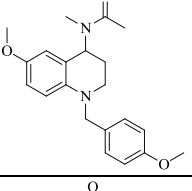
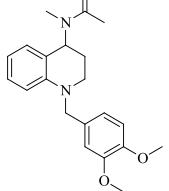
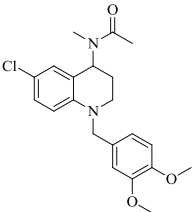
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5	Control de la reacción enzimática	Blanco de la reacción enzimática
B	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
C	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
D	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B		
E	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
F	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
G	C1	C2	C3	C4	C5	C1	C2	C3	C4	C5		
H	B	B	B	B	B	B	B	B	B	B		

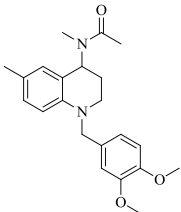
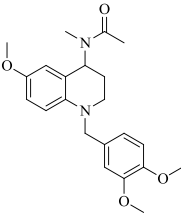
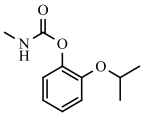
C1, C2, C3, C4, C5 = Concentraciones utilizadas; B= Blanco de las moléculas.

El ensayo de inhibición *in vitro* de la enzima AChE mostró que todos los compuestos evaluados fueron activos, al presentar algún grado de inhibición durante el experimento ($IC_{50} = 2.44 - 28.28 \mu\text{g/mL}$). De los dieciséis (16) compuestos evaluados, los cuatro (4) compuestos que mostraron una destacable inhibición de la enzima AChE fueron las *N*-arilmetil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **4a**, **4e**, **4i** y **4m**, con valores de IC_{50} de 2.44, 5.63, 6.97 y 4.73 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Tabla 30. Resultados de los ensayos de inhibición de la enzima AChE a los derivados **4a-p**.

Compuesto	Estructura	P.M. (g/mol)	IC ₅₀	
			µg/ml	µM
4a		294.39	2.44	8.31
4b		328.84	12.84	39.07
4c		308.42	8.57	27.81
4d		324.42	14.83	45.73
4e		338.4	5.63	16.63
4f		372.85	13.09	35.12
4g		352.43	11.98	34.00

<u>4h</u>		368.43	7.68	20.86
<u>4i</u>		324.42	6.97	19.67
<u>4j</u>		358.86	8.30	23.15
<u>4k</u>		338.44	14.76	43.63
<u>4l</u>		354.44	11.01	33.94
<u>4m</u>		354.44	4.73	13.35
<u>4n</u>		388.89	8.54	21.97

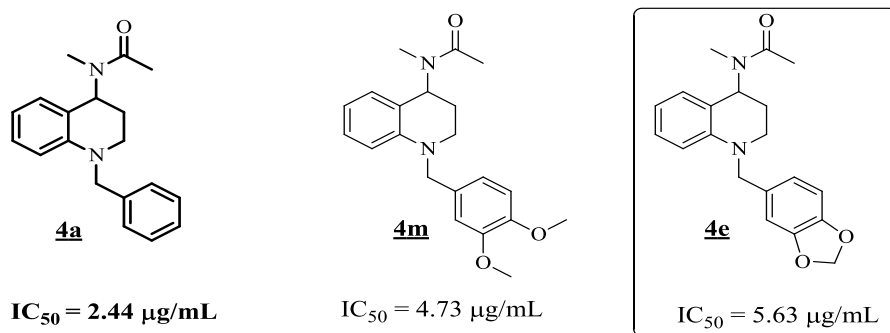
<u>4o</u>		368.47	28.28	76.77
<u>4p</u>		384.47	11.71	30.46
Propoxur		209.24	0.015	0.07

Análisis de la relación Estructura-Actividad (SAR) de los compuestos evaluados frente a la inhibición de la enzima AChE

A manera de establecer una correlación entre la estructura de los derivados *N*-arilmetil- 1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos ensayados y la actividad inhibitoria de la enzima acetilcolinesterasa, se siguió la misma clasificación por series o familias descrita en la **Tabla 30**. En esta oportunidad no existe una clara diferenciación entre las diferentes series evaluadas con respecto a la actividad de inhibición enzimática, ya que existen por cada serie un compuesto con actividad inhibitoria representativa. El hecho destacable aparece cuando se analizan los resultados de los cuatro (4) compuestos con mayor inhibición de la enzima AChE, las tetrahidroquinolinas **4a**, **4e**, **4i** y **4m**. Todos los compuestos anteriores guardan como similitud estructural el hecho de que no presentan un grupo sustituyente sobre el carbono C-6 del anillo tetrahidroquinolínico. Si se analizan los resultados de inhibición obtenidos para

todos los compuestos ensayados y se correlaciona con la naturaleza de los grupos sustituyentes, se puede afirmar que los grupos sustituyentes -Cl, -CH₃ y -OCH₃, tienden a disminuir la acción inhibitoria de la enzima AChE de los compuestos evaluados (**Figura 51**).

Figura 51. *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas con la mayor acción inhibitoria de la enzima AChE.



Los resultados de los bioensayos de inhibición *in vitro* de la enzima AChE, bajo las condiciones de laboratorio empleadas, demostraron que los dos compuestos con mayor actividad inhibitoria fueron los derivados **4a** ($IC_{50} = 2.44 \mu\text{g/mL}$; $8.31 \mu\text{M}$) y **4m** (con $IC_{50} = 4.73 \mu\text{g/mL}$; $13.35 \mu\text{M}$). Si bien, los valores de inhibición obtenidos para los compuestos ensayados **4a-p**, están aún por encima de los valores de inhibición del compuesto Propoxur de referencia y del mismo donepezilo, los resultados obtenidos de inhibición de la enzima AChE permiten dar respuesta a una de las preguntas que pretendía responder este trabajo de investigación, en el sentido de que el fragmento farmacofórico *N*-bencilpiperidina, que los compuestos ensayados comparten con el fármaco donepezilo, es clave para la inhibición de la enzima AChE.

Finalmente, se puede concluir que dentro de los compuestos *N*-arilmetil 1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **4a-p** evaluados, tanto para determinar la acción larvicida como su acción de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, se encontraron compuestos que podrían servir de cabezas de serie en la búsqueda de nuevos y más potentes agentes larvicidas e inhibidores de la enzima AChE. El hecho de que existan compuestos como es el caso del derivado **4a** ($IC_{50} = 2.44 \mu\text{g/mL}$) y el derivado **4m** ($IC_{50} = 4,73 \mu\text{g/mL}$) que son muy buenos inhibidores de la enzima AChE, pero muy pobres como larvicidas frente a *Aedes* ($CL_{50} > 120 \mu\text{g/mL}$) parece indicar que la actividad larvicida frente a dicho vector, de las *N*-arilmetil tetrahidroquinolinas evaluadas, no está solo relacionada con la inhibición de la enzima AChE; a lo mejor, existe otro método de acción más importante o al menos complementario para la actividad larvicida.

A pesar de lo anterior, es de destacar el derivado tetrahidroquinolínico **4e**, el cual resultó ser el compuesto con mejor actividad larvicida en *Aedes aegypti* ($CL_{50} = 21.21 \mu\text{g/mL}$; $62.68 \mu\text{M}$), a la vez que presentó una destacada actividad como inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa AChE ($CL_{50} = 5.63 \mu\text{g/mL}$; $16.63 \mu\text{M}$) (**Figura 51**).

8. CONCLUSIONES

- ☼ Empleando una ruta sintética one pot sencilla y basada en la reacción imino Diels-Alder catiónica fueron obtenidas 16 nuevos derivados *N*-arilmetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos con buenos rendimientos de reacción.
- ☼ Las estructuras de dichos compuestos fueron plenamente corroboradas, empleando las técnicas de espectroscopia infrarroja (IR), resonancia magnética nuclear (RMN) y espectrometría de masas (MS).
- ☼ La realización del análisis quimoinformático, que fue realizado como base fundamental en la selección de varios descriptores moleculares relacionados con las propiedades ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción), mostró que todas las moléculas diseñadas presentaron perfiles farmacocinéticos adecuados, por ende, se pueden llegar a convertir en nuevos agentes insecticidas.
- ☼ Gracias a la facilidad del acceso a los reactivos, simplicidad, eficacia y forma económica de la reacción usada bajo las condiciones encontradas se hizo posible obtener cantidades considerables de producto con las cuales fue posible realizar tanto los bioensayos enzimáticos frente a la AChE como la actividad insecticida frente a las larvas de los mosquitos *A. aegypti*.

- ☼ En los experimentos de RMN de las moléculas tetrahydroquinolónicas **4a-p** se identificó la duplicación de todas las señales de los espectros ^1H y ^{13}C , por lo cual se postuló la idea de que dichos compuestos se obtuvieron en forma de mezclas de conformeros distinguibles o atropoisómeros.

- ☼ La restricción de movimiento de los enlaces $\text{N-C}_{\text{carbonílico}}$ de la *N*-metilacetamida, a través de la síntesis de los derivados **5a-h**, empleando un alqueno cíclico como la *N*-vinil-2'-pirrolidona, mostró espectros de RMN normales en los cuales no se observaba la presencia de mezcla de conformeros, al no observarse duplicación de los respectivos multipletes.

- ☼ Los resultados de los bioensayos insecticidas *in vivo* y bajo condiciones de laboratorio demostraron que, en el estadio larval, la especie *A. aegypti* es susceptible ante el empleo de las moléculas **4e** (con LC_{50} de 21.21 $[\mu\text{g}/\text{mL}]$) y **4d** (con LC_{50} de 42.39 $[\mu\text{g}/\text{mL}]$) como larvicidas.

- ☼ El ensayo preliminar de inhibición de la enzima AChE mostró que todos los compuestos sintetizados fueron activos, destacándose las moléculas (**4a**, **4e**, **4i**, **4m**), cuyos índices de inhibición (IC_{50} , $[\mu\text{M}]$) fueron muy buenos, y por lo cual se permiten proponer como compuestos líderes en el desarrollo de nuevos inhibidores de AChE.

- ☼ Los resultados de los bioensayos insecticidas *in vivo* así como la inhibición de la AChE catalogaron como el mejor compuesto sintetizado, a la molécula **4e**, pues presentó LC_{50} de 21.21 $\mu\text{g}/\text{mL}$, y un valor de IC_{50} de 5.63 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Song, C. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*; Wiley-VCH: Alemania, **2009**.
- (2) Talapatra, S.; Talapatra, B. *Chemistry of Plant Natural Products*; Springer-Verlag: Alemania, **2016**.
- (3) De Smet, P. The Role of Plant-Derived Drugs and Herbal Medicines in Healthcare. *Drugs*. **1997**, *54*, 801–840.
- (4) Kouznetsov, V.; Palma, A. *Química Básica de Los Heterociclos y su Importancia Práctica*; Ediciones UIS: Bucaramanga, **1997**.
- (5) Gómez, C.; Kouznetsov, V. Alcaloides Quinolínicos: Importancia Biológica y Esfuerzos Sintéticos. *Univ. Sci.* **2005**, *10*, 5–18.
- (6) Egan, T.; Hunter, R.; Kaschula, C.; Marques, H.; Misplon, A.; Walden, J. Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of β -Hematin Formation, and Antiplasmodial Activity. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 283–291.
- (7) Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Singh, S.; Singh, P.; Jena, G.; Tikoo, K.; Ramarao, P.; Kaul, C.; Jain, R. Discovery of a Bulky 2-Tert-Butyl Group Containing Primaquine Analogue That Exhibits Potent Blood-Schizontocidal Antimalarial Activities and Complete Elimination of Methemoglobin Toxicity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 285–287.
- (8) Bruneton, J. *Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas Medicinales*, 2da ed.; Acribia S.A.: España, **2001**.

- (9) Rylander, P. Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses. *J. Chem. Educ.* **1979**, *57*, 173–176.
- (10) Gensler, W. Catalytic Hydrogenation In Organic Synthesis Procedures and Commentary. *J. Chem. Educ.* **1975**, *8*, 288.
- (11) Sridharan, V.; Suryavanshi, P.; Menendez, J. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259.
- (12) Ramesh, E.; Manian, R.; Raghunathan, R.; Sainath, S.; Raghunathan, M. Synthesis and Antibacterial Property of Quinolines with Potent DNA Gyrase Activity. *Bioorg Med. Chem.* **2009**, *17*, 660–666.
- (13) Jarvest, R.; Hibbs, M.; Jaworski, D.; O’Hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C.; Worby, A.; Berge, J. Nanomolar Inhibitors of *Staphylococcus aureus* Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959–1962.
- (14) Jarvest, R.; Armstrong, S.; Berge, J.; Brown, P.; Elder, J.; Brown, M.; Copley, R.; Forrest, A.; Hamprecht, D.; O’Hanlon, P.; Mitchell, D.; Rittenhouse, S.; Witty, D. Definition of the Heterocyclic Pharmacophore of Bacterial Methionyl tRNA Synthetase Inhibitors: Potent Antibacterially Active Non-Quinolone Analogues. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3937–3941.
- (15) Su, D.; Lim, J.; Tinney, E.; Wan, B. L.; Young, M. B.; Anderson, K. D.; Rudd, D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; Lu, M.; Lai, M.; Touch, S.; Moyer, G.; Distefano, D.; Flynn, J.; Liang, Y.; Sanchez, R.; Prasad, S.; Yan, Y.; Perlow-Poehnelt, R.; Torrent, M.; Miller, M.; Vacca, J.; Williams, T.; Anthony, N. Substituted Tetrahydroquinolines as Potent Allosteric Inhibitors of Reverse Transcriptase and Its Key Mutants. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *19*, 5119–5123.

- (16) Miller, J.; Gudmundsson, K.; Richardson, L.; Jenkinson, S.; Spaltenstein, A.; Thomson, M.; Wheelan, P. Synthesis and SAR of Novel Isoquinoline CXCR4 Antagonists with Potent Anti-HIV Activity. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3026–3030.
- (17) Gudmundsson, K.; Boggs, S.; Catalano, J.; Svolto, A.; Spaltenstein, A.; Thomson, M.; Wheelan, P.; Jenkinson, S. Imidazopyridine-5,6,7,8-tetrahydro-8-Quinolinamine Derivatives with Potent Activity against HIV-1. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6399–6403.
- (18) Skerlj, R.; Bridger, G.; Kaller, A.; McEachern, E.; Crawford, J.; Zhou, Y.; Atsma, B.; Langille, J.; Nan, S.; Veale, D.; Wilson, T.; Harwing, C.; Hatse, S.; Princen, K.; De Clercq, E.; Schols, D.; Discovery of Novel Small Molecule Orally Bioavailable C-X-C Chemokine Receptor 4 Antagonists That Are Potent Inhibitors of T-Tropic (X4) HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3376–3388.
- (19) Liou, J.; Wu, Z.; Kuo, C.; Chang, C.; Lu, P.; Chen, C.; Hsieh, H.; Chang, J. Discovery of 4-Amino and 4-Hydroxy-1-Aroylindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4351–4355.
- (20) Hiessbock, R.; Wolf, C.; Richter, E.; Hitzler, M.; Chiba, P.; Kratzel, M.; Ecker, G. Synthesis and in Vitro Multidrug Resistance Modulating Activity of a Series of Dihydrobenzopyrans and Tetrahydroquinolines. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1921–1926.
- (21) Ohta, M.; Suzuki, T.; Ohmori, J.; Koide, T.; Matsuhisa, A.; Furuya, T.; Miyata, K.; Yanagisawa, I. Novel 5-Hydroxytryptamine (5-HT₃) Receptor Antagonist. II. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazole Derivates. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1000–1008.
- (22) Cai, S.; Zhou, Z.; Huang, J.; Whittemore, E.; Egbuwoku, Z.; Lü, Y.; Hawkinson,

- J.; Woodward, R.; Weber, E.; Keana, J. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,3,4-Trione-3-Oximes: Novel and Highly Potent Antagonists for NMDA Receptor Glycine Site. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3248–3255.
- (23) Banks, A.; Breen, G. F.; Caine, D.; Carey, J. S.; Drake, C.; Forth, M. A.; Gladwin, A.; Guelfi, S.; Hayes, J. F.; Maragni, P.; et al. Process Development and Scale Up of a Glycine Antagonist. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1130–1140.
- (24) Gouault, N.; Martin-Chouly, C.; Lugnier, C.; Cupif, J.-F.; Tonnelier, A.; Feger, F.; Lagente, V.; David, M. Solid-Phase Synthesis and Evaluation of Libraries of Substituted 4,5-Dihydropyridazinones as Vasodilator Agents. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1029–1037.
- (25) Kitamura, S.; Harada, T.; Hiramatsu, H.; Shimizu, R.; Miyagawa, H.; Nakagawa, Y. Structural Requirement and Stereospecificity of Tetrahydroquinolines as Potent Ecdysone Agonists. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1715–1718.
- (26) Duarte, Y.; Gutiérrez, M.; Astudillo, L.; Alzate-Morales, J.; Valdés, N. Synthesis of Bistetrahydroquinolines as Potential Anticholinesterasic Agents by Double Diels-Alder Reactions. *Molecules* **2013**, *18*, 12951–12965.
- (27) Diels, O.; Alder, K. Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe. *Leibigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
- (28) Nobel Prize. Otto Diels [online]. Fecha de acceso: 27/05/16 Recuperado de: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/diels-facts.html.

- (29) Woodward, R.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853.
- (30) Fukui, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 801–809.
- (31) Seth, P.; Totah, N. On the Stereochemistry of the Dihydropyrone Diels-Alder Reaction. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1411–1414.
- (32) Sustmann, R. Orbital Energy Control of Cycloaddition Reactivity. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569–593.
- (33) March, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure.*, 4a ed.; John Wiley & Sons: Estados Unidos, **1991**.
- (34) Povarov, L. Mikhailov, B M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim* **1963**, 953.
- (35) Povarov, L. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.
- (36) Kametani, T.; Kasai, H. Recent Advances on the Synthesis of Quinoline Skeleton by [4+2]cycloaddition Reaction and Its Application to the Natural Products Synthesis. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1989**, *3*, 385–399.
- (37) Muhuhi, J.; Spaller, M. Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels-Alder Cyclization. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5515–5526.
- (38) Crousse, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2-CF₃-Tetrahydroquinoline and Quinoline Derivatives from CF₃-N-Aryl-Aldimine. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5009–5013.
- (39) Dagousset, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *11*, 5546.

- (40) Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. New Findings on the cerium(IV) Ammonium Nitrate Catalyzed Povarov Reaction: Stereoselective Synthesis of 4-Alkoxy-2-Aryl-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives. *Synthesis*. **2008**, *7*, 1039–1044.
- (41) Grieco, P.; Bahsas, A. Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes, synthesis of novel tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5855–5858.
- (42) Bohórquez, A.; Kouznetsov, V.; Doyle, M. Cu(OTf)₂-Catalyzed Three-Component Imino Diels-Alder Reaction Using Propenylbenzenes: Synthesis of 2,4-Diaryl Tetrahydroquinoline Derivatives. *Lett. Org. Chem.* **2011**, *8*, 5–11.
- (43) Kouznetsov, V.; Merchan, D.; Romero, A. PEG-400 as Green Reaction Medium for Lewis Acid-Promoted Cycloaddition Reactions with Isoeugenol and Anethole. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3097–3100.
- (44) He, L.; Bekkaye, M.; Retailleau, P.; Masson, G. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Inverse- Electron-Demand Aza-Diels-Alder Reaction of Isoeugenol Derivatives. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3158–3161.
- (45) Smith, C.; Gavriluk, J.; Lough, A.; Batey, R. Lewis Acid Catalyzed Three-Component Hetero-Diels-Alder (Povarov) Reaction of *N*-Arylimines with Strained Norbornene-Derived Dienophiles. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 702–715.
- (46) Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-Initiated Aza-Diels-Alder Reaction for a Facile Synthesis of 4-Amido-*N*-Yl Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545–3547.
- (47) Suresh, R.; Muthusubramanian, S.; Senthilkumaran, R.; Manickam, G. SnCl₂-Catalyzed Selective Atom Economic Imino Diels–Alder Reaction: Synthesis of

- 2-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*B*]pyridin-3-yl)quinolines. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1468–1476.
- (48) Srinivasa, A.; Mahadevan, K.; Hulikal, V. Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of 2-Aryl-4-(2'-Oxopyrrolidinyl-1')-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines Catalyzed by Antimony(III) Sulfate. *Monatshefte fur Chemie* **2008**, *139*, 255–259.
- (49) Srinivasa, A.; Mahadevan, K.; Hosamani, K.; Hulikal, V. Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of Pyrano- and Furanoquinolines Catalyzed by 4-Nitrophthalic Acid. *Monats fur Chem* **2008**, *139*, 141–145.
- (50) Lu, J.; Shi, M. Lewis Acid Catalyzed Reaction of Arylvinylenecyclopropanes with Ethyl (Arylimino)acetates: A Facile Synthetic Protocol for Pyrrolidine and 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1805–1808.
- (51) Kouznetsov, V.; Melendez, C.; Luna, L.; Bermudez, J.; Vargas, L.; Muñoz, A. Efficient Synthesis and Free-Radical Scavenging Capacity of New 2,4-Substituted Tetrahydroquinolines Prepared via BiCl₃-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction, Using *N*-Vinylamides. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 1007–1016.
- (52) Glushkov, V.; Tolstikov, A. Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines by the Povarov Reaction. New Potentials of the Classical Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137–159.
- (53) Kouznetsov, V. Recent Synthetic Developments in a Powerful Imino Diels-Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of *N*-Polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721–2750.
- (54) Laschat, S.; Lauterwein, J. Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reaction of *N*-Arylimines. Applications to the Synthesis of Octahydroacridine Derivates. *J.*

Org. Chem. **1993**, *58*, 2856–2861.

- (55) Bunce, R. A.; Herron, D. M.; Johnson, L. B.; Kotturi, S. V. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2822. *J. Med. Chem.* **2001**, *66*, 2822–2830.
- (56) Buonora, P.; Olsen, J.; Oh, T. Recent Developments in Imino Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099–6138.
- (57) Alkenes, R.; Merriman, D.; Mitchell, L. Reaction of Ortho-Phenylenediamines with Electron Rich Alkenes and Formaldehyde. **1995**, *51*, 12383–12392.
- (58) Grieco, P.; Bahsas, A. Role Reversal in the Cyclocondensation. *Tetrahedron* **1988**, *29*, 5855–5858.
- (59) Posson, H.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[c]quinoline Derivatives. *Synlett* **2000**, *3*, 209–212.
- (60) Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Reactions of *N*-Alkyl-*N*-Phenyl-1*H*-Benzotriazole-1-Methanamines with *N*-Vinylamides and *N*-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino)tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993–4001.
- (61) Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazoles to Enamines, Enamides, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 812–813.
- (62) Katritzky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. A Versatile Method for the Preparation of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7631–7640.
- (63) Chen, R.; Qian, C. One-Pot Synthesis of Tetrahydroquinolines Catalyzed by

- Dy(OTf)₃ in Aqueous Solution. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2543–2548.
- (64) Yang, X.; Chanjuan, X.; Jiang, Y. CuCl₂-Catalyzed One-Pot Formation of Tetrahydroquinolines from *N*-Methyl-*N*-Alkylanilines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-Butylhydroperoxide. *Molecules* **2016**, *11*, 978–987.
- (65) Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S.; Gettongsong, T. Synthesis of 2,4-Unsubstituted Quinoline-3-Carboxylic Acid Ethyl Esters from Arylmethyl Azides via a Domino Process. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1463–1467.
- (66) Bohórquez, A.; Kouznetsov, V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-Methyltetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett* **2010**, *6*, 970–972.
- (67) Pinilla, J.; Henao, J.; Macías, M.; Romero, A.; Kouznetsov, V. Synthesis and X-Ray Powder Diffraction Data of *N*-Benzyl-6-Chloro-4-(4-Methoxyphenyl)-3-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline. *Powder Diffr.* **2012**, *27*, 269–272.
- (68) Au, A.; Stuyt, J. G.; Chen, D.; Alagramam, K. Ups and Downs of Viagra: Revisiting toxicity in the Mouse Model. *PLoS One* **2013**, *8*, 1–8.
- (69) Rodrigues, M.; Dias, F.; Moreira, M.; de Freitas, M.; Riquiel, M.; da Rosa, P.; Castelli, M.; dos Santos, M.; Soares, M.; Viegas, C. Donepezil: An Important Prototype to the Design of New Drug Candidates for Alzheimer's Disease. *Mini Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 2–19.
- (70) Belluti, F.; Rampa, A.; Piazzzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Cavalli, A.; Recanatini, M.; Valenti, P. Cholinesterase Inhibitors: Xanthostigmine Derivatives Blocking the Acetylcholinesterase-Induced β -Amyloid Aggregation. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4444–4456.

- (71) Tratamientos de la Enfermedad de Alzheimer [online]. Fecha de acceso: 27/07/16 Recuperado de: <http://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/tratamientos-de-la-enfermedad-de-alzheimer>
- (72) Abraham, M. Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *Neurol Arg.* **2012**, *4*, 237–239.
- (73) Sugimoto, H.; Tsuchiya, Y.; Sugumi, H.; Higurashi, K.; Karibe, N.; Imura, Y.; Sasaki, A.; Kawakami, Y.; Nakamura, T.; Araki, S.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. Novel Piperidine Derivatives. Synthesis and Anti-Acetylcholinesterase Activity of 1-Benzyl-4-[2-(*N*-Benzoylamino)ethyl]piperidine Derivatives. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1880–1887.
- (74) Fonseca-Berzal, C.; Merchán, D.; Romero, A.; Escario, J.; Kouznetsov, V.; Gómez-Barrio, A. *Trypanosoma cruzi* Epimastigotes and Amastigotes Expressing *B*-Galactosidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4851–4856.
- (75) Shiue, C.; Shiue, G.; Benard, F.; Visonneau, S.; Santoli, D.; Alavi, A. *N*-(*N*-Benzylpiperidin-4-yl)-2-Fluorobenzamide: A Potential Ligand for PET Imaging of Breast Cancer. *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 763–767.
- (76) Ismaili, L.; Refouvelet, B.; Benchekroun, M.; Brogi, S.; Brindisi, M.; Gemma, S.; Campiani, G.; Filipic, S.; Agbaba, D.; Esteban, G.; et al. Multitarget Compounds Bearing Tacrine- and Donepezil-like Structural and Functional Motifs for the Potential Treatment of Alzheimer's Disease. *Prog. Neurobiol.* **2016**, in press.
- (77) Brunton, L.; Lazo, J.; Parker, K. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica*; Mc Graw Hill: Colombia, **2007**.
- (78) La Acetilcolina, el Primer Neurotransmisor que fue descubierto. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de:

<http://www.medicinabc.com/2012/10/la-acetilcolina-el-primer.html#axzz4N4AUZqqL>

- (79) Green Chemistry. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.scranton.edu/faculty/cannm/green-chemistry/spanish/biochemistrymodule.shtml>
- (80) Zanoguera, C. Acetilcolina: intubación en anestesia. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <https://dereflexion.wordpress.com/2012/11/19/acetilcolina-intubacion-en-anestesia/>
- (81) Sánchez-chávez, G.; Salceda, R. Enzimas Polifuncionales: El Caso de La Acetilcolinesterasa. *REB* **2008**, 27, 44–51.
- (82) Bisset, J. Uso Correcto de Insecticidas: Control de La Resistencia. *Rev. Cubana Med. Trop.* **2002**, 54, 202–219.
- (83) Ramírez, J.; Lacasaña, M. Plaguicidas: Clasificación, Uso, Toxicología Y Medición De La Exposición. *Arch Prev Riesgos Labor* **2001**, 4, 67–75.
- (84) Organización Mundial de la Salud. Dengue. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.who.int/topics/dengue/es/>
- (85) Hemingway, J.; Hawkes, N.; McCarroll, L.; Ranson, H. The Molecular Basis of Insecticide Resistance in Mosquitoes. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2004**, 34, 653–665.
- (86) Santos, G. K.; Dutra, K.; Lira, C.; Lima, B.; Napoleão, T.; Paiva, P.; Maranhão, C.; Brandão, S.; Navarro, D. Effects of *Croton rhamnifolioides* Essential Oil on *Aedes aegypti* Oviposition, Larval Toxicity and Trypsin Activity. *Molecules* **2014**, 19, 16573–16587.

- (87) Bergé, J.; Feyereisen, R.; Amichot, M. Cytochrome P450 Monooxygenases and Insecticide Resistance in Insects. *R. Soc.* **1998**, *353*, 1701–1706.
- (88) Lumjuan, N.; Stevenson, B.; Prapanthadara, L.; Somboon, P.; Brophy, P.; Loftus, B.; Severson, D.; Ranson, H. The *Aedes aegypti* Glutathione Transferase Family. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *37*, 1026–1035.
- (89) Parra, Y.; Ferrer, R. La Interdisciplinaridad En El Diseño Racional de Fármacos Inhibidores Enzimáticos de Actividad Antimalárica. *Informed* **2012**, *14*.
- (90) Organización Mundial de la Salud. Dengue y Dengue Hemorrágico [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
- (91) Instituto Nacional de Salud. Dengue [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Paginas/dengue.aspx>.
- (92) Carreño, A.; Vargas, L.; Duque, J.; Kouznetsov, V. Design, Synthesis, Acetylcholinesterase Inhibition and Larvicidal Activity of Girgensohnine Analogs on *Aedes aegypti*, Vector of Dengue Fever. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 392–400.
- (93) Hemingway, J.; Ranson, H. Insecticide Resistance in Insect Vectors of Human Disease. *Annu. Rev. Entomol.* **2000**, *45*, 371–391.
- (94) Markmee, S.; Ruchirawat, S.; Prachyawarakorn, V.; Ingkaninan, K.; Khorana, N. Isoquinoline Derivatives as Potential Acetylcholinesterase Inhibitors. *Bioorg Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2170–2172.

- (95) Saldívar, F.; Prieto, F.; Medina, J. Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos: Un Enfoque Computacional. *Educ. Química* **2016**, *In Press*.
- (96) Yu, H.; Adedoyin, A. ADME-Tox in Drug Discovery: Integration of Experimental and Computational Technologies. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 852–861.
- (97) Molinspiration Chem informatics. [online]. Fecha de acceso: 22/08/15
Recuperado de: <http://www.molinspiration.com/>
- (98) Molecular Properties Prediction - Osiris Property Explorer. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16
Recuperado de: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
- (99) Lipinski, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 4–17.
- (100) Lundquist, P.; Artursson, P. Oral Absorption of Peptides and Nanoparticles Across the Human Intestine: Opportunities, Limitations and Studies in Human Tissues. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *In Press*.
- (101) Alarcón-Elbal, P.; Delacour, S.; Pinal, R.; Ruíz-Arrondo, I.; Muñoz, A; Bengoa, M.; Eritja, R.; Lucientes, J. Establecimiento y Mantenimiento de una Colonia Autóctona Española de *Aedes (Stegomyia) Albopictus* Skuse, 1894, (Diptera, Culicidae) En Laboratorio. *Rev. Ibero-Latinoamericana Parasitol.* **2010**, *69*, 140–148.
- (102) Ellman, G.; Courtney, K.; Andres, V.; Featherstone, R. A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88–95.

BIBLIOGRAFÍA

ABRAHAM, M. Donepecilo Y Memantina Para La Enfermedad de Alzheimer Moderada a Severa Donepezil and Memantine for Moderate-to-Severe Alzheimer's Disease. *Neurol Arg.* **2012**, *4*, 237–239.

ALARCÓN-ELBAL, P.; Delacour, S.; Pinal, R.; Ruíz-Arrondo, I.; Muñoz, a; Bengoa, M.; Eritja, R.; Lucientes, J. Establecimiento y Mantenimiento de una Colonia Autóctona Española de de Aedes (Stegomyia) Albopictus Skuse, 1894, (Diptera, Culicidae) En Laboratorio. *Rev. Ibero-Latinoamericana Parasitol.* **2010**, *69*, 140–148.

ALKENES, R.; Merriman, D.; Mitchell, L. Reaction of Ortho-Phenylenediamines with Electron Rich Alkenes and Formladehyde. **1995**, *51*, 12383–12392.

AU, A.; Stuyt, J. G.; Chen, D.; Alagramam, K. Ups and Downs of Viagra: Revisiting Ototoxicity in the Mouse Model. *PLoS One* **2013**, *8*, 1–8.

BANKS, A.; Breen, G. F.; Caine, D.; Carey, J. S.; Drake, C.; Forth, M. A.; Gladwin, A.; Guelfi, S.; Hayes, J. F.; Maragni, P.; et al. Process Development and Scale Up of a Glycine Antagonist. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1130–1140.

BELLUTI, F.; Rampa, A.; Piazzzi, L.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Cavalli, A.; Recanatini, M.; Valenti, P. Cholinesterase Inhibitors: Xanthostigmine Derivatives Blocking the Acetylcholinesterase-Induced β -Amyloid Aggregation. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4444–4456.

BERGÉ, J.; Feyereisen, R.; Amichot, M. Cytochrome P450 Monooxygenases and Insecticide Resistance in Insects. *R. Soc.* **1998**, 353, 1701–1706.

BISSET, J. Uso Correcto de Insecticidas: Control de La Resistencia. *Rev. Cubana Med. Trop.* **2002**, 54, 202–219.

ROMERO, A.; Kouznetsov, V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-Methyltetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett* **2010**, 6, 970–972.

ROMERO, A.; Kouznetsov, V.; Doyle, M. Cu(OTf)₂-Catalyzed Three-Component Imino Diels-Alder Reaction Using Propenylbenzenes: Synthesis of 2,4-Diaryl Tetrahydroquinoline Derivatives. *Lett. Org. Chem.* **2011**, 8, 5–11.

BRUNETON, J. *Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas Medicinales*, 2da ed.; Acribia S.A.: España, **2001**.

BRUNTON, L.; Lazo, J.; Parker, K. *Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de La Terapéutica*; Mc Graw Hill: Colombia, **2007**.

BUNCE, R. A.; Herron, D. M.; Johnson, L. B.; Kotturi, S. V. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2822. *J. Med. Chem.* **2001**, 66, 2822–2830.

BUONORA, P.; Olsen, J.; Oh, T. Recent Developments in Imino Diels-Alder Reactions. *Tetrahedron* **2001**, 57, 6099–6138.

CAI, S.; Zhou, Z.; Huang, J.; Whittemore, E.; Egbuwoku, Z.; Lü, Y.; Hawkinson, J.; Woodward, R.; Weber, E.; Keana, J. Synthesis and Structure-Activity Relationships

of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline-2,3,4-Trione 3-Oximes: Novel and Highly Potent Antagonists for NMDA Receptor Glycine Site. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3248–3255.

CARREÑO, A.; Vargas, L.; Duque, J.; Kouznetsov, V. Design, Synthesis , Acetylcholinesterase Inhibition and Larvicidal Activity of Girgensohnine Analogs on *Aedes Aegypti* , Vector of Dengue Fever. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *78*, 392–400.

Chen, R.; Qian, C. One-Pot Synthesis of Tetrahydroquinolines Catalyzed by Dy(OTf)₃ in Aqueous Solution. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2543–2548.

CROUSSE, B.; Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. Synthesis of 2-CF₃-Tetrahydroquinoline and Quinoline Derivatives from CF₃-N-Aryl-Aldimine. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5009–5013.

DAGOUSSET, G.; Drouet, F.; Masson, G.; Zhu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *11*, 5546.
De Smet, P. The Role of Plant-Derived Drugs and Herbal Medicines in Healthcare. *Drugs.* **1997**, *54*, 801–840.

DIELS, O.; Alder, K. Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe. *Leibigs Ann. Chem.* **1928**, *460*, 98–122.

DUARTE, Y.; Gutiérrez, M.; Astudillo, L.; Alzate-Morales, J.; Valdés, N. Synthesis of Bistetrahydroquinolines as Potential Anticholinesterasic Agents by Double Diels-Alder Reactions. *Molecules* **2013**, *18*, 12951–12965.

EGAN, T.; Hunter, R.; Kaschula, C.; Marques, H.; Mispion, A.; Walden, J. Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of β -Hematin Formation, and Antiplasmodial Activity. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 283–291.

Ellman, G.; Courtney, K.; Andres, V.; Featherstone, R. A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity. *Biochem. Pharmacol.* **1961**, *7*, 88–95.

FONSECA-BERZAL, C.; Merchán, D.; Romero, A.; Escario, J.; Kouznetsov, V.; Gómez-Barrio, A. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters Trypanosoma Cruzi Epimastigotes and Amastigotes Expressing B -Galactosidase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4851–4856.

FUKUI, K. The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1982**, *21*, 801–809.

GENSLER, W. Catalytic Hydrogenation In Organic Synthesis Procedures and Commentary. *J. Chem. Educ.* **1975**, *8*, 288.

GLUSHKOV, V.; Tolstikov, A. Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinones by the Povarov Reaction. New Potentials of the Classical Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137–159.

GÓMEZ, C.; Kouznetsov, V. Alcaloides Quinolínicos: Importancia Biológica y Esfuerzos Sintéticos. *Univ. Sci.* **2005**, *10*, 5–18.

Gouault, N.; Martin-Chouly, C.; Lugnier, C.; Cupif, J.-F.; Tonnelier, A.; Feger, F.; Lagente, V.; David, M. Solid-Phase Synthesis and Evaluation of Libraries of Substituted 4,5-Dihydropyridazinones as Vasodilator Agents. *J. Pharm. Pharmacol.* **2004**, *56*, 1029–1037.

GRIECO, P.; Bahsas, A. Role Reversal in the Cyclocondensation. *Tetrahedron* **1988**, *29*, 5855–5858.

GUDMUNDSSON, K.; Boggs, S.; Catalano, J.; Svolto, A.; Spaltenstein, A.; Thomson, M.; Wheelan, P.; Jenkinson, S. Imidazopyridine-5,6,7,8-tetrahydro-8-Quinolinamine Derivatives with Potent Activity against HIV-1. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 6399–6403.

HAN, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W. A CAN-Initiated Aza-Diels-Alder Reaction for a Facile Synthesis of 4-Amido-*N*-YI Tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545–3547.

HE, L.; Bekkaye, M.; Retailleau, P.; Masson, G. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Inverse- Electron-Demand Aza-Diels-Alder Reaction of Isoeugenol Derivatives. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3158–3161.

HEMINGWAY, J.; Hawkes, N.; McCarroll, L.; Ranson, H. The Molecular Basis of Insecticide Resistance in Mosquitoes. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2004**, *34*, 653–665.

HEMINGWAY, J.; Ranson, H. Insecticide Resistance in Insect Vectors of Human Disease. *Annu. Rev. Entomol.* **2000**, *45*, 371–391.

Hesse, K.-D. Synthese von 1.2.3.4-Tetrahydro-Chinolinen. *Liebigs Ann. Chem.* **1970**, *741*, 117–123.

HIESSBOCK, R.; Wolf, C.; Richter, E.; Hitzler, M.; Chiba, P.; Kratzel, M.; Ecker, G. Synthesis and in Vitro Multidrug Resistance Modulating Activity of a Series of Dihydrobenzopyrans and Tetrahydroquinolines. *J. Med. Chem* **1999**, *42*, 1921–1926.

Instituto Nacional de Salud. Dengue [online]. Fecha de acceso: 22/08/16
Recuperado de: <http://www.ins.gov.co/temas-de-interes/Paginas/dengue.aspx>.

ISMAILI, L.; Refouvelet, B.; Benchekroun, M.; Brogi, S.; Brindisi, M.; Gemma, S.; Campiani, G.; Filipic, S.; Agbaba, D.; Esteban, G.; et al. Multitarget Compounds Bearing Tacrine- and Donepezil-like Structural and Functional Motifs for the Potential Treatment of Alzheimer's Disease. *Prog. Neurobiol.* **2016**, in press.

JAIN, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Singh, S.; Singh, P.; Jena, G.; Tikoo, K.; Ramarao, P.; Kaul, C.; Jain, R. Discovery of a Bulky 2-Tert-Butyl Group Containing Primaquine Analogue That Exhibits Potent Blood-Schizontocidal Antimalarial Activities and Complete Elimination of Methemoglobin Toxicity. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 285–287.

JARVEST, R.; Armstrong, S.; Berge, J.; Brown, P.; Elder, J.; Brown, M.; Copley, R.; Forrest, A.; Hamprecht, D.; O'Hanlon, P.; Mitchell, D.; Rittenhouse, S.; Witty, D. Definition of the Heterocyclic Pharmacophore of Bacterial Methionyl tRNA Synthetase Inhibitors: Potent Antibacterially Active Non-Quinolone Analogues. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 3937–3941.

JARVEST, R.; Hibbs, M.; Jaworski, D.; O'Hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C.; Worby, A.; Berge, J. Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus Aureus Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959–1962.

KAMETANI, T.; Kasai, H. Recent Advances on the Synthesis of Quinoline Skeleton by [4+2] cycloaddition Reaction and Its Application to the Natural Products Synthesis. *Stud. Nat. Prod. Chem.* **1989**, *3*, 385–399.

KATRITZKY, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. A Versatile Method for the Preparation of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7631–7640.

KATRITZKY, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazoles to Enamines, Enamides, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 812–813.

KATRITZKY, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S. Reactions of *N*-Alkyl-*N*-Phenyl-1*H*-Benzotriazole-1-Methanamines with *N*-Vinylamides and *N*-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino)tetrahydroquinolines. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993–4001.

KITAMURA, S.; Harada, T.; Hiramatsu, H.; Shimizu, R.; Miyagawa, H.; Nakagawa, Y. Structural Requirement and Stereospecificity of Tetrahydroquinolines as Potent Ecdysone Agonists. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 1715–1718.

KOUZNETSOV, V.; Palma, A. *Química Básica de Los Heterociclos y su Importancia Práctica*; Ediciones UIS: Bucaramanga, **1997**.

KOUZNETSOV, V. Recent Synthetic Developments in a Powerful Imino Diels-Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of *N*-Polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721–2750.

KOUZNETSOV, V.; Melendez, C.; Luna, L.; Bermudez, J.; Vargas, L.; Muñoz, A. Efficient Synthesis and Free-Radical Scavenging Capacity of New 2,4-Substituted Tetrahydroquinolines Prepared via BiCl₃-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction, Using *N*-Vinylamides. *Mol. Divers.* **2011**, *15*, 1007–1016.

KOUZNETSOV, V.; Merchan, D.; Romero, A. PEG-400 as Green Reaction Medium for Lewis Acid-Promoted Cycloaddition Reactions with Isoeugenol and Anethole. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3097–3100.

La Acetilcolina, el Primer Neurotransmisor que fue descubierto. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.medicinabc.com/2012/10/la-acetilcolina-el-primer.html#axzz4N4AUZqqL>

LASCHAT, S.; Lauterwein, J. Intramolecular Hetero-Diels-Alder Reaction of *N*-Arylimines. Applications to the Synthesis of Octahydroacridine Derivates. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2856–2861.

LIOU, J.; Wu, Z.; Kuo, C.; Chang, C.; Lu, P.; Chen, C.; Hsieh, H.; Chang, J. Discovery of 4-Amino and 4-Hydroxy-1-Aroylindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4351–4355.

LIPINSKI, C.; Lombardo, F.; Dominy, B.; Feeney, P. Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 4–17.

LU, J.-M.; Shi, M. Lewis Acid Catalyzed Reaction of Arylvinylidenecyclopropanes with Ethyl (Arylimino)acetates: A Facile Synthetic Protocol for Pyrrolidine and 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1805–1808.

LUMJUAN, N.; Stevenson, B.; Prapanthadara, L. aied; Somboon, P.; Brophy, P.; Loftus, B.; Severson, D.; Ranson, H. The *Aedes Aegypti* Glutathione Transferase Family. *Insect Biochem. Mol. Biol.* **2007**, *37*, 1026–1035.

LUNDQUIST, P.; Artursson, P. Oral Absorption of Peptides and Nanoparticles Across the Human Intestine: Opportunities, Limitations and Studies in Human Tissues. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2016**, *In Press*.

MARCH, J. *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure.*, 4a ed.; Jhon Wiley & Sons: Estados Unidos, **1991**.

MARKMEE, S.; Ruchirawat, S.; Prachyawarakorn, V.; Ingkaninan, K.; Khorana, N. Isoquinoline Derivatives as Potential Acetylcholinesterase Inhibitors. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2170–2172.

MILLER, J.; Gudmundsson, K.; Richardson, L.; Jenkinson, S.; Spaltenstein, A.; Thomson, M.; Wheelan, P. Synthesis and SAR of Novel Isoquinoline CXCR4 Antagonists with Potent Anti-HIV Activity. *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3026–3030.

Molecular Properties Prediction - Osiris Property Explorer. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>
Molinspiration Chem informatics. [online]. Fecha de acceso: 22/08/15 Recuperado de: <http://www.molinspiration.com/>

MUHUHI, J.; Spaller, M. Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels-Alder Cyclization. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5515–5526.

Nobel Prize. Otto Diels [online]. Fecha de acceso: 27/05/16 Recuperado de: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/diels-facts.html.

OHTA, M.; Suzuki, T.; Ohmori, J.; Koide, T.; Matsuhisa, A.; Furuya, T.; Miyata, K.; Yanagisawa, I. Novel 5-Hydroxytryptamine (5-HT₃) Receptor Antagonist. II. Synthesis and Structure-Activity Relationships of 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazole Derivates. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 1000–1008.

Organización Mundial de la Salud. Dengue y Dengue Hemorrágico [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>

Organización Mundial de la Salud. Dengue. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <http://www.who.int/topics/dengue/es/>

PARRA, Y.; Ferrer, R. La Interdisciplinariedad En El Diseño Racional de Fármacos Inhibidores Enzimáticos de Actividad Antimalárica. *Informed* **2012**, *14*.

Pinilla, J.; Henao, J.; Macías, M.; Romero, A.; Kouznetsov, V. Synthesis and X-Ray Powder Diffraction Data of *N*-Benzyl-6-Chloro-4-(4-Methoxyphenyl)-3-Methyl-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline. *Powder Diffr.* **2012**, *27*, 269–272.

POSSON, H.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[c]quinoline Derivatives. *Synlett* **2000**, *3*, 209–212.

POVAROV, L. Mikhailov, B M. *Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim* **1963**, 953.

POVAROV, L. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656.

RAMESH, E.; Manian, R.; Raghunathan, R.; Sainath, S.; Raghunathan, M. Synthesis and Antibacterial Property of Quinolines with Potent DNA Gyrase Activity. *Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 660–666.

RAMÍREZ, J.; Lacasaña, M. Plaguicidas: Clasificación, Uso, Toxicología Y Medición De La Exposición. *Arch Prev Riesgos Labor* **2001**, *4*, 67–75.

RODRIGUES, M.; Dias, F.; Moreira, M.; de Freitas, M.; Riquiel, M.; da Rosa, P.; Castelli, M.; dos Santos, M.; Soares, M.; Viegas, C. Donepezil: An Important Prototype to the Design of New Drug Candidates for Alzheimer's Disease. *Mini Rev. Med. Chem.* **2014**, *14*, 2–19.

RYLANDER, P. Catalytic Hydrogenation in Organic Syntheses. *J. Chem. Educ.* **1979**, *57*, 173–176.

Saldívar, F.; Prieto, F.; Medina, J. Descubrimiento y Desarrollo de Fármacos: Un Enfoque Computacional. *Educ. Química* **2016**, *In Press*.

SÁNCHEZ-CHÁVEZ, G.; Salceda, R. Enzimas Polifuncionales: El Caso de La Acetilcolinesterasa. *REB* **2008**, *27*, 44–51.

SANTOS, G. K.; Dutra, K.; Lira, C.; Lima, B.; Napoleão, T.; Paiva, P.; Maranhão, C.; Brandão, S.; Navarro, D. Effects of Croton Rhamnifolioides Essential Oil on *Aedes Aegypti* Oviposition, Larval Toxicity and Trypsin Activity. *Molecules* **2014**, *19*, 16573–16587.

SETH, P.; Totah, N. On the Stereochemistry of the Dihydropyrone Diels-Alder Reaction. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1411–1414.

SHIUE, C.; Shiue, G.; Benard, F.; Visonneau, S.; Santoli, D.; Alavi, A. *N*-(*N*-Benzylpiperidin-4-yl) -2-Fluorobenzamide: A Potential Ligand for PET Imaging of Breast Cancer. *Nucl. Med. Biol.* **2000**, *27*, 763–767.

SKERLJ, R.; Bridger, G.; Kaller, A.; McEachern, E.; Crawford, J.; Zhou, Y.; Atsma, B.; Langille, J.; Nan, S.; Veale, D.; Wilson, T.; Harwing, C.; Hatse, S.; Princen, K.; De Clercq, E.; Schols, D.; Discovery of Novel Small Molecule Orally Bioavailable C-X-C Chemokine Receptor 4 Antagonists That Are Potent Inhibitors of T-Tropic (X4) HIV-1 Replication. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3376–3388.

SMITH, C.; Gavriilyuk, J.; Lough, A.; Batey, R. Lewis Acid Catalyzed Three-Component Hetero-Diels-Alder (Povarov) Reaction of *N*-Arylimines with Strained Norbornene-Derived Dienophiles. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 702–715.

Song, C. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis, Ligands, Immobilization and Organocatalysis*; Wiley-VCH: Alemania, **2009**.

SRIDHARAN, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C. New Findings on the cerium(IV) Ammonium Nitrate Catalyzed Povarov Reaction: Stereoselective Synthesis of 4-Alkoxy-2-Aryl-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives. *Synthesis (Stuttg)*. **2008**, *7*, 1039–1044.

SRIDHARAN, V.; Suryavanshi, P.; Menendez, J. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7157–7259.

SRINIVASA, A.; Mahadevan, K.; Hosamani, K.; Hulikal, V. Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of Pyrano- and Furanoquinolines Catalyzed by 4-Nitrophthalic Acid. *Monatshefte fur Chemie* **2008**, *139*, 141–145.

SRINIVASA, A.; Mahadevan, K.; Hulikal, V. Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of 2-Aryl-4-(2'-Oxopyrrolidinyl-1')-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines Catalyzed by Antimony(III) Sulfate. *Monatshefte fur Chemie* **2008**, *139*, 255–259.

SU, D. S.; Lim, J. J.; Tinney, E.; Wan, B. L.; Young, M. B.; Anderson, K. D.; Rudd, D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; Lu, M.; Lai, M.; Touch, S.; Moyer, G.; Distefano, D.; Flynn, Jessica.; Liang, Yuexia.; Sanchez, R.; Prasad, S.; Yan, Y.; Perlow-Poehnelt, R.; Torrent, M.; Miller, M.; Vacca, J.; Williams, T.; Anthony, N. Substituted Tetrahydroquinolines as Potent Allosteric Inhibitors of Reverse Transcriptase and Its Key Mutants. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *19*, 5119–5123.

SUGIMOTO, H.; Tsuchiya, Y.; Sugumi, H.; Higurashi, K.; Karibe, N.; Iimura, Y.; Sasaki, A.; Kawakami, Y.; Nakamura, T.; Araki, S.; Yamanishi, Y.; Yamatsu, K. Novel Piperidine Derivatives. Synthesis and Anti-Acetylcholinesterase Activity of 1-Benzyl-4-[2-(*N*-Benzoylamino)ethyl]piperidine Derivatives. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1880–1887.

SURESH, R.; Muthusubramanian, S.; Senthilkumaran, R.; Manickam, G. SnCl₂-Catalyzed Selective Atom Economic Imino Diels–Alder Reaction: Synthesis of 2-(1*H*-Pyrrolo[2,3-*B*]pyridin-3-*Yl*)quinolines. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1468–1476.
Sustmann, R. Orbital Energy Control of Cycloaddition Reactivity. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *40*, 569–593.

TALAPATRA, S.; Talapatra, B. *Chemistry of Plant Natural Products*; Springer-Verlag: Alemania, **2016**.

Tratamientos de la Enfermedad de Alzheimer [online]. Fecha de acceso: 27/07/16
Recuperado de: <http://www.brightfocus.org/espanol/la-enfermedad-de-alzheimer-y-la-demencia/tratamientos-de-la-enfermedad-de-alzheimer>

TUMMATORN, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S.; Gettongsong, T. Synthesis of 2,4-Unsubstituted Quinoline-3-Carboxylic Acid Ethyl Esters from Arylmethyl Azides via a Domino Process. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1463–1467.

WOODWARD, R.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781–853.

YANG, X.; Chanjuan, X.; Jiang, Y. CuCl₂-Catalyzed One-Pot Formation of Tetrahydroquinolines from *N*-Methyl-*N*-Alkylanilines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-Butylhydroperoxide. *Molecules* **2016**, *11*, 978–987.

YU, H.; Adedoyin, A. ADME-Tox in Drug Discovery: Integration of Experimental and Computational Technologies. *Drug Discov. Today* **2003**, *8*, 852–861.

ZANOQUERA, C. Acetilcolina: intubación en anestesia. [online]. Fecha de acceso: 22/08/16 Recuperado de: <https://dereflexion.wordpress.com/2012/11/19/acetilcolina-intubacion-en-anestesia/>

ANEXOS.

Estos Anexos se encuentran en carpeta adjunta.