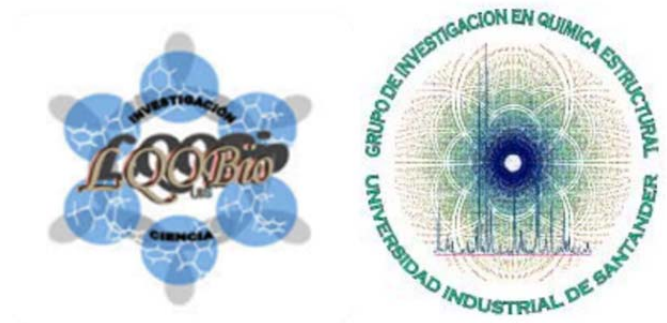


SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE 8-NITRO Y 5-NITRO-2-(4'-NITROFENIL) LEPIDINAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

CLAUDIA PATRICIA VILLAMIZAR CABALLERO



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

SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE 8-NITRO Y 5-NITRO-2-(4'NITROFENIL) LEPIDINAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA

CLAUDIA PATRICIA VILLAMIZAR CABALLERO

Proyecto de Grado para obtener el título de Químico

DIRECTOR:

JOSE ANTONIO HENAO MARTÍNEZ

Ph. D.en química

CODIRECTOR:

JUAN MANUEL URBINA GONZÁLEZ

Dr. en Ciencias Naturales

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

BUCARAMANGA

2016

*“Nuestra recompensa se encuentra
En el esfuerzo y no en el resultado.
Un esfuerzo total
Es una victoria completa”
Mahatma Gandhi.*

DEDICATORIA

Quiero dedicar este trabajo a mi familia, como un símbolo de esperanza, y agradecimiento por su apoyo en este camino de formación como profesional. A mi madre Ana María a mis hermanos y mis tíos por su apoyo y creer en mi capacidad para lograr cada meta trazada. A Manuel por apoyarme incondicionalmente en esos momentos difíciles, por siempre sacarme una sonrisa aun cuando las cosas estaban en el momento más oscuro.

AGRADEIMIENTOS

Expreso mis agradecimientos a:

A mi codirector Juan Manuel Urbina Gonzales, por su formación no solo como profesional sino también como persona, por su tiempo y apoyo incondicional en el desarrollo de este trabajo, por darme a entender que hay cosas que pasan y ver el lado positivo de las cosas.

A la universidad industrial de Santander, vicerrectoría de investigación y extensión, a la escuela de química y a todos los profesores por la formación académica, personal y profesional.

A los grupos de investigación involucrados en el desarrollo de este trabajo (GIQUE y LQOBio), a José Quintana, la profesora Graciela Díaz de Delgado y Ciro Rozo, gracias por su aporte y su ayuda técnica.

A mi director José A. Henao M. por su dedicación y asesoría en el desarrollo de esta investigación.

A mis compañeros de laboratorio Andrés Felipe León, Jeniffer Sarely y demás miembros de LQOBio por su compañía, apoyo en esas horas de trabajo y momentos de esparcimiento.

A mis amigos Mónica, Keila, Daniel, Jeisson, Leonardo y demás personas que me brindaron su apoyo y recorrieron junto a mí esta etapa de mi vida.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	22
1. MARCO TEÓRICO	23
1.1 LEISHMANIASIS	23
1.2 TETRAHIDROQUINOLINAS, QUINOLINAS Y NITROQUINOLINAS	25
1.2.1 Las tetrahydroquinolinas en la preparación de fármacos	26
1.2.2 Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas	29
1.2.3 Quinolinas y lepidinas	35
1.2.4 Síntesis de quinolinas y lepidinas	37
1.2.5 Síntesis de quinolinas a partir de aldiminas	42
1.2.6 Nitroquinolinas	43
1.2.6.1 Nitración de quinolinas	43
1.2.6.2 Nitración de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas	45
1.2.7 Síntesis de 4-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil)quinolina a partir de 4-N-arilamino-1-butenos mediante la secuencia ciclación tipo Friedel-Crafts -aromatización (oxidación)- nitración	46
1.3 CRISTALIZACIÓN	47
1.3.1 Cristalización de polimorfos	47
1.3.2 Mecanismos de formación de cristales	48
1.3.2.1 Nucleación	48
1.3.2.2 Nucleación primaria	49

1.3.2.3 Nucleación secundaria	49
1.3.2.4 Periodo de inducción de la cristalización	51
1.3.2.5 Estado metaestable de las disoluciones	51
1.3.2.6 Condiciones de cristalización cinéticas vs termodinámicas.	52
1.3.2.7 Crecimiento de cristales	53
1.4 POLIMORFISMO	53
1.5 DIFRACCIÓN DE RAYOS X	54
1.5.1 Técnicas de monocristal o de cristal único	54
1.5.2 Métodos con cámaras	57
1.5.2.1 Método de Laue	57
1.5.2.2 Método del cristal giratorio	57
1.5.2.3 Método de Weissenberg	58
1.5.2.4 Difractometría de cuatro círculos	59
1.5.3 Montaje del monocristal	61
1.5.4 Recopilación de datos, resultados y presentación	62
1.5.4.1 Recopilación de datos	62
1.5.4.2 Problema de fase y transformada de Fourier	62
1.5.4.3 Solución de la estructura	63
1.5.4.4 Resultados	63
1.5.4.5 Validación del modelo	65
1.6 ESTUDIO DEL POLIMORFISMO POR TERMOGRAVIMETRÍA (TGA) Y CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC)	66
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN	67

3. HIPÓTESIS	69
4. OBJETIVOS	70
4.1 OBJETIVO GENERAL	70
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
5. METODOLOGÍA	71
5.1 CONSIDERACIONES GENERALES	71
5.2 SÍNTESIS	74
5.2.1 Método general de preparación de las <i>N</i> -arilbencilidenaminas	74
5.2.2 Adición nucleofílica del fragmento alílico a las aldiminas, mediante reacción de Grignard con bromuro de alilmagnesio: obtención de <i>N</i> -(α -alilbencil)anilinas	76
5.2.3 Ciclación tipo Fridel-Crafts	78
5.2.4 Aromatización (oxidación) de 2-feniltetrahidrolepidinas	80
5.2.5 Nitración de 2-fenilepidinas	82
5.3 ESTUDIO CRISTALOGRAFICO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX) DE MONOCRISTAL	84
5.3.1 Cristalización	84
5.3.2 Preparación de la muestra	84
5.3.3 Recopilación y evaluación de datos	85
5.3.4 Solución y refinamiento de la estructura	85
5.3.5 Validación de la estructura	85
5.4 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA) Y DE CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC)	85
6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS OBTENIDOS	87
6.1 CARACTERIZACIÓN DE LAS QUINOLINAS Y PRECURSORES	88

6.1.1 Síntesis y caracterización de las aldíminas (1a-b)	88
6.1.1 C-alilación de las aldíminas 1a-b. Síntesis y caracterización de las N-(α -alilbencil)anilinas 2a-b	89
6.1.2 Síntesis y caracterización de las 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas 3a-b	90
6.1.3 Síntesis y caracterización de 2-fenil lepidinas 4a-b	92
6.1.4 Reacción de nitración (sustitución electrofílica aromática) de las lepidinas 2-fenil sustituidas	101
6.2 ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE NITRACIÓN EMPLEANDO HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES	108
6.3 ESTUDIO CRISTALOGRÁFICO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL	113
6.3.1 Cristalización	113
6.3.2 Caracterización cristalográfica de las nitro-lepidinas (5a y 5b)	113
6.3.3 Caracterización cristalográfica de 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a mediante DRX de monocristal	114
6.3.4 Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	120
6.3.5 Análisis termogravimétrico (TGA) para 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	121
6.3.6 Caracterización cristalográfica de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b mediante DRX de monocristal	122
6.3.7 Análisis de calorimetría diferencial de barrido de la la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b	128
6.3.8 Análisis termogravimétrico (TGA) de la la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b	129
7. CONCLUSIONES	131
8. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS.	132
CITAS BIBLIOGRÁFICAS	133

BIBLIOGRAFIA	148
ANEXOS	163

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Algunos derivados quinolínicos con importante actividad biológica.	25
Figura 2. Alcaloides extraídos de la planta <i>Galipea officinalis</i> .	27
Figura 3. Algunos compuestos tetrahydroquinolínicos presentes en productos naturales.	28
Figura 4. Tetrahydroquinolinas con propiedades farmacéuticas.	29
Figura 5. Estructuras de quinolinas presentes en los extractos de la <i>Galipea longiflora</i> con promisoría actividad biológica	35
Figura 6. Estructuras de algunos derivados de quinolinas con aplicación a nivel biológico.	36
Figura 7. Posibles mecanismos de nucleación.	49
Figura 8. Algunos tipos de procesos de nucleación y las diferentes zonas de sobresaturación.	52
Figura 9. Sistemas cristalinos y redes de Bravais	55
Figura 10. Producción de un diagrama de Weissenberg del tipo rotación-oscilación.	58
Figura 11. Goniómetro de cuatro círculos con geometría Euleriana	60
Figura 12 Esquema y aspecto de un goniómetro de cuatro círculos con geometría Kappa.	61
Esquema 13. Diagrama general de la metodología.	74
Figura 14. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 -400MHz) de la 2-fenil lepidina 4a.	94
Figura 15. Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 2-fenil lepidina 4a.	95
Figura 16. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 2-fenil lepidina 4a.	96
Figura 17. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-fenil lepidina 4a.	96
Figura 18. Espectro de ^1H - RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.	98

Figura 19. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.	98
Figura 20. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.	99
Figura 21. Espectro de correlación heteronuclear a múltiples enlaces HMBC de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.	100
Figura 22. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.	100
Figura 23. Espectro FT-IR (ATR) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil)lepidina (5a).	102
Figura 24. Espectro FT-IR (ATR) de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina (5b).	103
Figura 25. Espectro de ^1H - RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	104
Figura 26. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 100 MHz) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5 ^a .	105
Figura 27. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	106
Figura 28. Espectro de correlación heteronuclear HSQC 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	106
Figura 29. Espectro de correlación heteronuclear a multiples enlaces HMBC de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	107
Figura 30. Espectro de ^1H - RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.	108
Figura 31. Diagrama de los orbitales HOMO y LUMO de la 2-fenil lepidina 4a.	112
Figura 32. Diagrama de los orbitales HOMO y LUMO de la 6-metil-2-fenil lepidina 4b.	112
Figura 33. Operaciones de simetría del grupo Pbc _a	115
Figura 34. Estructura de la celda unidad 5a.	117
Figura 35. Planaridad del anillo quinolínico y el anillo de benceno sustituyente	118
Figura 36. Contactos a corto enlace intramolecular de la 5a.	118

Figura 37. Contactos corto enlace intermoleculares.	119
Figura 38. Perfil de difracción simulado de muestras policristalinas de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	120
Figura 39. Termograma obtenido por DSC para el compuesto 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a	121
Figura 40. Termograma de TGA obtenido para el compuesto 5a.	122
Figura 41. Elementos de simetría del grupo $P2_1/c$ presentes en la estructura del compuesto 5b. (a) centro de inversión, (b) eje de tornillo 2_1 y (c) plano de deslizamiento	124
Figura 42. Celda unidad del compuesto 5b.	125
Figura 43 Planaridad de los anillo quinolínico y los anillo de benceno sustituyente.	125
Figura 44. Contactos a corto enlace entre las moléculas 5b.	126
Figura 45. Perfil de difracción simulado de muestras policristalinas de la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.	128
Figura 46. Termograma obtenido por DSC para el compuesto la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.	129
Figura 47. Termograma de TGA (análisis termogravimétrico) de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.	130

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Formación de tetrahydroquinolinas a través de una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts catalizada por Bi(OTf) ₃ .	30
Esquema 2. Formación del hexafluorofosfato de <i>N,N</i> -dimetilhidrolepidinio.	30
Esquema 3. Formación de la 1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimetilquinolina (7) vía la <i>N</i> -metil- <i>N</i> -(3-metil-2-buten-1-il)anilina (6).	31
Esquema 4. Formación de las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas a partir de la <i>N</i> -bencilidenanilina.	32
Esquema 5. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-amino-2-metil-6-sustituidas usando un catalizador micelar en medio acuoso.	32
Esquema 6. Reacción de Povarov de bencil-encarbamatos catalizada por ácido fosfórico.	33
Esquema 7. Síntesis de tetrahydroquinolinas 2-sustituidas a través de una secuencia de reducción-aminación reductiva.	34
Esquema 8. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de nitrochalconas.	34
Esquema 9. Reacción de Skraup para la obtención de quinolinas.	38
Esquema 10. Reacción de Combes para la obtención de quinolinas.	39
Esquema 11. Obtención de quinolinas a partir de la síntesis de Conrad-Limpach-Knorr.	39
Esquema 12. Síntesis de quinolinas a partir de una aldimina y un éter insaturado.	40
Esquema 13. Síntesis de quinolinas empleando aldiminas y acetato de vinilo.	40
Esquema 14. Mecanismo propuesto para la reacción de Friedländer.	41
Esquema 15. Síntesis de Friedländer usando líquidos iónicos.	41
Esquema 16. Síntesis de Pfitzinger.	42
Esquema 17. Síntesis de quinolinas a partir de aldiminas.	43

Esquema 18. Regioselectividad en la reacción de nitración de quinolinas.	44
Esquema 19. Síntesis regioselectiva de <i>N</i> -acetil-8-nitrotetrahidroquinolinas.	46
Esquema 20. Proceso de identificación y caracterización estructural.	65

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Antecedentes bibliográficos de las sustancias empleadas como sustratos para este trabajo de investigación	88
Tabla 2. Cálculo de los valores de energía total para el complejo de Wheland durante la nitración de la quinolina sobre diferentes posiciones, empleando RHF/6-31G (tomado de la referencia 114)	109
Tabla 3. Cargas de Mulliken para cada átomo, en las diferentes moléculas estudiadas	111
Tabla 4. Resultado del proceso de cristalización.	113
Tabla 5. Datos cristalográficos obtenidos por DRX de monocristal de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.	114
Tabla 6. Descripción de las operaciones de simetría del grupo Pbc _a .	116
Tabla 7. Lista de contactos de corto enlace del compuesto 5a.	119
Tabla 8. Datos cristalográficos obtenidos por DRX de monocristal de la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.	123
Tabla 9. Lista de contactos de corto enlace del compuesto 5b.	126

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A1: Cromatograma de gases de la bencilidenanilina 1a. Los parámetros experimentales de describen en la parte experimental (pág. 43).	163
Anexo A2. Espectro FT-IR (ATR) de la bencilidenanilina 1a.	163
Anexo B1. Cromatograma de gases de la benciliden-4-metilanilina 1b.	164
Anexo B2. Espectro FT-IR (ATR) de benciliden-4-metilanilina 1b.	164
Anexo C1. Cromatograma de gases de la <i>N</i> -(α -alilbencil)anilina 2a.	165
Anexo C2. Espectro FT-IR (ATR) de la <i>N</i> -(α -alilbencil)anilina 2a.	165
Anexo D1. Cromatograma de gases de la <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-toluidina 2b.	166
Anexo D2. Espectro FT-IR (ATR) de <i>N</i> -(α -alilbencil)-4-toluidina 2b.	166
Anexo E1 Cromatograma de gases de la 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3a.	167
Anexo E2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3a.	167
Anexo F1. Cromatograma de gases de la 2-fenil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3b.	168
Anexo F2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3b.	169
Anexo G1. Cromatograma de gases de la 2-fenil lepidina 4a.	169
Anexo G2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil lepidina 4a.	170
Anexo H1. Cromatograma de gases de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.	170
Anexo H2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil-4-metil lepidina 4b.	171
Anexo I1. Estructuras calculadas para el estudio de la formación del complejo de Wheland en la posición 8 de la quinolina (imagen tomada de la referencia ¹¹⁴)	171
Anexo J. Cargas de Mulliken calculadas para los compuestos 2-fenil lepidina 4a, 5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a, 2-fenil- 6-metil lepidina 4b.	172

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN CRISTALOGRÁFICA DE 8-NITRO Y 5-NITRO-2-(4'-NITROFENIL) LEPIDINAS CON POTENCIAL ACTIVIDAD BIOLÓGICA*

AUTORA: Claudia Patricia Villamizar Caballero**

PALABRAS CLAVE: quinolinas, compuestos nitroquinolínicos, monocristales.

Durante décadas el estudio de los compuestos quinolínicos ha tenido gran relevancia debido a su presencia en una gran variedad de compuestos naturales y a su potencial actividad biológica; de ellos, los compuestos nitroquinolínicos han sido de gran interés debido a su promisoría actividad farmacológica, principalmente como compuestos anti-parasitarios, leishmanicidas y antibacteriales.

Los compuestos 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina y la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina se prepararon a través de una ciclación tipo Friedel-Crafts de *N*-(α -alilbencil)anilinas, su posterior aromatización por medio de una oxidación con azufre (S_8) y de una nitración para obtener las correspondientes nitro-lepidinas. Los productos se cristalizaron en mezclas apropiadas de acetato de etilo / heptano y así se obtuvieron los monocristales adecuados, que se caracterizaron por FT-IR, RMN 1H , ^{13}C y DRX de monocristal. Los productos cristalinos fueron sometidos además a un estudio termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC).

Usando la 2-fenil lepidina y la 2-fenil-6-metil lepidina como sustratos modelo de la nitración electrofílica aromática, se calcularon sus respectivas cargas de Mulliken y sus orbitales HOMO-LUMO, cuyos valores se correlacionaron con los productos observados por DRX de monocristal; los datos de DRX confirmaron inequívocamente la dinitración de las lepidinas, mostrando para la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina que existen 16 moléculas por celda unidad, en un sistema ortorrómbico con grupo espacial $Pbca$ (No. 61). Para la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina se determinó que existen 8 moléculas por celda unidad, en un sistema monoclinico con un grupo espacial $P2_1/n$ (No. 14).

* Proyecto de grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. José A. Henao, *PhD*; Juan Manuel Urbina G., *Dr. rer. nat.*

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS AND CRYSTALLOGRAPHIC CHARACTERIZATION OF 8-NITRO AND 5-NITRO-2-(4'-NITROPHENYL) LEPIDINES WITH POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVITY*

AUTHOR: Claudia Patricia Villamizar Caballero**

KEYWORDS: quinolines, nitroquinolinic compounds, monocrystals.

Quinolinic compounds have been from decades of high relevance due to their presence in several natural compounds and to their potential biological activity; from them, nitroquinolinic compounds have been of high interest due to their promising pharmacological activity, mainly as anti-parasitic compounds, as leishmanicidals and as antibacterials.

8-Nitro-2-(4'-nitrophenyl) lepidine and 6-methyl-5-nitro-2-(4'-nitrophenyl) lepidine were prepared through a Friedel-Crafts cyclization reaction of *N*-(α -allylbenzyl)anilines, aromatization through oxidation with melted sulfur (S_8) and a nitration reaction to obtain the corresponding nitro lepidines. The two products were crystallized from proper solvent mixtures of ethyl acetate / n-heptane and good monocrystals were obtained, which were characterized by FT-IR, 1H and ^{13}C -NMR and XRD of monocrystals. Crystalline products were also subjected to thermogravimetric (TGA) and differential scanning calorimetry (DSC) analyses.

Using 2-phenyl lepidine and 2-phenyl-6-methyl lepidine as model substrates for an electrophilic aromatic nitration, Mulliken charges were calculated as well as their HOMO-LUMO orbital energy, with values that were correlated with those products analysed by RXD of monocrystals; XRD data accurately confirmed double nitration of lepidinas, showing for 8-nitro-2-(4'-nitrophenyl) lepidine that they are 16 molecules in the unit cell, in an orthorhombic system with spatial group $Pbca$ (No. 16). For 6-methyl-5-nitro-2-(4'-nitrophenyl) lepidine it was determined that there are 8 molecules in the unit cell, in a monoclinic system with a spatial group $P2_1/n$ (No. 14).

* Undergraduate research project

** Science Faculty. School of Chemistry. José A. Henao, *PhD*; Juan Manuel Urbina G., *Dr. rer. nat.*

INTRODUCCIÓN

La necesidad de solucionar problemas de la salud ha hecho de la síntesis orgánica una potente herramienta para investigar, desarrollar nuevos compuestos y alternativas de síntesis, para así dar soluciones eficaces, sin generar un gran impacto en el medio ambiente. Como parte de su misión investigativa, el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Universidad Industrial de Santander ha venido estudiando metodologías de síntesis de tetrahydroquinolinas con comprobada actividad leishmanicida. Este proyecto presenta la síntesis de nuevas 5-nitro-2-fenil lepidinas empleando rutas de síntesis eficaces, derivados de los cuales se espera que presenten actividad biológica; además, en conjunto con el Grupo de Investigación de Química Estructural (GIQUE), grupo que cuenta con una amplia experiencia en el manejo de la técnica de difracción de rayos X, se desarrolló el estudio cristalográfico de los derivados lepidínicos sintetizados.

La identificación y caracterización de las nuevas 5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidinas se completó con el uso de espectroscopia infrarroja (FT-IR(ATR)), resonancia magnética nuclear (RMN), análisis térmico por termogravimetría (TGA), calorimetría de barrido diferencial (DSC) y difracción de rayos X.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 LEISHMANIASIS

La leishmaniasis (o leishmaniosis) es un conjunto de enfermedades zoonóticas y antroponóticas causadas por protozoos del género *Leishmania*. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad van desde úlceras cutáneas que cicatrizan espontáneamente, hasta formas fatales en las cuales se presenta inflamación grave del hígado y del bazo.¹ La descripción histórica del origen de enfermedad se remonta a la diferencia que presentaban los pacientes febriles diagnosticados erróneamente con malaria, los cuales no presentaban la periodicidad esperada en los ataques febriles y no eran receptivos al medicamento usado en aquel tiempo, la quinina; ante estas diferencias, Manson sugirió que la enfermedad no era malaria, sino que podría ser causada por tripanosomas.^{1, 2} Tiempo después el profesor de patología de la Royal Army Medical College, Mayor W. B. Leishman, reportó en 1900 la descripción de los órganos peculiares en la pulpa del bazo de un soldado que murió de fiebre Dum-Dum y más tarde publicó su trabajo en el *British Medical Journal (Brit. Med. J., 1903)* bajo el título “*On the possibility of the occurrence of tripanosomiasis in Indian*”.³ En una subsecuente investigación reportada en 1903, Charles Donovan, informó el hallazgo de cuerpos similares en el bazo de los pacientes que sufrían de fiebre prolongada con esplenomegalia en la Universidad Médica de Madrás (ahora Chennai-India). Él disputó la opinión de Leishman que eran tripanosomas degenerados, y también publicó sus conclusiones en el *Brit. Med. J.* como “*‘memorandum’ to Leishman’s paper*”.⁴ Laveran y Mensil (1903), tras examinar las muestras enviadas por Donovan, llegaron a la conclusión de que los organismos fueron “*Piroplasmata*” Tras las disputas entre Leishman y Donovan la máxima autoridad de parasitología de la época, Ronald Ross, asumió las investigaciones sobre el parásito de Kala-

Azar en Calcuta y durante ese mismo año se puso fin a todas las controversias mediante la acreditación en forma conjunta a Leishman y a Donovan para el descubrimiento del parásito; se le llamó "*Leishmania donovani*". Poco tiempo después Leonard y Rogers propusieron un tratamiento para la enfermedad mediante *Tartar Emetic* (tartrato de potasio y antimonio), 2% en solución intravenosa.⁵ Posteriormente Rogers (1918) utilizó *Napier* (tartrato de sodio y antimonio), un compuesto de antimonio pentavalente con 9 dosis de 2-3 g que presentaba una tasa de curación de 90%. La *Urea Stibamine* de Brahamchari, un compuesto pentavalente del antimonio, también tuvo éxito consiguiendo una tasa de curación del 90%. Otro de los medicamentos usados para el tratamiento de la leishmaniasis ha sido el Pentostam (*Sodium Stibogluconate*), o SAG (*sodium antimony gluconate*), compuesto introducido por Kikuth y Schmidt, así como el Solustibosan, que contiene 100 mg de antimonio por 1 mL,⁶ con una tasa de cura de 90%.^{7,8} Otro compuesto ampliamente usado es la Pentamidina en dosis de 4 mg/Kg de peso corporal, con una capacidad de respuesta de 74% y con la desventaja de ser altamente tóxica,⁹ la Amfotericina B es otro los compuestos usados para el control de la leishmaniasis visceral⁶ con una tasa de cura del 96%, muy efectiva y no tóxica, pero muy costosa.¹⁰ Es importante resaltar el trabajo de A. Fournet del *Institut Français de Recherche Scientifique pour le Développement en Coopération* (ORSTOM), quien realizó un estudio muy amplio en la planta originaria de las selvas de Bolivia *Galipea longiflora*, de donde se extrajeron alcaloides quinolínicos con alta actividad antiprotozoal, planta usada por los indígenas de la región para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea.¹¹

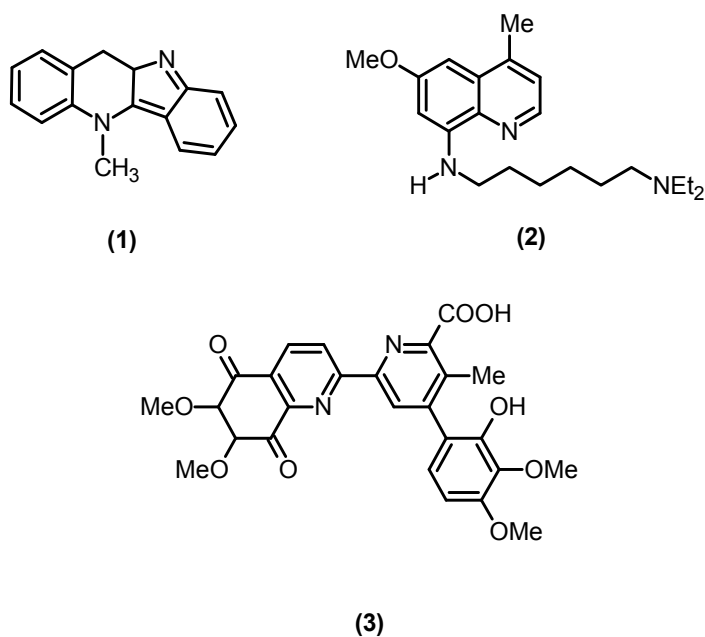
Como parte de los esfuerzos sintéticos dirigidos a la búsqueda de nuevas entidades químicas con potencial actividad biológica, el grupo de investigación LQOBio ha venido trabajando durante los últimos años, bajo la supervisión del profesor Juan Manuel Urbina, en el empleo de rutas clásicas de síntesis de (tetrahidro)lepidinas como potenciales agentes leshmanicidas,¹² destacándose el

trabajo de grado de Sebastián Flórez Rueda, quien desarrolló una ruta de síntesis extendida en “one-pot” para este tipo de compuestos.^{13,14}

1.2 TETRAHIDROQUINOLINAS, QUINOLINAS Y NITROQUINOLINAS

Uno de los grupos más representativos dentro de los productos naturales que presentan variedad de actividad biológica corresponde a los alcaloides. Dentro de este grupo de moléculas se pueden destacar aquellas que contienen en su estructura al esqueleto quinolínico y al tetrahydroquinolínico, no solo porque representan un amplio número de compuestos, sino porque presentan en su mayoría actividad antiparasitaria.¹⁵ La importancia de las tetrahydroquinolinas se debe, principalmente, a que gran parte de sus derivados poseen un amplio rango de actividad biológica: algunas de ellas (**figura 1**) se han usado en el tratamiento de enfermedades parasitarias como la malaria (**1**),¹⁶ contra los parásitos *T. cruzi*¹⁷ (**2**) y como antibióticos antitumorales (**3**).¹⁸

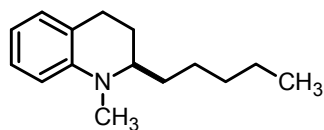
Figura 1. Algunos derivados quinolínicos con importante actividad biológica.



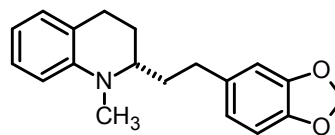
Además de su importancia debida a su actividad biológica, las quinolinas son precursores fundamentales utilizados en nanoestructuras y mesoestructuras con funciones fotónicas y electrónicas mejoradas, y también son usadas en el estudio de procesos bio-orgánicos y bio-organometálicos.¹⁹

1.2.1 Las tetrahydroquinolinas en la preparación de fármacos Las 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, son compuestos heterocíclicos nitrogenados, que están presentes en compuestos naturales biológicamente activos y agentes medicinales de relevancia farmacológica, por lo cual se han destacado en la síntesis orgánica; por ejemplo, los compuestos bioactivos que fueron aislados de la planta nativa de las montañas venezolanas *Galipea officinalis* Hancock, los cuales han sido ampliamente usados debido a su potencial antibiótico y actividad citotóxica.²⁰ Dicha planta contiene alcaloides de quinolina 2-sustituidos, usados en la medicina popular como tónico en la dispepsia, disentería, diarrea y fiebre; se ha demostrado que el extracto etanólico de la corteza de *G. officinalis*, tiene actividad contra la *Mycobacterium tuberculosis*.²¹ Los estudios fitoquímicos realizados a la corteza de esta planta, muestran la presencia de alcaloides tetrahydroquinolínicos 2-sustituidos identificados en la **figura 2** como (-)-angustureina (**4**), (-)-galipinina (**5**), (-)-cuspareina (**6**), (-)-galipeina (**7**).²²

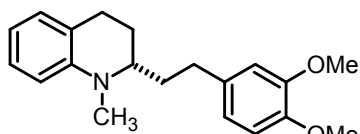
Figura 2. Alcaloides extraídos de la planta *Galipea officinalis*.



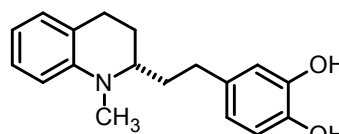
(4)



(5)



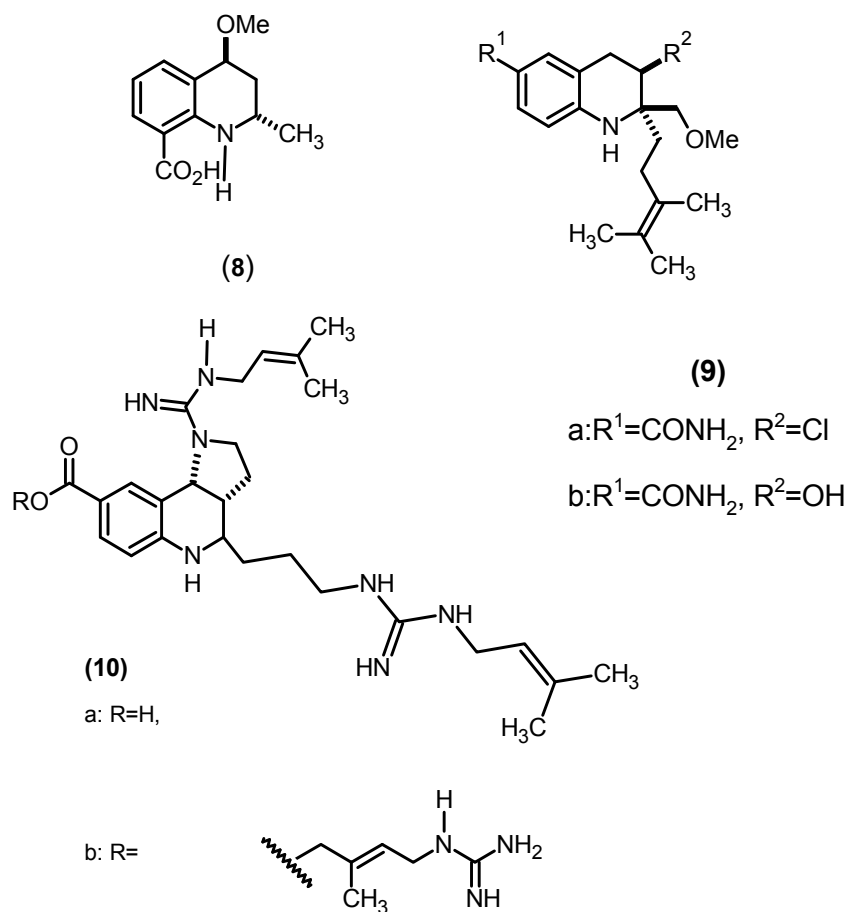
(6)



(7)

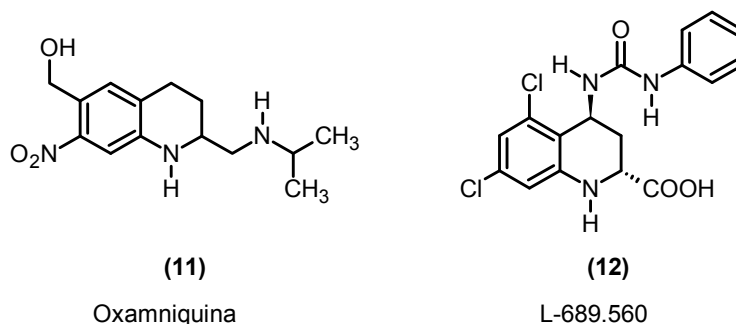
Las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas presentes en productos naturales, como por ejemplo la helquinolina (**8**) aislada de la cepa bacteriana *Janibacter limosus*, ha presentado una alta actividad antibacteriana y antifúngica.²³ Los alcaloides (**9a**) y (**9b**), llamados también benzastatinas C y D, fueron extraídos de *Streptomyces nitrosporeus* y han mostrado una importante actividad inhibitoria en procesos que involucran la peroxidación lipídica y toxicidad del glutamato,²⁴ además de una potente actividad antiviral.²⁵ Otros ejemplos de la presencia de tetrahidroquinolinas en productos naturales son el ácido (-)-martinélico (**10a**) y la martinelina (**10b**) (**figura 3**), alcaloides guanidínicos de Bignoniaceae extraídos de la planta amazónica *Martinella iquitosensis*; esta planta es usada en los países suramericanos como un medicamento para tratar dolencias oculares; sus alcaloides son conocidos por ser antagonistas no-peptídicos de los receptores B₁ y B₂ de la bradicinina,²⁶ por sus efectos combinados de actividad antimicrobiana, y por la reducción de la inflamación, que tiene un valor terapéutico en el tratamiento de la conjuntivitis.²⁷

Figura 3. Algunos compuestos tetrahidroquinolínicos presentes en productos naturales.



Existe un diverso número de derivados de tetrahidroquinolinas que se emplean actualmente como fármacos, o que se están probando como drogas potenciales. Entre estas tetrahidroquinolinas se destaca la Oxamniquina (**11**), un agente antiesquistosómico empleado en el tratamiento de la infección de *S. mansoni* (infección de esquistosomiasis intestinal); esta sustancia, al parecer puede inhibir tanto la síntesis del ADN como del ARN y por lo tanto la síntesis proteica en esquistosomas. A su vez el derivado tetrahidroquinolínico conocido como L-689.560 (**12**) (**figura 4**) resultó ser uno de los más potentes antagonistas del (*N*-metil-*D*-aspartato) NMDA, hasta hoy conocidos.¹⁵

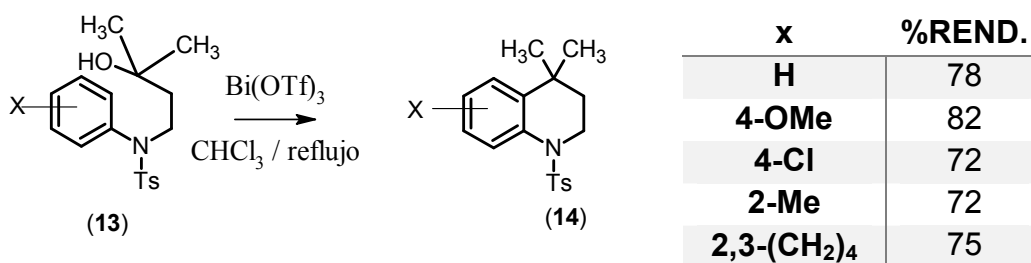
Figura 4. Tetrahydroquinolinas con propiedades farmacéuticas.



1.2.2 Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas La construcción del anillo 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico se puede hacer mediante diferentes métodos, principalmente por la reducción de derivados quinolínicos o mediante reacciones de expansión del anillo, reacciones enantioselectivas tipo Reissert,²⁸ ciclaciones tipo Heck,²⁹ reacciones redox intramoleculares³⁰ y reacciones secuenciales aza-Michael-Manich de *o*-amino benzaldehídos y enoles.³¹

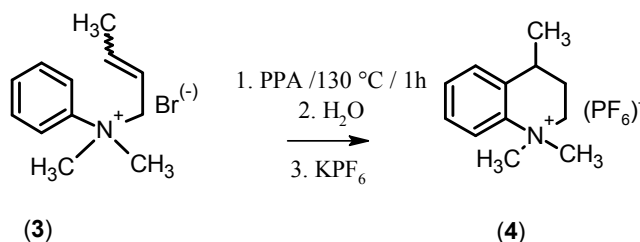
Las reacciones de ciclación tipo Friedel-Crafts promovidas por catalizadores ácidos de Lewis y de Brønsted son un método eficiente para la síntesis de derivados cíclicos y heterocíclicos; una de las aproximaciones cercanas a la síntesis de las tetrahydroquinolinas empleando una reacción intramolecular tipo Friedel-Crafts (**esquema 1**) involucra alcoholes terciarios (**13**) en presencia de Bi(OTf)₃ como catalizador, para generar las tetrahydroquinolinas (**14**) funcionalizadas en el anillo bencénico y di-metil sustituidas en C-4, con buenos rendimientos.³²

Esquema 1. Formación de tetrahydroquinolinas a través de una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts catalizada por Bi(OTf)₃.



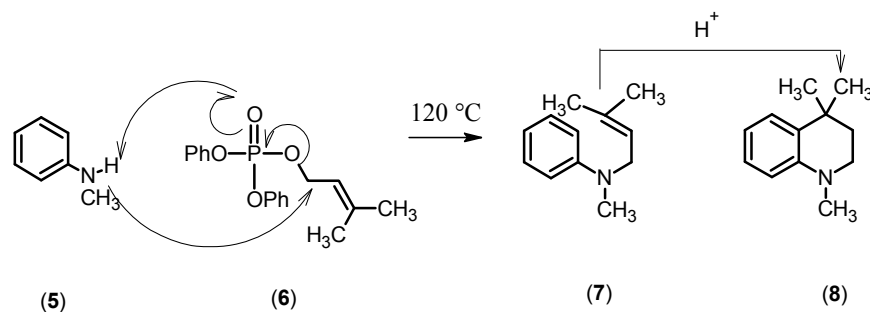
Otras síntesis de tetrahydroquinolinas mediante ciclaciones intramoleculares tipo Friedel-Crafts, emplean diversas anilinas como producto de partida y ácido polifosfórico (PPA) como catalizador, donde el bromuro de (2-butenil)dimetilfenilamonio (**3**) se convierte en el hexafluorofosfato de *N,N*-dimiltetrahidrolepidinio (**4**) (esquema 2).³³

Esquema 2. Formación del hexafluorofosfato de *N,N*-dimetilhidrolepidinio.



De manera similar, la interacción de la *N*-metilanilina (**5**) con el 3-metil-2-butenildifenilfosfato (**6**) lleva a la formación de dos productos: la *N*-metil-*N*-(3-metil-2-butenil) anilina (**7**) y la 1,2,3,4-tetrahydro-1,4,4-trimetilquinolina (**8**) (esquema 3).

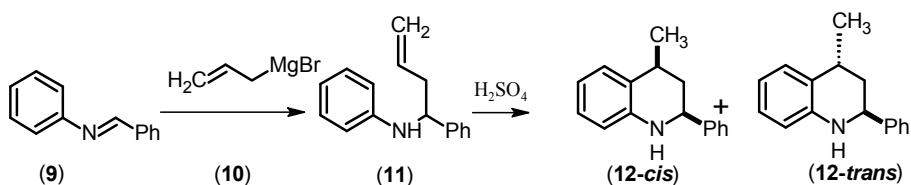
Esquema 3. Formación de la 1,2,3,4-tetrahidro-1,4,4-trimetilquinolina (7) vía la *N*-metil-*N*-(3-metil-2-buten-1-il)anilina (6).



La anilina *N,N*-disustituída (7) participa como intermediario de la reacción y en condiciones ácidas se transforma *in situ* en la tetrahidroquinolina (8) mediante alquilación electrofílica intramolecular, mediante un proceso de ciclación *6-endo-trig*.

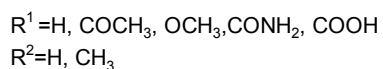
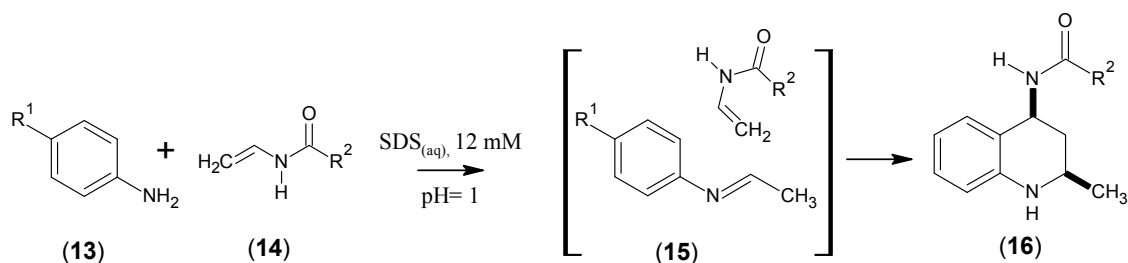
La alquilación electrofílica intramolecular de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos ha sido estudiada por *Kouznetzov* y colaboradores. La alta reactividad del átomo de carbono en *orto* de la anilina hacia electrófilos permite una fácil ciclación de las anilinas con un grupo alquilo que lleva un centro electrófilo en el átomo del C-3,¹⁵ como se muestra en el **esquema 4**. Tales compuestos se preparan por reacción de la *N*-bencilidenanilina (9) con bromuro de alilmagnesio (10).³⁴ El 4-fenil-4-*N*-fenilamino-1-buteno (11) obtenido por la reacción de *N*-fenil-*N*-(1-fenilmetiliden)amina con bromuro de alilmagnesio (10), se somete a una ciclación, con ácido sulfúrico como catalizador, obteniéndose la mezcla de isómeros *cis* (12) y *trans* 4-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.³⁵

Esquema 4. Formación de las 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas a partir de la *N*-bencilidenanilina.



Recientemente *Kouznetsov* y colaboradores implementaron una nueva ruta de síntesis de tetrahydroquinolinas a través de una reacción dominó de adición de Michael + Diels-Alder en presencia de micelas de dodecil sulfato de sodio (SDS) en medio acuoso (**esquema 5**). Este es un método general y eficiente para la construcción de tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas de alto interés biológico.³⁶

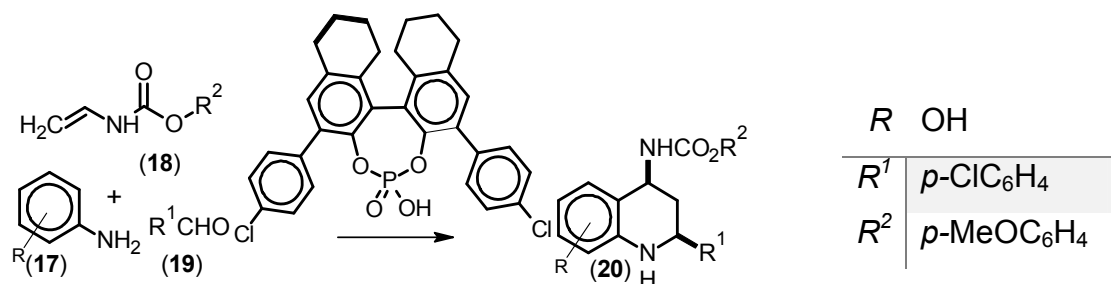
Esquema 5. Síntesis de tetrahydroquinolinas 4-amino-2-metil-6-sustituidas usando un catalizador micelar en medio acuoso.



La reacción de Povarov, una reacción aza-Diels-Alder estereoselectiva de demanda inversa (IEDDA), entre 2-azadienos y olefinas ricas en electrones, permite una rápida construcción de tetrahydroquinolinas polisustituídas; la reacción es catalizada por ácidos polipróticos o de Lewis. En el **esquema 6** se muestra una reacción de Povarov de tres componentes enantioselectiva en presencia de un catalizador ácido quiral. El vinilcarbamato (18) es el dienófilo debido a que la

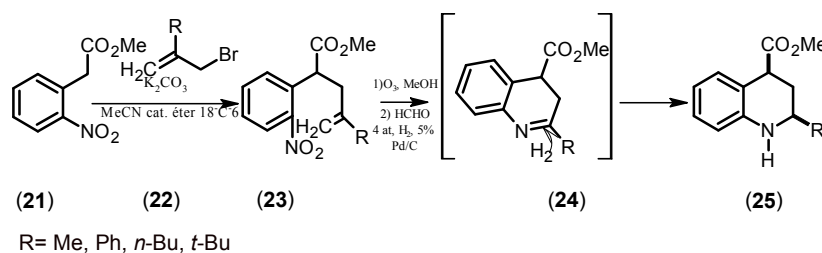
función NH puede formar puentes de hidrógeno con el catalizador, evitando la necesidad de una función OH en las anilinas (**17**), además porque el producto resultante (2,4-*cis*)-4-amino-2-aquil(aril)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**20**) es una subunidad estructural importante que se encuentra en productos naturales bioactivos y candidatos a fármacos. Es una reacción quiral de tres componentes catalizada por un ácido fosfórico quiral, altamente enantioselectiva.³⁷ Una investigación posterior, proporcionó buenos rendimientos de los cicloadductos derivados de anilinas pobres en electrones, prolongando el tiempo de reacción.³⁸

Esquema 6. Reacción de Povarov de bencil-encarbamatos catalizada por un ácido fosfórico quiral.



La obtención de tetrahidroquinolinas propuesta por Bunce y su equipo de trabajo, consiste en una secuencia de reducción-aminación de 2-nitroarilcetonas y aldehídos de interés, en condiciones de hidrogenación con 5% de Pd/C como catalizador.³⁹ La síntesis (**esquema 7**) presenta una secuencia de reacciones preparando los sustratos (**23**) mediante una alquilación del metil(2-nitrofenil)acetato (**21**) con haluros alílicos (**22**) respectivamente; la posterior reducción del grupo nitro aromático, una condensación de la anilina o hidroxilamina con el carbonilo de la cadena lateral, la reducción del intermediario (**24**) resultante mediante la aminación reductora de tetrahidroquinolinas con formaldehído producido en la ozonólisis genera el producto (**25**) con rendimientos de 73-80%.

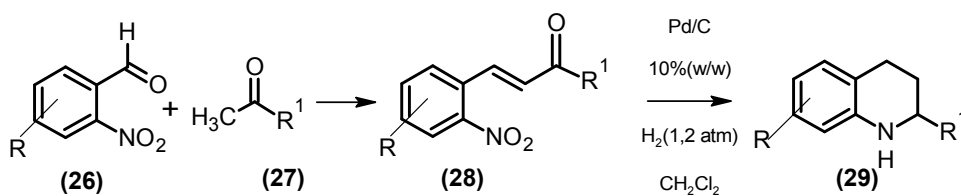
Esquema 7. Síntesis de tetrahidroquinolinas 2-sustituidas a través de una secuencia de reducción-aminación reductiva.



	R	%Rend.
25a	CH ₃	80
b	Ph	73
c	<i>n</i> -Bu	76
d	<i>t</i> -Bu	74

La síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas-2-sustituida (**29**) (**esquema 8**) obtenidas mediante una ciclación reductiva intramolecular en *one-pot* de 2-nitro-chalconas (**28**), con hidrógeno gaseoso en presencia de Pd/C como catalizador y usando CH₂Cl₂ como solvente, es un método simple y versátil, ya que las nitrochalconas son fácilmente accesibles mediante una condensación de Claisen-Schmit de 2-nitrobenzaldehídos (**27**) y cetonas enolizables (**27**).⁴⁰

Esquema 8. Síntesis de tetrahidroquinolinas a partir de nitrochalconas.

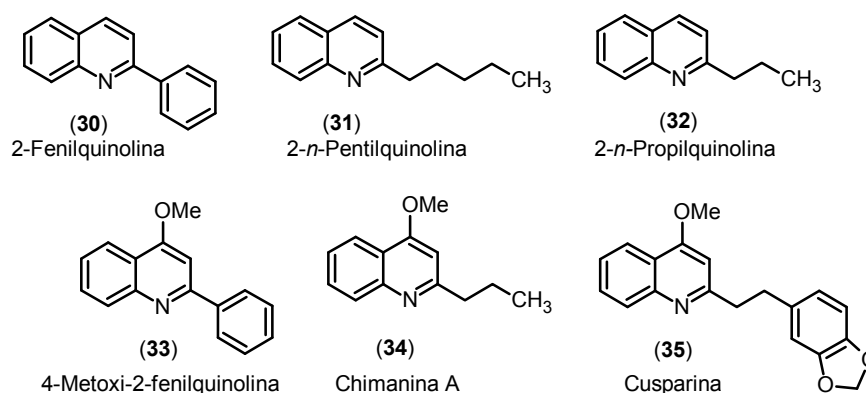


	R	R ¹	% Rend.
29a	H	Ph	88
b	H	(4-OMe)C ₆ H ₄	87
c	H	(2-Me)C ₆ H ₄	65
d	H	2-naftil	82
e	4-NMe ₂	Ph	77
f	5-OMe	Ph	82
g	H	CH ₃	50

1.2.3 Quinolinas y lepidinas La quinolina fue aislada por primera vez del alquitrán de hulla en 1834 por Runge; es un líquido incoloro de punto de ebullición 237 °C. La palabra quinolina es derivada de quina, que es una planta de la familia de las *Rubiaceas*, del género *Cinchona*, de donde se extraen algunos de sus derivados con potencial actividad biológica en el tratamiento de la malaria;⁴¹ también es conocido por que muchos de sus derivados se emplean en la formación de moléculas y polímeros conjugados que mejoran propiedades ópticas, electrónicas y excelentes propiedades mecánicas¹⁹

El núcleo de la quinolina se presenta en varios compuestos naturales, como en los extractos de la *Galipea longiflora*, que se encuentra principalmente en territorio Boliviano (**figura 5**); estos alcaloides derivados de la quinolina mostraron tener una alta actividad biológica contra la leishmaniasis cutánea y otras enfermedades gastroprotectoras;^{11,42} además han mostrado resultados promisorios en los ensayos biológicos de actividad antiprotozoaria, retroviral, citotóxica y contra la tuberculosis.⁴³

Figura 5. Estructuras de quinolinas presentes en los extractos de la *Galipea longiflora* con promisoría actividad biológica

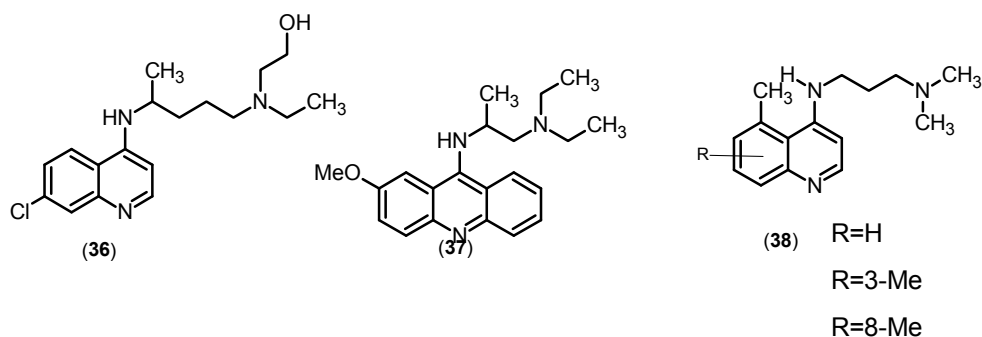


Los derivados quinolínicos, su síntesis y el estudio de sus propiedades, también han estado en el centro de atención de los químicos orgánicos durante los últimos

años. Además, las quinolinas y en general las poliimidias aromáticas, son ampliamente utilizadas en la química de coordinación debido a la accesibilidad de sus primeros orbitales π^* , una vez se han unido a metales de transición. La quinolina también se ha empleado como grupo terminal de los éteres corona; estos éteres sirven de transportadores de sustancias a través de diversas membranas biológicas.

El interés científico por las quinolinas y sus derivados radica en que presentan un amplio rango de actividad biológica; algunos ejemplos se presentan en la **figura 6** en la que se destacan compuestos con actividad antimalarica (**36**), antirrítmica (**37**), agente antitumoral (**38**).

Figura 6. Estructuras de algunos derivados de quinolinas con aplicación a nivel biológico.

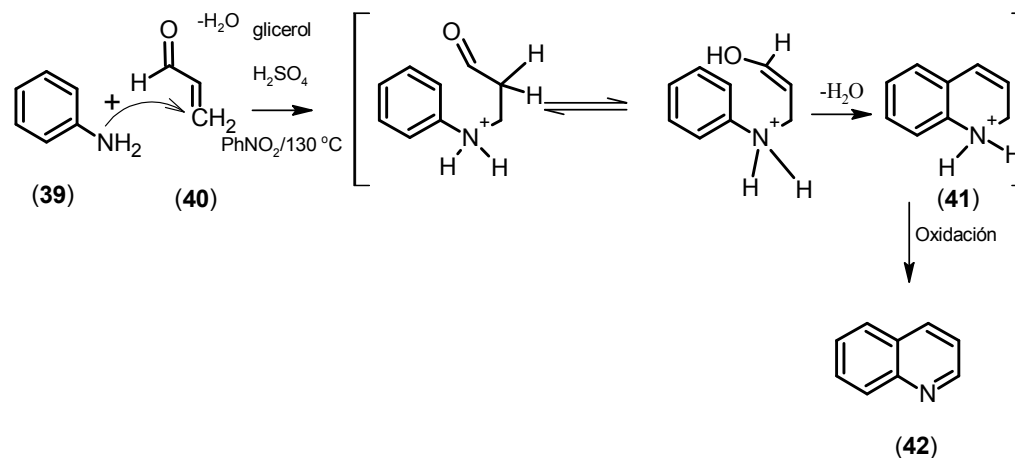


En el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander (UIS) se han desarrollado varios trabajos de investigación en los cuales se han obtenido compuestos con alta actividad antifúngica contra algunos dermatofitos y con actividad anti-chagásica, como el caso de algunas homoalilaminas, tetrahidrolepidinas y lepidinas sustituidas; estos compuestos son sustancias potenciales para el desarrollo de nuevas drogas más potentes y seguras.⁴⁴⁻⁴⁵

1.2.4 Síntesis de quinolinas y lepidinas La preparación de quinolinas puede llevarse a cabo mediante diversos tipos de reacciones, entre las que se destacan la reacción de Döbner-von Miller,⁴⁶ Friedländer,⁴⁷ Pfitzinger,⁴⁸ Conrad-Limpach y Knor,⁴⁹ Combes⁵⁰ y el método de Gagan-Lloyd.⁵¹ En la actualidad el diseño e implementación de nuevas rutas de síntesis de novedosos derivados de la quinolina es una tarea prioritaria para los químicos heterociclistas. De las metodologías de síntesis que se destacan por su versatilidad y que implican sustituciones electrofílicas aromáticas está la síntesis de Skraup⁵² y la síntesis de Combes.⁵⁰

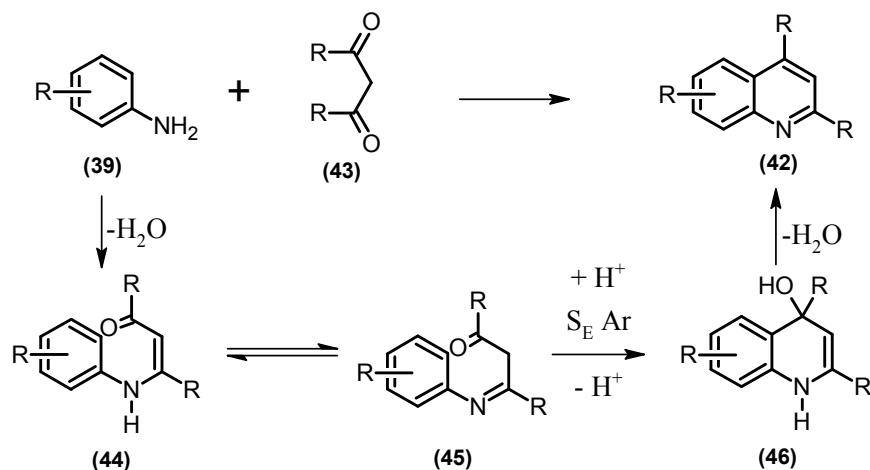
Los métodos de síntesis de quinolinas se pueden clasificar de acuerdo con la manera como se construye el anillo y según los precursores que se emplean. En la síntesis de quinolinas a partir de arilaminas o aldiminas (una de las rutas sintéticas más conocidas para la construcción de un anillo quinolínico o sus derivados) se usa la síntesis de Skraup⁵² (**esquema 9**), lo cual implica una serie de reacciones inducidas por el calentamiento con glicerol, ácido sulfúrico concentrado como catalizador y nitrobenzeno como agente oxidante, de una amina aromática primaria (**39**), en la que al menos una posición *orto* con respecto al grupo amino no está sustituido. El primer paso de esta reacción implica un ataque nucleofílico de la anilina (**39**) al compuesto carbonílico α,β -insaturado (**40**) en la posición β , produciendo posteriormente un ataque electrofílico al anillo aromático por parte del carbono electrofílico del compuesto carbonílico protonado, formando la dihidroquinolina (**41**) que posteriormente sufre deshidratación y oxidación, convirtiéndose en la quinolina (**42**), que contiene sólo los sustituyentes que estaban originalmente presentes en la amina aromática. Las quinolinas sustituidas en el anillo piridínico se pueden obtener por una síntesis de Skraup modificada, con una acroleína sustituida o con una vinil cetona que se utiliza en lugar de glicerol.⁵²

Esquema 9. Reacción de Skraup para la obtención de quinolinas.



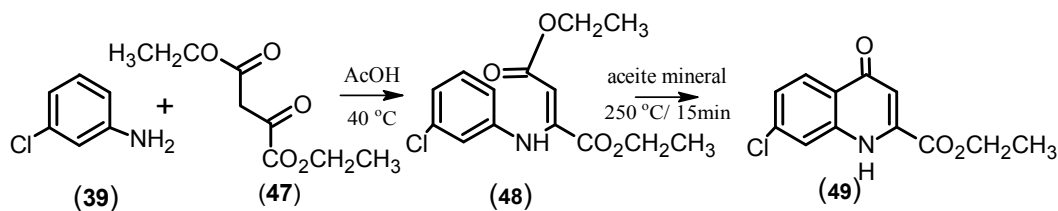
En la síntesis de Combes⁵⁰ (**esquema 10**) se hacen reaccionar arilaminas primarias (39) con una posición *orto* libre, las cuales pueden llevar a cabo una ciclo condensación con β -dicetonas o β -cetoaldehídos (43) en un medio fuertemente ácido; por ejemplo, la obtención de la quinolina (42) implica en un inicio la formación de β -enaminonas (44) o las *N*-ariliminas (45), que después de la protonación del enlace C=O sufren una hidroxialquilación intramolecular y una posterior deshidratación a través de la 1,2-dihidroquinolina (46) para producir la quinolina (42).^{46,52}

Esquema 10. Reacción de Combes para la obtención de quinolinas.



La síntesis de Conrad-Limpach-Knorr⁴⁹ utiliza β -cetoésteres y produce quinolonas. Los cetoésteres (**47**) reaccionan con anilinas por el grupo (C=O) más reactivo para dar un éster β -aminoacrílico (**48**) que puede ser térmicamente ciclado a 250 °C para dar una 4-quinolona (**esquema 11**).

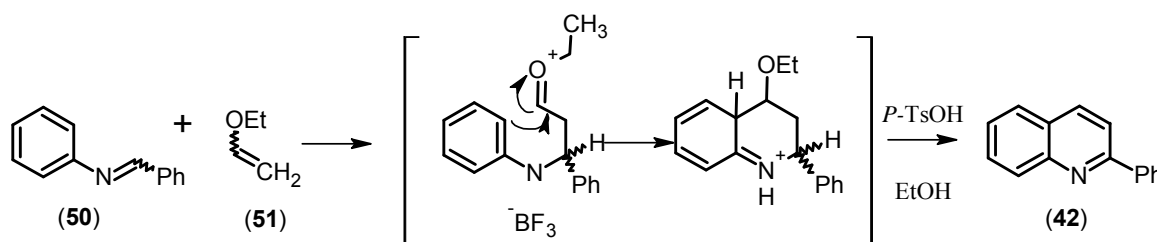
Esquema 11. Obtención de quinolinas a partir de la síntesis de Conrad-Limpach-Knorr.



En 1965, el químico ruso L. Povarov usó en la síntesis de quinolinas 2-sustituidas las *N*-feniliminas como sustratos azadiénicos que, a su vez, son considerados como una aldimina. La síntesis de la 2-fenilquinolina se logró haciendo reaccionar la bencilidenanilina (**50**) y el éter etilvinílico (**51**), con el dieterato trifluoruro de boro seguido del tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico. Finalmente, la quinolina (**50**) resultó ser un aducto de la cicloadición (4+2) de una reacción tipo Diels-Alder.

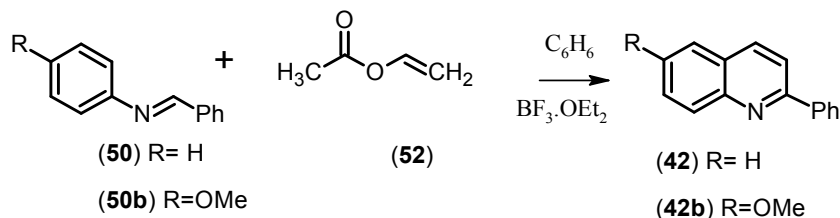
Povarov propuso un esquema para esta reacción, en donde hay una adición del éter insaturado sobre el carbono imínico de la aldimina coordinada con el ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) y una ciclación del producto obtenido a partir de la bencilidenanilina y el éter etilvinílico, para dar un derivado que luego forma el anillo quinolínico (**esquema 12**).⁵³

Esquema 12. Síntesis de quinolinas a partir de una aldimina y un éter insaturado.



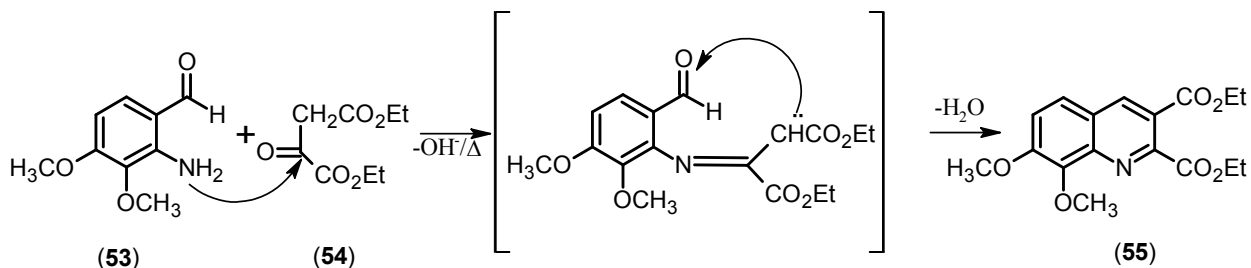
Kametani a su vez obtuvo la quinolina (42) con buenos rendimientos empleando acetato de vinilo (52), bencilidenanilina (50), benceno seco a reflujo y cantidades catalíticas de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ con agitación durante 48 horas⁵⁴ (**esquema 13**).

Esquema 13. Síntesis de quinolinas empleando aldiminas y acetato de vinilo.



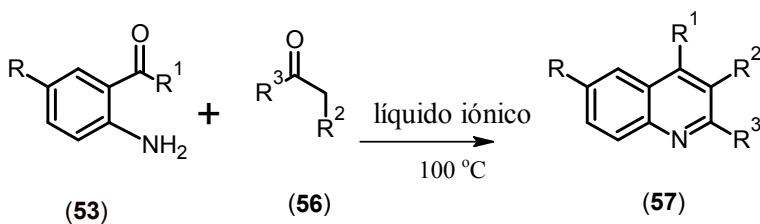
Para la síntesis de quinolinas sustituidas Friedländer empleó la reacción entre anilinas *orto*-acil (formil) sustituidas (53) y compuestos α -cetodicarbonílicos (54). Por medio de esta ruta se pueden sintetizar derivados como el ácido 7,8-dimetoxiquinolino-2,3-dicarboxílico (55),⁴⁷ (**esquema 14**).

Esquema 14. Mecanismo propuesto para la reacción de Friedländer.



Sanjay y colaboradores sintetizaron quinolinas sustituidas biológicamente activas y quinolinas policíclicas fusionadas utilizando la reacción de Friedländer; para este propósito se hizo reaccionar 2-aminoacetofenona, 2-amino-5-clorofenona (**53**), con una variedad de cetonas / cetoésteres (**56**), en líquidos iónicos como se muestra en el **esquema 15**, dando como resultado quinolinas sustituidas (**57**) por medio de reacciones que ocurren en condiciones relativamente suaves, sin uso de catalizadores contaminantes, donde el líquido iónico actúa como un promotor para una síntesis regioespecífica y con rendimientos hasta de 95%.¹⁹

Esquema 15. Síntesis de Friedländer usando líquidos iónicos.

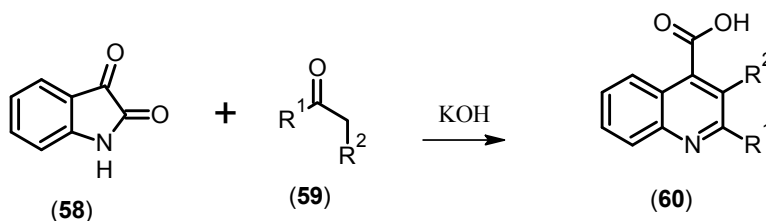


Compuesto	R	R ¹	R ²	R ³	(%) Rend.
57^a	Cl	Ph	CO ₂ Et	Me	95
57^b	H	Me	Me	Me	91
57^c	H	Me	H	Ph	92
57^d	Cl	Ph	H	PH	88

Una modificación de la síntesis de Friedländer; es la reacción de Pfitzinger, en la que se usa como precursor la isatina estable (**58**) en lugar de un *orto*-

aminobenzaldehído; en medio básico se da la reacción con un compuesto carbonílico (**59**) que permite la formación del ácido quinolin-4-carboxílico (**60**) como se presenta en el **esquema 16**.⁴⁸

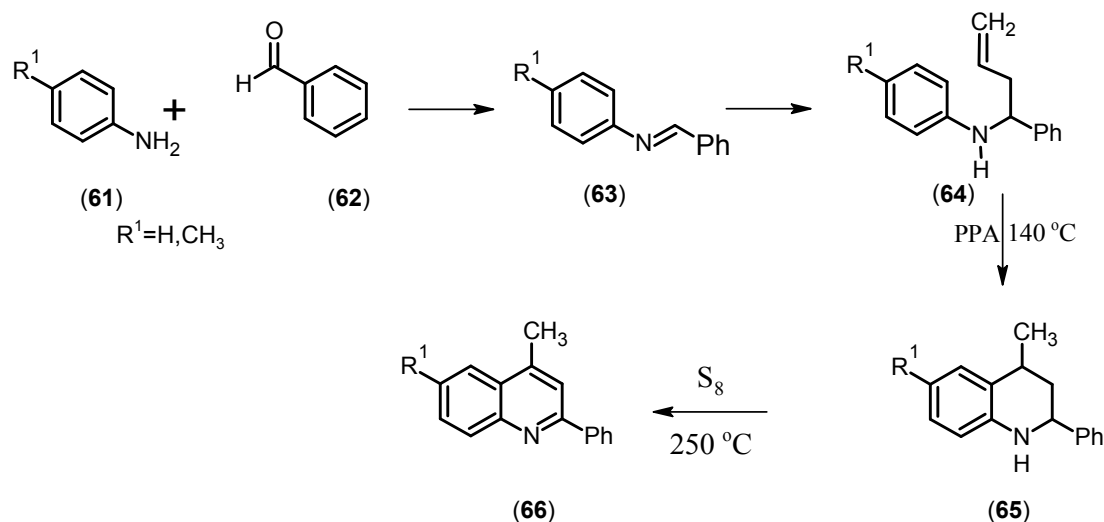
Esquema 16. Síntesis de Pfitzinger.



El ácido 2-fenilquinolin-4carboxílico, conocido comúnmente como atofan o cinofeno, se sintetiza mediante esta ruta, empleando acetofenona ($R^1=\text{CH}_3$, $R^2=\text{Ph}$); este derivado quinolínico es usado en el tratamiento de la gota y el reumatismo.⁴⁸

1.2.5 Síntesis de quinolinasy lepidinas a partir de aldiminas La síntesis de quinolinas y lepidinas a partir de la C-alkilación de aldiminas y posterior ciclación *6-exo-trig* de los 4-*N*-arilamino-1-butenos, fue propuesta en 1991;³⁴ esta síntesis fue estudiada en el grupo de investigación de Química Orgánica, adquiriendo experiencia en la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante una ciclación tipo Friedel-Crafts usando homoalilaminas;¹² esta metodología consta de 4 pasos (**esquema 17**): condensación de aminas (**61**) con aldehídos (**62**) de fácil acceso y bajos costo, seguido de una alilación de iminas (**63**), una alquilación electrofílica de alquenos (**64**) y por último una aromatización por medio de una oxidación con azufre de la tetrahydroquinolina (tetrahidrolepidinas) (**65**) y obtener la quinolina (lepidinas) (**66**) como producto deseado.

Esquema 17. Síntesis de quinolinas a partir de aldiminas.



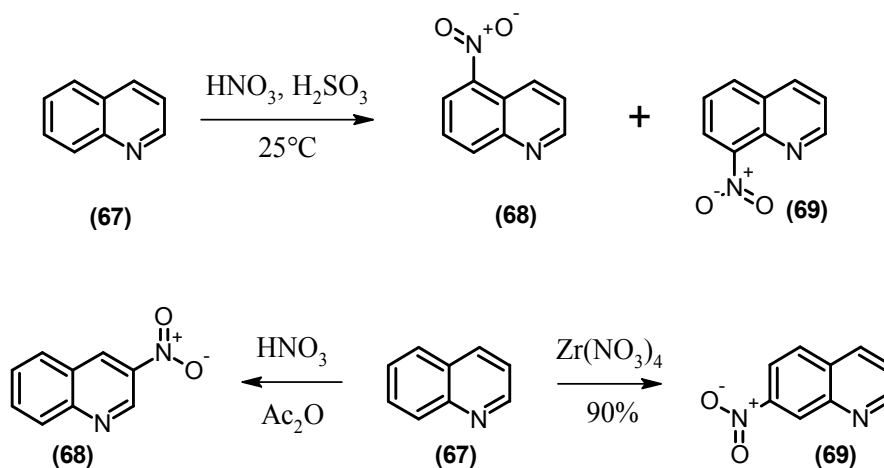
1.2.6 Nitroquinolinas La síntesis de heterociclos con potencial farmacológico ha hecho que el estudio de las nitroquinolinas tome gran relevancia en la síntesis orgánica, debido a su presencia en compuestos con actividad biológica como leishmanicidas,⁵⁵ agentes antifúngicos⁴⁴ o antiparasitarios.⁵⁶

1.2.6.1 Nitración de quinolinas La reacción de nitración es una de las reacciones de S_EAr más estudiadas desde el punto de vista mecanístico. Los primeros estudios por Ingold y colaboradores demostraron que el agente nitrante era el ion nitronio (NO₂⁺) y que la reacción implica un intermediario σ (complejo de Wheland).⁵⁷

Después de la síntesis de la quinolina e independientemente de la ruta de síntesis que se elija, la inclusión de un grupo amino en la posición 8 de este sistema, implicará como primera medida una nitración, para una posterior reducción al grupo amino. Sin embargo, la inclusión de un electrófilo en condiciones fuertes implica la generación de regioisómeros.⁵⁸ Para la nitración en condiciones moderadas (**esquema 18**), el sistema quinolínico (**67**) debido a la acidez del medio sufre una protonación completa del nitrógeno endocíclico, y la mono-sustitución

ocurre netamente en las posiciones C-5 y C-8, formando los productos **(68)** y **(69)**; vale resaltar que la regioselectividad de la reacción de nitración se puede ver afectada por la mezcla nitrante generando el compuesto **(68)**, además del uso de catalizadores, como los nitratos de zirconio $Zr(NO_3)_4$ que generan derivados en la posición C-7 **(69)**.⁵⁹

Esquema 18. Regioselectividad en la reacción de nitración de quinolinas.



La nitración clásica de quinolinas genera 8-nitro y 5 nitro-quinolinas en proporciones prácticamente iguales, dando rendimientos de 43% y 47% para **68** y **69** respectivamente, lo cual hace que esta ruta de síntesis pueda modificarse para que de una forma conveniente y efectiva se logre obtener las nitroquinolinas de interés.⁶⁰

Diferentes estudios hechos sobre la nitración de quinolinas muestran una dependencia con respecto al pH del medio y la orientación del ataque electrofílico en un medio débilmente ácido; cuando se trabaja en un medio débilmente ácido se presentan productos como las 4-nitro, 5-nitro y 8 nitroquinolinas, pero se observó que la regioselectividad a las posiciones 5- y 8- aumenta con la acidez del medio (dichos resultados muestran que la posición C-4 sufre el ataque electrofílico en un medio poco ácido). La proporción entre las 5-nitro y 8-nitroquinolinas varía; es

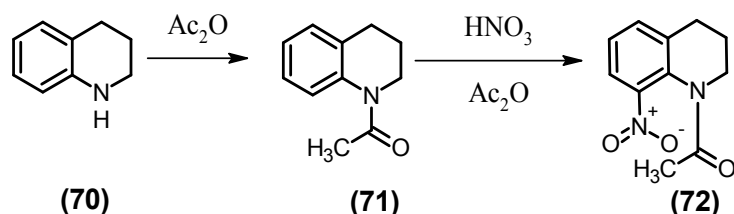
decir, que la protonación del nitrógeno del sistema quinolínico se da completamente, generando una repulsión electrostática entre el electrófilo y el centro deficiente de electrones, lo que hace que la posición 8 sea desfavorecida debido a la disminución de valores de pH y así la nitración en la posición 5 se ve favorecida.

1.2.6.2 Nitración de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas Las tetrahidroquinolinas se pueden considerar como derivados “ciclohexano fusionado” de las anilinas, por lo que la nitración está dirigida por la deslocalización de la carga positiva inducida por la inclusión del grupo nitro en el sistema del anillo aromático. Así, el grupo amino activante favorecería la nitración en las posiciones *orto*- y *para*- al nitrógeno de la anilina respectivamente; sin embargo, la acidez del medio en la que se realiza la nitración la afecta, de modo que, si se realiza en un medio fuertemente ácido asegura la protonación total del nitrógeno de las tetrahidroquinolinas, cambiando así la distribución de la nube electrónica y la disposición del par de electrones del grupo amino, el cual está involucrado en la deslocalización de la carga. Así que en medio ácido el grupo amino secundario de las tetrahidroquinolinas aparece como un nitrógeno cuaternario positivamente cargado.⁶¹

Para lograr la nitración en las posiciones 6 y 8 de la tetrahidroquinolina (equivalente a las posiciones *orto*- y *para*- al grupo amino de la anilina 1,2-disustituída) se hace una acetilación del grupo amino (**esquema 19**) y de este modo se protege el nitrógeno de la tetrahidroquinolina (**70**) para impedir la protonación, por lo que se manejará en función de amida (**71**) en vez del amonio secundario en un pH ácido, común de la nitración. El grupo amida es un director *orto*- y *para*- en las reacciones de sustitución electrofílica aromática; así, si existe un sustituyente en las posiciones 6 del sistema tetrahidroquinolínico, la inclusión del electrófilo ocurrirá únicamente en la posición 8. Esta suposición se confirma en reportes en la literatura acerca derivados de *N*-acetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos

nitrados selectivamente en la posición 8 (**72**), al emplear ácido nítrico en anhídrido acético, alcanzando rendimientos del 89%.^{14,62}

Esquema 19. Síntesis regioselectiva de *N*-acetil-8-nitrotetrahydroquinolinas.



1.2.7 Síntesis de 4-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil)quinolina a partir de 4-*N*-arilamino-1-butenos mediante la secuencia ciclación tipo Friedel-Crafts - aromatización (oxidación)- nitración El grupo de investigación LQOBio ha manejado varias metodologías para acceder a los sistemas quinolínico y tetrahydroquinolínico, incluyendo las reacciones pericíclicas de imino Diels-Alder y las reacciones de sustitución electrofílica aromática en medio ácido de 4-*N*-arilamino-1-butenos, que conducen a las respectivas 4-metilquinolinas (lepidinas).^{44,45}

Para esta investigación la obtención de las nitrolepidinass, de manera eficaz en términos de rendimiento, se realizó a través de una oxidación de la tetrahydrolepidinas con azufre, seguida de una nitración del sistema aromático. De esta manera se sintetizaron las nitrolepidinas mediante la ciclación de 4-*N*-arilamino-1-butenos (**esquema 17**), una metodología que, aunque es laboriosa, ha sido ampliamente usada.

1.3 CRISTALIZACIÓN

Los cristales debido a su belleza y formas irregulares, han atraído la atención del hombre desde tiempos remotos, hecho que condujo a Bravais en el siglo XIX al estudio de cristales a través de la composición mineralógica y de su estructura cristalográfica. Sin embargo, no existía un interés en la formación de cristales; los pioneros en este tema fueron científicos del siglo XIX como Löwistz, Marc, Ostwald, Gibbs y otros, aunque el desarrollo sobre el conocimiento de este tema no se inició sino hasta mediados del siglo XX. El conocimiento sobre la cristalización es de vital importancia en ramas de la industria como la farmacéutica, biotecnología, química, química analítica, electrónica, etc.

La cristalización aún se considera como una ciencia y un arte, ya que la transición de las fases líquido/sólido en la cristalización aún no se conoce totalmente y la fisicoquímica la describe insuficientemente.⁶³

La cristalización se puede dividir en varios tipos, como la preparación de cristales individuales (monocristales), la cristalización en masa, la producción de capas delgadas, la cristalización de azúcares, la solidificación de metales, la biomineralización, etc., todos gobernados por los mismos principios y procesos de nucleación y crecimiento de cristales.⁶⁴

1.3.1 Cristalización de polimorfos El proceso de cristalización involucra un cambio de estado donde un compuesto se transfiere del líquido que lo contiene disuelto hacia el estado sólido; este proceso ocurre en dos etapas, la primera denominada *nucleación*, el cual es un proceso endotérmico, competitivo y la segunda la etapa denominada *de crecimiento*, en la cual se libera energía para finalmente llegar a la formación de cristales.

El arreglo molecular de los cristales con frecuencia decide la funcionalidad y propiedades de muchos tipos de materiales (biodisponibilidad y morfología); por esta razón, es importante controlar la cristalización de polimorfos para obtener gran funcionalidad de los cristales en la industria. Por lo tanto, el control del polimorfismo depende de los factores de operación, de cada mecanismo de cristalización que se realice en cada proceso. Los factores que afectan el proceso de cristalización de estructuras polimórficas son:⁶⁵

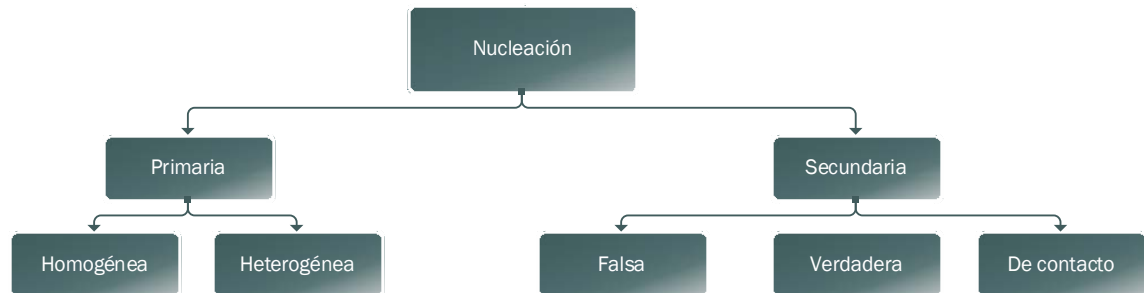
- Medio (solvente)
- Supersaturación
- Temperatura
- Impurezas o aditivos disueltos
- Fase de cristalización
- Partículas suspendidas
- Siembra de cristales

1.3.2 Mecanismos de formación de cristales

1.3.2.1 Nucleación Es la formación de amontonamientos de átomos, moléculas o iones constituyentes de una nueva fase en pequeñas zonas separadas en el interior de una antigua fase. Estos amontonamientos formados por distintas cantidades de partículas se llaman *clusters*. Posteriormente, estos *clusters* formados crecen y aumentan de volumen, mientras que otros se desmoronan. La velocidad del cambio de fase depende del número de “gérmenes”, capaces de posterior crecimiento, que se forman por unidad de volumen del sistema en el que ocurre la nucleación y por unidad de tiempo; esta última relación define la velocidad de nucleación.

La descripción fisicoquímica de la nucleación depende del mecanismo por el cual los gérmenes de la nueva fase se originan; por esto la nucleación se divide según la clasificación mostrada en la **figura 7**.

Figura 7. Posibles mecanismos de nucleación.



1.3.2.2 Nucleación primaria Es aquella en la que el origen de la nueva fase sólida no está condicionado, ni influida por la presencia de la fase sólida que la origina. Se trata de la nucleación de una fase sólida en una disolución absolutamente limpia, una disolución libre de cualquier clase de partículas de la fase sólida o bien en una disolución que contenga partículas extrañas a la fase sólida que la forma. De acuerdo con esto, dependiendo de si las partículas influyen o no en la nucleación, se conocen dos mecanismos de nucleación primaria que son: (1) la **nucleación homogénea**, que trata de la nucleación en un sistema que no contiene en absoluto ninguna partícula de fase sólida; por supuesto no se puede descartar que partículas en fase sólida puedan estar presente en el sistema en el que transcurre la nucleación, pero no debe de ninguna manera facilitar o condicionar el origen de nuevas partículas y (2) la **nucleación heterogénea**, en donde el proceso de nucleación está influenciada o condicionada por la presencia en el sistema de una fase sólida extraña, que facilita la formación de una nueva fase; actúa como catalizador de nucleación y facilita la génesis de los gérmenes de la nueva fase. Este último es el caso de todos los sistemas, sobre todo los líquidos, que contienen partículas extrañas en fase sólida con un amplio espectro de dimensiones, partículas tales como polvo, partículas de las paredes del recipiente, etc.⁶³

1.3.2.3 Nucleación secundaria Se designa como nucleación secundaria a aquel proceso de formación de cristales de la nueva fase que está condicionado por la

presencia de partículas de la misma fase en el sistema sobresaturado y por cuya causa ocurre. Los posibles mecanismos de nucleación secundaria son tres: el primero, la **nucleación secundaria falsa**, cuyo mecanismo involucra el llamado “*dut breeding*” que se manifiesta generalmente durante la siembra de cristales (“*seeds*”) en una dilución sobresaturada. Otro mecanismo de nucleación secundaria falsa es el llamado “*polycrystalline breeding*”, que se produce por la inestabilidad de los agregados cristalinos que se originan durante la cristalización a sobresaturación elevada. La **macroabrasión** es otro mecanismo de nucleación secundaria, que es debido a la acción de fuerzas mecánicas de mezclado intenso de la suspensión que se cristaliza, se produce redondeamiento de las esquinas y de las aristas de los cristales más grandes. Los fragmentos desprendidos sirven de núcleos de los nuevos cristales.⁶⁶ El segundo mecanismo es la **nucleación secundaria verdadera**, en la que los “gérmenes” de los nuevos cristales se pueden originar en la superficie del cristal en crecimiento, en la capa límite del líquido contiguo al cristal, o en el volumen de la disolución sobresaturada que se encuentra en las cercanías del cristal. Un posible mecanismo de nucleación secundaria verdadera es por “*dendrite breeding*” que es debido a la separación de las dendritas. El mecanismo de nucleación secundaria verdadera “*vegetative nucleation*” supone la formación en la capa límite del líquido contiguo al cristal de una agrupación de moléculas de la fase que cristaliza con una estructura considerablemente ordenada. Un último y tercer mecanismo de nucleación secundaria es la **nucleación secundaria de contacto**, donde las partículas microscópicas se generan por acción de una fuerza mecánica sobre los cristales que hay en disolución sobresaturada; esta fuerza mecánica se desarrolla, ya sea por el contacto de un objeto sólido con la superficie del cristal (“*contact nucleation*”) o en una suspensión agitada por los choques mutuos entre cristales (“*collision nucleation*”) donde por el contacto o los choques se liberan pequeñas partículas de la superficie del cristal que servirán como nuevos núcleos para el crecimiento de cristales.⁶⁴

1.3.2.4 Periodo de inducción de la cristalización El establecimiento de la sobresaturación y el origen observable de una nueva fase transcurre en un tiempo determinado que depende de la sobresaturación y de la temperatura del sistema. Este tiempo, durante el cual la disolución sobresaturada homogénea pasa a ser un sistema heterogéneo se llama periodo de inducción (*“induction period”*), tiempo de espera (*“waiting time”*) o también como periodo de incubación (*“incubation period”*). El periodo de inducción de la cristalización se divide en tres periodos de tiempo: t_i =tiempo necesario para el establecimiento de una distribución estacionaria del tamaño de los “gérmenes” en la disolución sobresaturada, t_n =tiempo necesario para el origen del “germen” crítico y t_g = tiempo necesario para que el “germen” crítico crezca hasta un tamaño detectable; esto lleva a que el tiempo de inducción t_{int} se exprese como:

Ecuación 1

$$T_{int} = T_i + t_n + t_g$$

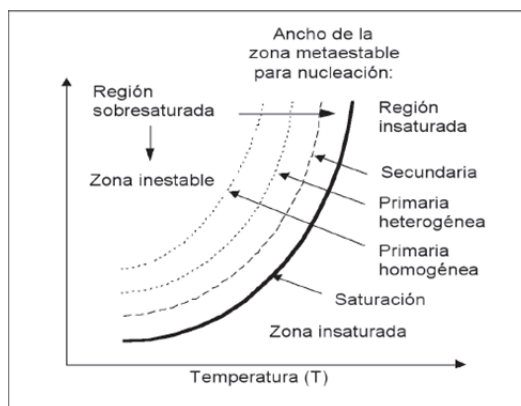
La **Ecuación 1** supone el periodo de inducción en acciones separadas sucesivas. Sin embargo, el origen de una nueva fase en una disolución ocurre de manera gradual y continua, nunca a saltos.⁶³

1.3.2.5 Estado metaestable de las disoluciones El tiempo necesario para que en una disolución aparezcan partículas observables de la nueva fase depende de la sobresaturación del sistema; para una sobresaturación mayor a un determinado valor crítico, las partículas de la nueva fase aparecen en un periodo de tiempo corto, mientras que para una menor sobresaturación, el periodo de tiempo es largo, según la velocidad de formación de la nueva fase: (I) en la zona con sobresaturación baja, la disolución se comporta como estable, debido a que hay pocos cristales nuevos y sólo después de un largo tiempo. Esta zona se denomina

zona metaestable (II) en la zona de mayor sobresaturación los cristales se forman rápidamente y en grandes cantidades. Esta zona se denomina **zona lábil**.⁶⁷

Zona metaestable: en el diagrama para un sistema binario sólido-líquido (**figura 8**) se observa la zona metaestable de una disolución sobresaturada para una sustancia cuya solubilidad aumenta al aumentar la temperatura. La curva de metaestabilidad divide la zona de sobresaturación en dos partes, la zona metaestable y la zona lábil. La zona situada entre la curva de metaestabilidad se denomina zona metaestable de la disolución. En la zona metaestable no se produce la formación espontánea y significativa de partículas de la nueva fase en un tiempo corto, de modo que la disolución sobresaturada será estable durante un largo tiempo, mientras que en la zona lábil se forma muy rápidamente la nueva fase.⁶³

Figura 8. Algunos tipos de procesos de nucleación y las diferentes zonas de sobresaturación.



1.3.2.6 Condiciones de cristalización cinéticas vs termodinámicas. Los términos de cinética y termodinámica tienen una gran distinción en química orgánica, cuando se hace referencia a reacciones y mecanismos de reacción. En química las condiciones termodinámicas tienen lugar cuando se mantiene un equilibrio termodinámico, o se está cerca de este, mientras que las condiciones

cinéticas se refieren a situaciones ajenas del equilibrio. En cuanto a la cristalización, las condiciones termodinámicas hacen referencia a condiciones como evaporación lenta, enfriamiento lento, etc. Por otra parte, las condiciones cinéticas describen un alto grado de supersaturación, rápido enfriamiento de una solución, rápida evaporación del disolvente, etc.⁶⁸

1.3.2.7 Crecimiento de cristales Los gérmenes con dimensiones críticas originados en el sistema por medio de la nucleación son demasiado pequeños para ser detectados, pero debido a que las partículas se encuentran en un sistema sobresaturado, se pueden unir a ellos unidades constructivas y con ellos aumentan su volumen. Como consecuencia del crecimiento de los gérmenes, con el tiempo aparecen cristales en el sistema.

El crecimiento de cristales está dado por tres procesos cinéticos: uno, transporte de materia- de unidades constructivas- desde el volumen de la disolución sobresaturada hacia el cristal por difusión y/o convección. Dos, incorporación de estas unidades al cristal y tres, evacuación del calor de cristalización, desde el cristal hacia el seno de la disolución.⁶⁴

1.4 POLIMORFISMO

De acuerdo con el diccionario inglés Oxford, la primera aparición del término en 1656 fue en relación con diversas formas, Polimorfismo (griego: poli= muchas, morfismo= formas). En el contexto de la cristalografía, el primer uso fue acreditado a Mitscherlinch (1822, 1823) quien reconoció diferentes estructuras cristalinas de sales de arseniatos y fosfatos. El problema sobre el uso del término en la química fue abordado por McCrone (1965) quien dio la primera definición de polimorfismo como *'a solid crystalline phases of a given compound resulting from the possibility*

of at least two different arrangements of the molecules of that compound in the solid state'.⁶⁹

1.5 DIFRACCIÓN DE RAYOS X

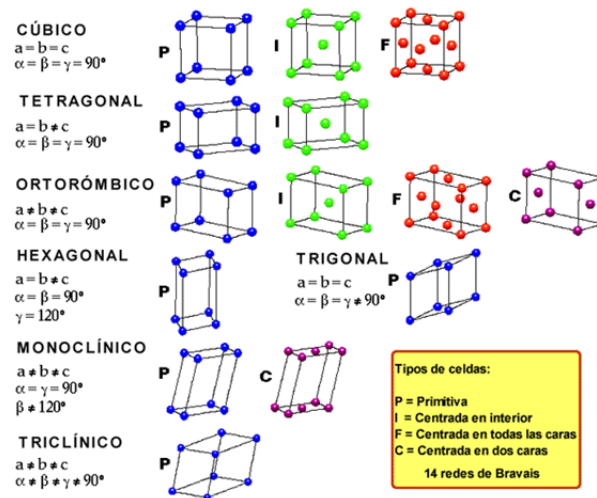
Los Rayos X son una radiación electromagnética de longitud de onda corta, producida por el frenado de electrones de elevada energía o por transiciones electrónicas de electrones que se encuentran en los orbitales internos de los átomos. Los rayos X fueron descubiertos por Röntgen en 1895.⁷⁰ Varios años más tarde, Sommerfeld, midió la longitud de onda de los rayos-X y encontró que su valor es de $10 \cdot 10^{-2}$ nm. aproximadamente.⁷¹

El fenómeno de la difracción de rayos-X es causado por la interacción de la materia con los rayos-X, electrones o neutrones; la radiación emergente en un ángulo de 2θ da información acerca de la posición y tipo de átomos, que para el caso de los cristales, gracias a la periodicidad de su estructura, dispersan elásticamente los rayos-X que se amplifican por interferencia constructiva generando un patrón de difracción; este es el fundamento de la cristalografía, ciencia que estudia las estructuras de materiales cristalinos. La cristalografía se consolida como ciencia por excelencia para la determinación de estructuras de materiales cristalinos. Dependiendo de la naturaleza de la muestra a ser estudiada, las diversas técnicas de difracción pueden agruparse en dos grandes grupos: la técnica de monocristal o cristal único y la técnica de muestras policristalinas o polvo.

1.5.1 Técnicas de monocristal o de cristal único Cada cristal consiste en muy pequeñas unidades estructurales fundamentales que se repiten indefinidamente en todas las direcciones. En 1830, Hessel realizó una investigación puramente matemática de los posibles tipos de simetría para un sólido limitado por caras

planas y dedujo que sólo 32 grupos de simetría eran posibles para este tipo de objetos. La misma conclusión se alcanzó por Bravais en 1849 y en 1867 Gadolin llegaron a la conclusión de 32 grupos puntuales cristalográficos que se agrupan en siete sistemas cristalino: triclínico, monoclínico, ortorrómbico, tetragonales, trigonal, hexagonales y cúbicos. Cada sistema cristalino se caracteriza por tener relaciones únicas entre los ejes de cristal y los ángulos entre estos, y esta información se resume en la **figura 9**.⁷²

Figura 9. Sistemas cristalinos y redes de Bravais



Una de las características de muchos cristales es su capacidad para dividirse a lo largo de ciertas direcciones, por medio de planos. Se encontró que existen relaciones angulares entre estos planos en cada fragmento. Los planos del cristal correspondían a los planos de átomos o moléculas en el cristal, que a su vez son resultado de la repetición de las celdas unitarias. Este patrón tridimensional de átomos es un sólido cristalino que es capaz de actuar como una rejilla de difracción para longitudes de onda de luz que tengan el mismo orden de magnitud que el período de repetición de traslación del modelo molecular (10^{-10} metros, es decir, unidades Angstrom) y las longitudes de onda de esta magnitud se llama radiación de rayos X. El descubrimiento de que los rayos X pueden ser

difractados por sólidos cristalinos fue hecho por Von Laue y sus colaboradores, y el método se mejoró rápidamente por Bragg y posteriormente desarrollado por muchos otros. Sin embargo, es importante destacar que es la densidad de electrones de un átomo la responsable de la dispersión de los rayos X por la materia.⁷⁴

Todas las técnicas de difracción de rayos X se basan en la ley de Bragg, que describe la difracción de un haz de rayos X monocromático que incide sobre un plano de átomos, los rayos incidentes paralelos golpean los planos del cristal en un ángulo θ y luego se difractan en el mismo ángulo. La observación de refuerzo requiere que la diferencia de camino del haz incidente (es decir, la distancia entre los planos moleculares) sea igual a un número entero de longitudes de onda. Los ángulos de dispersión se pueden correlacionar con las separaciones entre los planos de las moléculas en la red por medio de la ley de Bragg (Ecuación 2).⁷⁵

Ecuación 2

$$n\lambda = 2 * \sin \theta$$

Una determinación de la estructura interna de un cristal requiere la especificación de las dimensiones de la celda unidad (longitudes de eje, y los ángulos entre estos) y la medición de las intensidades del patrón de difracción del cristal.

Para una red dada, independientemente del contenido de la celda unitaria, las direcciones de reflexión son las mismas. La determinación experimental de estas direcciones se utiliza para deducir la red recíproca del cristal, que produce de forma inequívoca la red cristalina. Además, las intensidades relativas difractadas por diferentes planos dependen de los contenidos de la celda unidad. Su medición conduce a la determinación del factor de estructura cristalina, y estos datos permiten la determinación de la estructura atómica de los cristales. Exposiciones más detalladas de los procedimientos utilizados para obtener las estructuras de

cristales individuales están disponibles en la literatura. El polimorfismo surge normalmente ya sea de las diferencias en el empaquetamiento de moléculas conformacionalmente equivalentes o de diferentes modos de ensamblaje de moléculas no equivalentes.⁶⁵

1.5.2 Métodos con cámaras La clasificación de las distintas técnicas de monocristal móvil se hace con base en las condiciones experimentales que se usan en cada una de ellas; estas diferencias no solo se refieren al tipo de movimiento al que se somete el cristal, sino también al carácter móvil o estacionario del detector usado para el registro de las reflexiones como, por ejemplo:

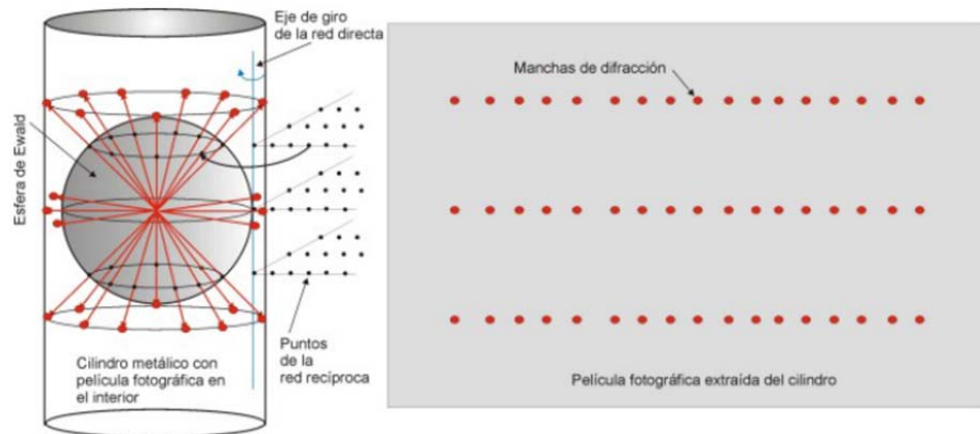
1.5.2.1 Método de Laue Fue el primer método usado y reproduce los experimentos originales hechos por Von Laue donde un haz de rayos X monocromático se hace incidir sobre un monocristal de manera fija, por lo tanto, el ángulo de Bragg θ se fija para cada conjunto de planos en el cristal, y cada conjunto escoge y difracta esa longitud de onda en particular, que satisface la ley de Bragg para los valores particulares de d involucrado; por lo tanto, cada haz difractado tiene una longitud de onda diferente. Hay dos variaciones del método Laue, dependiendo de la relación de las posiciones de la fuente, el cristal y la película. En cada uno de estos la película es plana y esta perpendicular al haz incidente. La película en el método de Laue de transmisión se coloca detrás del cristal con el fin de registrar los haces difractados en dirección hacia adelante. Se llama así porque los haces difractados son transmitidos parcialmente a través del cristal. En el método de Laue de retroreflexión se coloca la película entre el cristal y la fuente de rayos X, el haz incidente pasa a través de un agujero en la película y los haces difractados en dirección hacia atrás son grabados.⁷⁶

1.5.2.2 Método del cristal giratorio Al incidir sobre un monocristal estático un haz de rayos X monocromática, es muy difícil que se genere el fenómeno de

difracción, pero al generar en el cristal un movimiento de rotación sobre cualquiera de sus ejes, la red recíproca experimenta un movimiento análogo y los puntos recíprocos cruzan la superficie dos veces en cada rotación completa, verificando las condiciones para difracción. En general no es importante cual eje del cristal se use para efectuar el movimiento de rotación, pero es recomendable, por motivos prácticos, elegir el eje que es perpendicular a la dirección del haz de rayos-X.⁷⁶

1.5.2.3 Método de Weissenberg Los procedimientos más usados en el uso del método de Weissenberg son los de incidencia normal y el de equi-inclinación. El método de incidencia normal consiste en que el haz de rayos X incide normalmente al eje de rotación del cristal, seccionando los distintos niveles mediante una cámara metálica cilíndrica y coaxial, con el eje de la cámara; esta pantalla puede desplazarse longitudinalmente, de tal manera que absorbe las reflexiones de los niveles no deseados y permite que solamente incidan en la película a través de una rendija circular, las reflexiones pertenecientes al nivel que se interese registrar. Esta película está sometida a un movimiento de translación paralelo al eje de rotación, lo que da lugar a que la reflexión se distribuya sobre la superficie de la misma. Además, el movimiento de la película está sincronizado con el movimiento de oscilación del cristal. Usualmente el intervalo de oscilación del cristal es de 180° (**figura 10**).⁷⁴

Figura 10. Producción de un diagrama de Weissenberg del tipo rotación-oscilación.

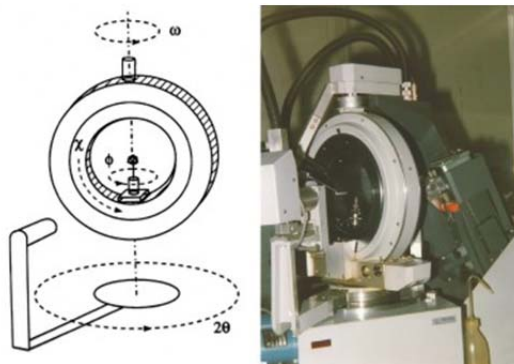


El método de equi-inclinación de Weissenberg se diferencia del método de incidencia normal ya que sus diagramas poseen una diferencia en la escala, ya que ésta depende del diámetro de la esfera de reflexión. Para conseguir las características del procedimiento, basta con hacer coincidir la dirección del haz de rayos-X incidente con la superficie del cono, del nivel superior que desee estudiar. Esta condición geométrica se verifica en la práctica haciendo girar la cámara de Weissenberg junto con el goniómetro que soporta el cristal un ángulo (μ) necesario para situar en la superficie de la esfera de reflexión el punto de intersección del eje de rotación con el eje deseado, ya que este punto se encuentra situado por fuera de la esfera de reflexión.

1.5.2.4 Difractometría de cuatro círculos La evolución de la era digital ha hecho que evolucione el diseño y funcionamiento del difractómetro de cuatro círculos; estos sistemas disponen de un sistema goniométrico, con una mecánica automatizada muy precisa, que mediante tres giros permite colocar el cristal en cualquier orientación del espacio haciendo que se cumplan los requerimientos de la construcción de la esfera de Ewald para que se produzca el fenómeno de difracción. En estas condiciones, un cuarto eje de giro, que sostiene el detector electrónico se ubica en condiciones de atrapar el haz difractado. Todo el posicionamiento espacial de los mecanismos se hace de manera automática mediante la programación de los parámetros que edita el operador.

Entre este tipo de goniómetros se pueden distinguir dos geometrías goniométricas: el goniómetro de geometría Euleriana (**figura 11**) el cristal se orienta mediante los tres ángulos de Euler, ϕ que representa el giro sobre el eje de la cabeza goniométrica, χ que le permite el balanceo sobre el círculo cerrado, y ω que permite el giro total del goniómetro. El cuarto círculo lo representa el giro del detector, 2θ . Esta geometría, presenta la ventaja de la estabilidad mecánica, pero posee la desventaja que restringe la accesibilidad al cristal para equipos externos de baja o alta temperatura.⁷⁷

Figura 11. Goniómetro de cuatro círculos con geometría Euleriana

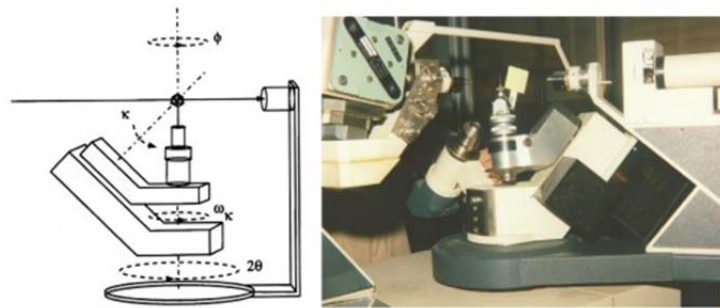


Por otra parte, tenemos como geometría alternativa a denominada geometría *Kappa* (**figura 13**), esta no dispone de un círculo cerrado equivalente al χ . En su lugar, su función la cumplen los llamados ejes κ (kappa) y ω , κ , de tal modo que con una combinación de ambos se pueden obtener χ eulerianos en el intervalo de -90 a $+90^\circ$. La ventaja principal de esta geometría es la amplia accesibilidad al cristal. Los ángulos Φ y 2θ son idénticos al de la geometría euleriana.

Tanto en la geometría *Euleriana* como *Kappa*, el sistema de detección ampliamente usado durante muchos años es el denominado “puntual”, en el sentido de que la detección de cada haz difractado (reflexión) se realiza de modo individual, necesitando cambiar, de modo automático y programado, los cuatro valores angulares del goniómetro para cada haz difractado.⁷⁷ Esta geometría

abierta simplifica enormemente el montaje del cristal, la alineación y el posicionamiento de los dispositivos de baja temperatura mientras que proporciona cobertura superior de espacio recíproco, incluso con equipos terciarios⁷⁸.

Figura 12 Esquema y aspecto de un goniómetro de cuatro círculos con geometría Kappa.



1.5.3 Montaje del monocristal Las muestras para difracción de monocristal deben ser seleccionados a partir de cristales no fracturados, ópticamente transparentes. Esto se puede determinar mediante la visualización de las muestras bajo un microscopio de luz polarizada. Los cristales pueden ser separados de una muestra más grande y usar el mejor fragmento seleccionado. Las muestras deben estar entre 30 y 300 micras, con cristales ideales promedio de 150-250 micras de tamaño con el fin de minimizar el efecto de absorción. Para el montaje de la muestra se usa una fibra de vidrio donde se fija el monocristal usando un pegamento para asegurar la muestra. La fibra se asegura a un pasador de metal, usando arcilla de modelado y por último este montaje de inserta en la cabeza de goniómetro.

Centrado de la muestra: La cabeza del goniómetro y la muestra se fijan luego a la del difractómetro y se centra por la visualización de la muestra bajo un microscopio o cámara de vídeo adjunta y se ajusta en los ejes X, Y y Z hasta que la muestra se centra bajo la cruz filar para todas las orientaciones cristalinas.

1.5.4 Recopilación de datos, resultados y presentación

1.5.4.1 Recopilación de datos Una vez que se centra el cristal, una imagen de rotación preliminar se recoge a menudo para detectar la calidad de la muestra y para seleccionar los parámetros para los pasos siguientes. Se usa una lectura preliminar automática para recoger un conjunto preliminar de datos y determinar la celda unidad. Las reflexiones de la estructura se indexan para seleccionar la celda primitiva reducida y calcular la matriz de orientación (se refiere a la posición de la celda unidad con respecto al haz). La celda unidad primitiva se refina usando mínimos cuadrados y se halla el sistema cristalino apropiado y la red de Bravais, esto se hace usando el programa Crystal Clear 2.1,⁷⁹ seguido se hace la colección de los datos de intensidad.⁸⁰

Las correcciones para factores instrumentales, ruido de fondo, efectos de polarización, absorción de rayos X (potencialmente) y descomposición de cristal se aplican a todo el conjunto de datos. Este proceso de integración también reduce los datos de la estructura en bruto a un conjunto más pequeño de intensidades integradas individuales. Estos procedimientos de corrección y de procesamiento son típicamente parte del paquete de software que controla y dirige la recogida de datos (Crystal Clear 2.1).⁷⁹

1.5.4.2 Problema de fase y transformada de Fourier Una vez se han recolectado los datos, el problema de fase se debe resolver; de esta manera se puede encontrar el conjunto único de fases, que se puede combinar con los factores de estructura para determinar la densidad de los electrones y por tanto resolver la estructura cristalina. En la actualidad hay varios métodos usados para resolver el problema de fase; el primer método propuesto es el método de Patterson (Arthur Lindo Patterson),⁸¹ métodos directos (Jerome Karle, Herbert A. Hauptmann e Isabela Karle), estos métodos son los más usados para moléculas de menor tamaño. En el caso de macromoléculas (proteínas, enzimas) el

problema de fase puede solucionarse por tres métodos; MIR (Multiple Isomorphous Replacement), MAD (multi-wavelength Anomalous Diffraction) y MR (molecular Replacement)⁸². Para solucionar el problema de fases y hacer la solución de estructuras, generalmente se usa software como SHELXL, ORTEP 3 y OLEX2.⁸³

1.5.4.3 Solución de la estructura La solución del problema de fases conduce a un mapa inicial de densidad de electrones, los elementos se pueden asignar a los centros de densidad, con los elementos más pesados asociados con las densidades más altas (solución de la estructura). Las distancias y los ángulos entre centros de intensidad también se pueden utilizar para la asignación de átomos basados en posibilidades de coordinación. Si la muestra es un material conocido, se puede usar una plantilla para la solución inicial; esta solución conduce a un modelo inicial no definitivo que se describe por las posiciones relativas de los átomos, los cuales pueden representarse mediante pequeños puntos o esferas. El ajuste final consiste en acoplar los parámetros fundamentales asociados a cada átomo en una estructura tridimensional en la celda unidad. La obtención del modelo ajustado, isotrópico o anisótropico, es consecuencia de la metodología matemática analítica usada, como la de mínimos cuadrados; mediante esta técnica se busca minimizar la diferencia entre los factores de estructura observados y los calculados.⁷⁷

1.5.4.4 Resultados La calidad de una solución se evalúa mediante el factor estadístico de correlación R (**ecuación 3**) que marca la diferencia relativa entre los factores de estructuras F_o y F_c . cuando se hacen pasos sucesivos de refinamiento se debe observar que este valor se aproxime a 0 para soluciones ideales, pero debido a errores aleatorios, este valor debe estar entre 5-2,5%.

Ecuación 3

$$R = \frac{\Sigma|F_o| - |F_c|}{\Sigma|F_o|}$$

Junto con el factor R existen otros factores residuales que permiten evaluar la calidad del modelo, el factor de peso R_w (**ecuación 4**) y la bondad del ajuste S (*godness of fit*) (**ecuación 5**); a diferencia del factor R el factor R_w incluye la función de peso (w).⁸⁴

Ecuación 4

$$R_w = \left(\frac{\sum_i W_i \Delta_i^2}{\sum_i W_i F_{o,i}^2} \right)^{1/2}$$

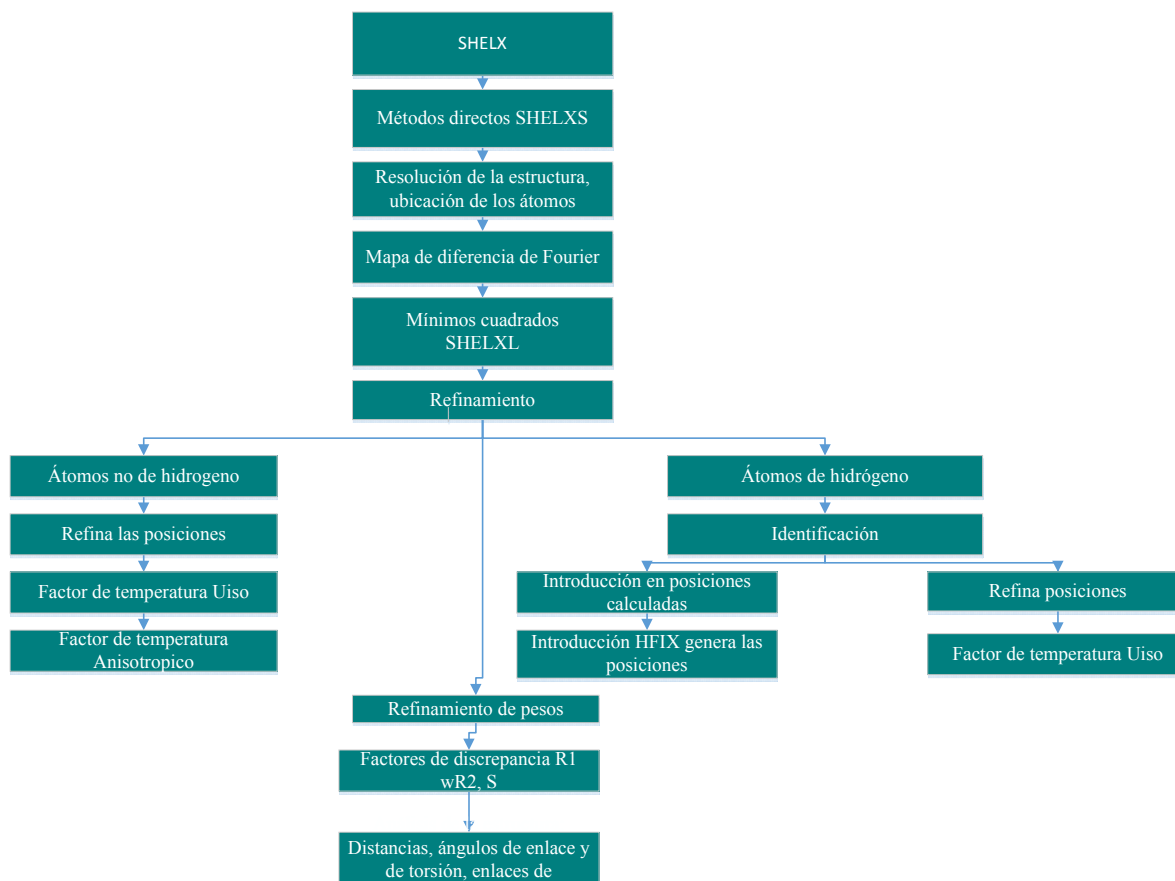
La bondad del ajuste se define como:

Ecuación 5

$$S = \left(\frac{\sum_i \{ \Delta_i / \sigma(F_{o,i}) \}^2}{N - P} \right)^{1/2}$$

donde N es el número de datos y P es el número de parámetros refinados, el cual se debería tomar si el modelo es una verdadera representación de la estructura. En el **esquema 20** se muestra una representación del procedimiento a seguir para la realización de la identificación y caracterización estructural.⁸⁴

Esquema 20. Proceso de identificación y caracterización estructural.



1.5.4.5 Validación del modelo Existen una serie de herramientas y programas como PLATON⁸⁵ que ayudan a evaluar la fiabilidad de un modelo estructural, y los términos cristalográficos, de tal modo que el modelo estructural obtenido debe ser continuamente contrastado y validado mediante criterios estereoquímicos consistentes. Es decir, las distancias interatómicas y ángulos de enlace deben ser aceptables.⁸⁶

1.6 ESTUDIO DEL POLIMORFISMO POR TERMOGRAVIMETRÍA (TGA) Y CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC)

Los análisis térmicos suelen ser de gran importancia en la industria farmacéutica para estudiar el comportamiento del polimorfo, tanto de los principios activos como de los excipientes. En TGA se detectan cambios en la masa de la muestra. Los experimentos pueden hacerse variando la temperatura, a una cierta velocidad de calentamiento, o bien, midiendo la variación del peso en función del tiempo, a una cierta temperatura fija.⁸⁷

El análisis DSC se utiliza con el propósito de conocer el punto de fusión, determinar si ocurren reacciones en estado sólido y transiciones de fase en los compuestos sintetizados. En el análisis térmico diferencial se observa el calor absorbido y emitido por un compuesto químico midiendo la diferencia entre este sistema y un compuesto inerte de referencia (alúmina, carburo de silicio o bolitas de vidrio) a medida que la temperatura de ambos compuestos aumenta a una velocidad constante. El método térmico diferencial proporciona una alternativa simple y precisa para establecer puntos de fusión, ebullición y descomposición de compuestos orgánicos. Por lo general, los datos resultan más consistentes y reproducibles que los obtenidos con un baño de aceite o un tubo capilar.⁶⁹

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

Una de las prioridades de los países de América Latina y que ha llegado a ser una de las preocupaciones para la Organización Mundial de la Salud (WHO por sus siglas en inglés) es la búsqueda de métodos para el control de enfermedades parasitarias endémicas, entre las que se destaca la leishmaniasis, que es quizás una de las más graves presentes en países tropicales, incluido Colombia. Existen entre 1.5-2 millones de personas afectadas en 88 países del mundo⁸⁸ donde la mayor incidencia de la enfermedad se presenta en África, India y Brasil.⁸⁹ En nuestro país, en el año 2006, se registraron 203 casos de leishmaniasis visceral.⁹⁰ Para la especie *L. longipalpis* se reportaron 167 registros que confirmaron su presencia en 40 localidades, de las cuales 37 (92,5%) se referenciaron geográficamente. En el caso de *L. evansi*, de los 36 registros reportados de 19 localidades, 17 (89,5 %) se referenciaron geográficamente en la región conocida como valle del Río Magdalena, desde el departamento del Huila hasta la región Caribe.⁹⁰ Se estima que en el país existen alrededor de 10 millones de personas en riesgo, ya que la transmisión se presenta principalmente en el área rural de clima templado. De las tres formas clínicas que se presentan de la enfermedad (leishmaniasis visceral, cutánea y muco-cutánea), la cutánea es la más frecuente (95% de los casos); la leishmaniasis visceral es endémica principalmente en el valle del Río Magdalena y sus afluentes, y existen focos que corresponden con la distribución de *Lutzomyia longipalpis* en Tolima, Huila, Cundinamarca, Bolívar, Córdoba, Sucre, Santander y Norte de Santander. Es importante mencionar que un número menor de casos se presenta en países no endémicos como consecuencia de prácticas de ecoturismo de los ciudadanos de estos países a las zonas endémicas; también vale resaltar que la enfermedad no solo afecta a los humanos sino también a pequeños mamíferos, siendo el perro el principal reservorio doméstico.⁹¹

Los medicamentos usados en el tratamiento actual de la leishmaniasis son muy tóxicos y costosos, con preparaciones basadas en compuestos de antimonio pentavalente, que junto con la anfotericina B y la pentamidina se combinan en las formulaciones comerciales conocidas como Miltefosfina, Pentastam y Glutathime[®].^{89,92}

Por esta razón, una de las tareas de la síntesis orgánica incluye la preparación de nuevos compuestos con actividad biológica definida. Dentro de las familias de compuestos orgánicos con actividad leishmanicida aparecen las quinolinas y lepidinas (4-metilquinolinas) cuyos nitroderivados han mostrado promisorias respuestas en estudios realizados; así, en este trabajo, se describe la síntesis de nitrolepidinas 2-fenil sustituidas, sus datos espectroscópicos y el estudio de sus datos cristalográficos. Se confía que estos derivados puedan ser sometidos a estudios de actividad anti-parasitaria en el futuro cercano.

3. HIPÓTESIS

Conociendo los antecedentes preliminares de las propiedades químicas de diferentes nitrolepidinas y la importancia biológica de compuestos análogos, además de la importancia que tienen estos sistemas en diferentes áreas de interés actual, el proyecto planea contestar el siguiente interrogante:

¿Es posible realizar la síntesis de nuevas 8-nitro y 5-nitro-2-fenil lepidinas como mono cristales que puedan caracterizarse completamente por difracción de rayos X de monocristal?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar nuevas 8-nitro y 5-nitro-2-fenil lepidinas, potenciales agentes leishmanicidas, completar su caracterización espectroscópica y estudiar la estructura cristalina de estas nuevas sustancias.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Sintetizar dos nuevos derivados de la 8-nitro y 5-nitro-2-(4'-nitrofenil)-lepidina y caracterizar sus estructuras por espectroscopia IR, RMN (^1H , ^{13}C -ATP).
- Establecer las condiciones cinéticas y/o termodinámicas que conduzcan a la formación de monocristales de los productos sintetizados en determinadas mezclas de solventes.
- Establecer las características cristalográficas de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X de monocristal.
- Caracterizar los cristales obtenidos mediante análisis termogravimétrico (TGA) y calorimetría diferencial de barrido (DSC) y así diferenciar la existencia de polimorfos.
- Hacer pruebas fisicoquímicas, de solubilidad, punto de fusión y densidad de los posibles polimorfos de las nuevas nitro-lepidinas sintetizadas.

5. METODOLOGÍA

5.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Los reactivos empleados en las diferentes reacciones fueron de grado para síntesis (Merck y Aldrich). Los disolventes utilizados para las reacciones como el (Et₂O) se secaron previos al uso, siguiendo las metodologías descritas en literatura. Las mezclas de disolventes empleadas en las purificaciones por cromatografía de columna provenían de disolventes que se destilaron y se secaron previo a su uso.

El control de avance de las reacciones se realizó por cromatografía de capa fina (CCF), sobre cromatofolios de Silufol UV245. La revelación de los cromatofolios se hizo bajo irradiación UV a longitudes de onda 365 y 254 nm, o en una cámara de revelación de yodo y/o por calentamiento después de rociado con una solución acuosa de revelado (1 g de CeSO₄, 6 mL de H₂SO₄ concentrado y 2,5 g de 12xMoO₃-H₃PO₄-H₂O aforado a 100 mL). Cada reacción se realizó al menos por duplicado. Todos los compuestos se purificaron bien por recristalización en un disolvente o con la mezcla de disolventes adecuada o bien por cromatografía de columna usando gel de sílice (60-120 mesh) como fase estacionaria y mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo como eluentes.

Para los compuestos obtenidos que presentaron estado de agregación sólido se obtuvo por triplicado su punto de fusión (no corregido) en un fusiómetro de Fisher-Johns. Los datos de infrarrojo se obtuvieron en un equipo FTIR Tensor27 con celda ATR; se reportan únicamente las bandas características de absorción de los compuestos en cm⁻¹ con sus respectivas intensidades relativas: muy débil (vw, 0-20%); débil (w, 21-40%), media (m, 41-60%), fuerte (s, 61-80%), muy fuerte (vs,

81-100%). Los perfiles cromatográficos se obtuvieron en un cromatógrafo de gases HP 5890a Serie II (metil-fenilsilicona 5%) empleando una programación de 100 °C por 5 min, luego empleando una tasa de 10 °C/min hasta alcanzar los 250 °C manteniendo por 30 min; se empleó como gas de arrastre argón, 7,5 psi.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se obtuvieron en un equipo Bruker Avance (400 MHz para ^1H y 100 MHz para ^{13}C), como disolvente se empleó cloroformo deuterado al 99,8% de Merck. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en ppm. En algunos de los espectros de ^1H RMN se utilizó como patrón interno el tetrametilsilano TMS, y en otros la escala se ajustó a partir de la señal de cloroformo residual. De manera similar, la escala para los espectros de ^{13}C RMN se ajustó a partir de la señal característica del disolvente (CDCl_3). Las constantes de acoplamiento (nJ) se describen a n enlaces y se dan en Hz; la multiplicidad de las señales está expresada mediante las siguientes abreviaturas: (s) singlete, (d) doblete, (t) triplete, (t_a) triplete aparente, (dd) doblete de dobletes, (ddd) doblete de dobletes, (td) triplete de dobletes, (dddd) doblete de dobletes de dobletes, (tt) triplete de tripletes y (m) multiplete.

La cristalización de los compuestos se hizo a 25 °C por evaporación lenta, en una mezcla de solventes heptano/acetato de etilo; la escogencia de los cristales se hizo usando un microscopio de luz polarizada.

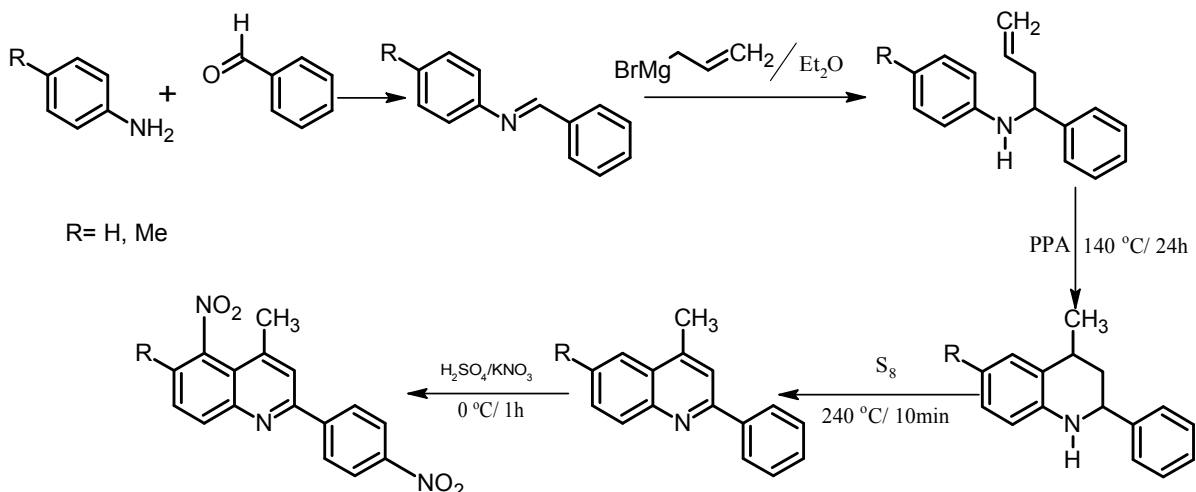
Los cálculos computacionales para las moléculas en el análisis de la reacción de nitración fueron realizados con colaboración del profesional Ciro Roza, empleando el funcional de intercambio y correlación B3LYP^{93,94} y la base 6-31G(d),⁹⁵ implementados en el programa Gaussian 09.⁹⁶ Mediante estos programas se pudo evaluar diferentes parámetros (geometría, orden de enlace, energías, frecuencias vibracionales y momentos dipolares entre otros).

La toma de datos para monocristal por DRX se realizó en un difractómetro de monocristal Rigaku modelo XtaLab P200, equipado con un detector DECTRIS 200K, usando radiación de cobre, aplicando un voltaje de 40 kV y corriente 36 mA. La identificación de las constantes de celda unidad y sistema cristalino del material en estudio se obtuvo con ayuda del Software CrystalClear versión 2.1⁷⁹ y la asignación de las características estructurales (posiciones atómicas, longitudes de enlace, ángulos de enlace e interacciones intra e intermoleculares) se realizó también con ayuda del software CrystalClear 2.1; para el refinamiento de las constantes de celda unidad y asignación del grupo espacial; con el OLEX2.0 para la solución y refinamiento de la estructura; por último la validación de la estructura usando PLATON⁸⁶

El análisis termogravimétrico (TGA) se realizó en un equipo de TGA TA Instruments serie Discovery, usando los siguientes parámetros: temperatura inicial: 25 °C, rampa (20 °C/min), temperatura final 700 °C, flujo de gas N₂: 50 mL/min, usando cápsulas de platino. Para el análisis calorimetría diferencial de barrido (DSC) se usó el equipo TA instruments serie Discovery, con los parámetros temperatura inicial: 25 °C, rampa 20 °C/min, temperatura final 550 °C. Estos equipos están ubicados en el Laboratorio de Investigaciones de la sede de Guatiguará de la Universidad Industrial de Santander; el tratamiento de datos de estos ensayos se hizo utilizando el software TRIOS.⁹⁷

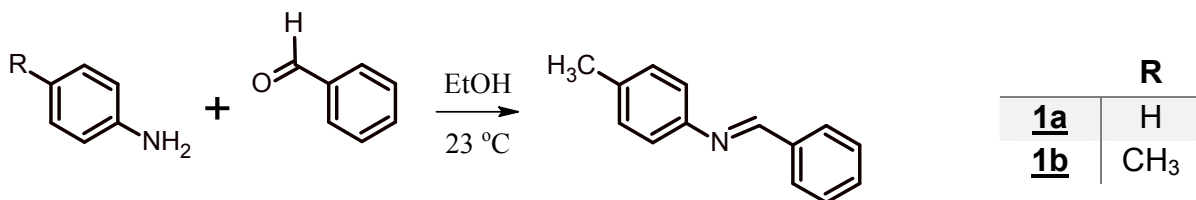
5.2 SÍNTESIS

Esquema 13. Diagrama general de la metodología.



La metodología que se usó para la síntesis de las 5-nitro-2-fenil lepidinas fue previamente investigada por J. M. Urbina durante su trabajo de Maestría en Química, trabajo realizado bajo la tutoría del Dr. V. Kouznetsov, quien propuso inicialmente la ruta de síntesis.

5.2.1 Método general de preparación de las *N*-arilbencilidenaminas



La preparación de la *N*-fenil-*N*-[1-fenilmetiliden]amina (**1a**), inicia a partir de una mezcla de anilina y benzaldehído (1:1,2 mmol) con agitación vigorosa en presencia de alcohol etílico 95% (V/V) (2,72 mmol); los cristales de color amarillo

obtenidos se lavaron en frío con alcohol etílico 80%.^{12,14} La purificación del compuesto se completó por recristalización en etanol/agua (50:50).⁹⁸

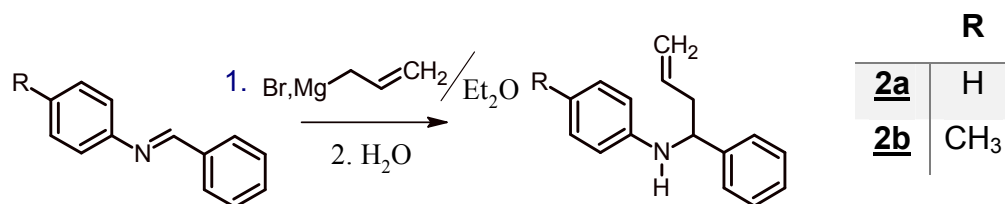
***N*-(Fenilmetiliden)anilina (**1a**)**

En un vaso de precipitado se mezcló 3,2 g (34,36 mmol) de anilina y 4,37 g (41,23 mmol) de benzaldehído en 6 mL de alcohol etílico 96% (V/V); se agitó por 2 horas y se dejó a 0 °C, obteniendo la *N*-(fenilmetiliden)anilina (**1b**) como un sólido amarillo el cual se purificó por recristalización en una mezcla etanol/agua 50:50 (v/v) obteniendo cristales amarillos. **%Rend.** 82%; **Rf.** 0,5 (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1); **fórmula empírica:** C₁₃H₁₁N; **peso molecular:** 181,23 g/mol; **punto de fusión lit:** 50-52 °C⁹⁸ **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** 3061 (w); (U_{C=N}) 1626, (s); flexión fuera del plano de anillo aromático monosustituido, (U_(=C-H, aromático)) 691 (s); **GC:** t_R=16,877 min.

4-Metil-*N*-(1-fenilmetiliden)anilina (1b**)**

En un vaso de precipitado se mezcló 5,05 g (47,13 mmol) de *p*-toluidina y 5 g (41,61 mmol) de benzaldehído en 7,8 mL de alcohol etílico 96% (V/V); se agitó vigorosamente por 2 horas y se dejó por 4 h a 0 °C, obteniendo la **4-metil-*N*-(1-fenilmetiliden)anilina (**1b**)** como un sólido amarillo, el cual se purificó por recristalización a baja temperatura en una mezcla etanol/agua 50:50 (v/v) obteniendo cristales amarillos. **%Rend:** 89%, **Rf.** 0,5 (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1); **fórmula empírica:** C₁₄H₁₃N; **peso molecular:** 195,26 g/mol, **punto de fusión lit:** 35-37°C⁹⁸ **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** (U_(C-H alqueno)) 3057 (w); (U_{C=N}) 1627, (s); flexión fuera del plano de anillo aromático monosustituido, (U_(=C-H, aromático)) 689 (s); **GC:** t_R=16,710 min.

5.2.2 Adición nucleofílica del fragmento alílico a las aldiminas, mediante reacción de Grignard con bromuro de alilmagnesio: obtención de N-(α -alilbencil)anilinas



Síntesis de 4-fenil-4-*N*-arilamino-1-buteno (**2a- b**): a partir de la aldimina (**1a- b**) disuelta en 25 mL de Et₂O absoluto* se adiciona lentamente con agitación constante una solución etérea de bromuro de alilmagnesio, preparado previamente a partir de bromuro de alilo y magnesio. La mezcla se agitó a reflujo por 4h, en atmósfera de N₂. Luego se enfrió a 0 °C y se trató con hielo. El compuesto se extrajo con éter, se secó la fase etérea con Na₂SO₄ anhidro; el residuo se sometió a roto-evaporación y se purificó por cromatografía de columna sobre sílice.

***N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina (**2a**)**

En un balón de Schlenk limpio y seco, en atmósfera de N₂ se adicionó 1,26 g (52,03 mmol) de magnesio y un cristal de yodo que se dejó sublimar; luego se adicionó 40 mL de Et₂O seco y bajo una agitación vigorosa en atmósfera inerte (N₂) se adicionó lentamente 4,1 mL (47,3 mL mmol) de bromuro de alilo disuelto en 10 mL de Et₂O absoluto, se dejó reaccionar por 3 h, posteriormente se agregó 7,8 g (43,8 mmol) de *N*-(fenilmetiliden)anilina (**1a**) disuelta en 40 mL de Et₂O seco, con agitación constante y vigorosa. La reacción se calentó a reflujo a por 4 h. Luego se enfrió a 0 °C y se trató con hielo. El compuesto de interés se extrajo con

éter, y la fase etérea se secó con Na₂SO₄ anhidro; el residuo se sometió a roto-evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílice, usando una mezcla de éter de petróleo 50:1 obteniendo la ***N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina (2a)** como un aceite amarillo. %Rend: 42%, Rf: 0,4 (éter de petróleo: acetato de etilo 50:1); **fórmula empírica**: C₁₆H₁₇N; **peso molecular**: 223,31 g/mol, **P.eb.lit**: 167°C;⁹⁹ **IR [ATR; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)]**: (U_{N-H}) 3409, (m); (U_{N-H}) flexión (1517) (w); (U_{C-N}) (1182) (w); bandas de tensión simétrica y asimétrica (U_(=C-H alqueno)) 3024, 2978 (vw); vibración fuera del plano (U_(=C-H alqueno)) 916; flexión fuera del plano de anillo aromático monosustituido, (U_(=C-H, aromático)) 755 (s), 700 (s); **GC**: t_R=16,47 min.

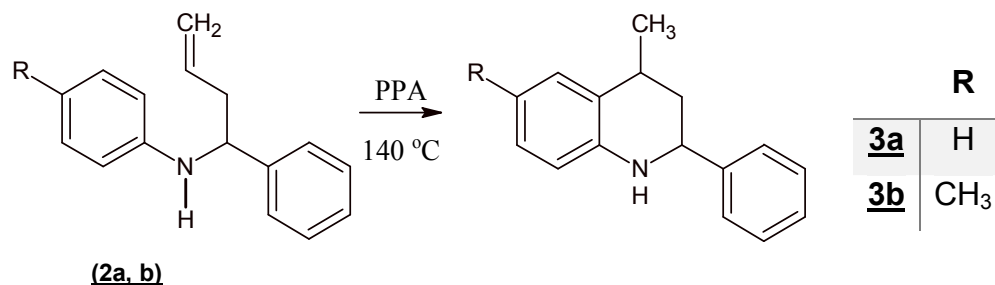
4-Metil-*N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina (2b)

En un balón de Schlenk limpio y seco, en atmósfera N₂ se adicionó 1,9 g (77,8 mmol) de magnesio con un cristal de yodo que se dejó sublimar; luego se adicionó 50 mL de Et₂O seco y bajo una agitación vigorosa en atmósfera inerte (N₂) se adicionó lentamente 4,1 mL (47,3 mmol) de bromuro de alilo disuelto en 15 mL de Et₂O absoluto y se dejó reaccionar por 3h. Posteriormente se agregó 8 g (33,7 mmol) 4-metil-*N*-1-fenilmetiliden)anilina (**1b**) disuelta en 40 mL de Et₂O seco, con agitación constante y vigorosa. La reacción se calentó a reflujo por 4 h. Luego se enfrió a 0 °C y se trató con hielo. El compuesto de interés se extrajo con éter, y la fase etérea se secó con Na₂SO₄ anhidro; el disolvente se roto-evaporó y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílice, usando una mezcla de éter de petróleo 50:1 obteniendo la **4-metil-*N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina (2b)** como un aceite amarillo. %Rend: 39 %, Rf: 0,56 (éter de petróleo: acetato de etilo 50:1); **fórmula empírica**: C₁₇H₁₉N; **peso molecular**: 237,33 g/mol, **P.eb. lit**: 145⁹⁹ **IR [ATR; $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹)]**: (U_{N-H}) 3410 (m); (U_{N-H}) flexión (1517) (w); (U_{C-N}) (1182) (w); bandas de tensión simétrica y asimétrica (U_(=C-H alqueno)) 3024, 2978 (vw); vibración

^a El éter dietílico anhidro usado en esta reacción se preparó por destilación sobre Na usando benzofenona como indicador.⁵²

fuera del plano ($U_{(=C-H \text{ alqueno})}$) 916 (s); flexión fuera del plano de anillo aromático *para*-disustituido, ($U_{(=C-H, \text{ aromático})}$) 806; flexión fuera del plano del anillo aromático monosustituido ($U_{(=C-H \text{ aromático})}$) 755; 700(s); **GC**: $t_R=17,37$ min.

5.2.3 Ciclación tipo Friedel-Crafts



Para la ciclación tipo Friedel-Crafts es necesario un medio ácido, por tanto, se usa ácido polifosfórico, adicionando lentamente el respectivo 4-fenil-4-*N*-arilamino-1-butenos (**2a**, **2b**), disuelto en la mínima cantidad de cloroformo y luego se calentó la mezcla hasta 140 °C por un periodo de 24 horas con agitación constante y vigorosa. Después de completar la reacción, se enfrió a temperatura ambiente; el tratamiento de la reacción se hizo con una solución sobresaturada de NaHCO₃ hasta un pH entre 8-9. El compuesto (**3a**, **3b**) se extrajo con AcOEt; la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró por roto-evaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílice usando heptano/acetato de etilo como eluyente.

4-Metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3a**):

En un balón de Schlenk de dos bocas se depositaron 3,2 g (3,131 mmol) de ácido polifosfórico,* se enfrió a 0 °C y se adicionó lentamente 0,7 g (3,13 mmol) de la *N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina (**2a**), disuelta en la mínima cantidad de cloroformo. Luego se calentó la mezcla hasta 140 °C por un periodo de 24 horas con agitación constante y vigorosa. Después de completar la reacción (que fue controlada por CG), se dejó enfriar a temperatura ambiente; el tratamiento se hizo con una solución sobresaturada de NaHCO₃ hasta tener un pH entre 8-9. Se extrajo con AcOEt; la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró por rotoevaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílice usando una mezcla de heptano/acetato de etilo 50/1 como eluyente. Se obtuvo el compuesto 4-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3a**), como un aceite amarillo. **%Rend:** 46%, **Rf:** 0,3 (éter de petróleo: acetato de etilo 50:1); **fórmula empírica:** C₁₆H₁₇N; **peso molecular:** 223,32 g/mol, **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** (U-N-H) 3382 (w); bandas de vibración de estiramiento (U-N-H) 1306 (m), 1251 (m); flexión C-H asimétrica (U_(C-H del metilo)) 1607 (m); flexión C-H simétrica (U_(C-H metilo)) 1375 (vw); flexión fuera del plano de anillo aromático *orto*-disustituido (U_(=C-H, aromático)) 744 (s), 699 (s); **GC:** t_R=18,093 min para el diastereoisómero *trans*- y, t_R=18,477 min para el diastereoisómero *cis*-. La relación de los diastereoisómeros *cis/trans* fue de 7/3.

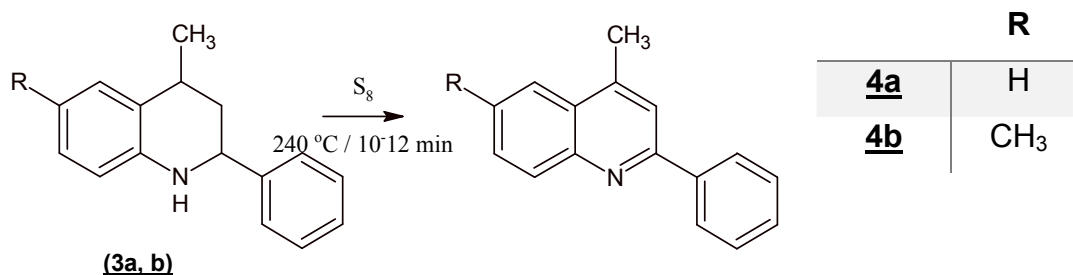
4,6-Dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3b**):**

En un balón de Schlenk de dos bocas se depositaron 4,21 g (4,21 mmol) de ácido polifosfórico; se enfrió a 0 °C, luego se adicionó lentamente 1 g (4,21 mmol) de 4-metil-*N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina (**2b**), disuelta en la mínima cantidad de cloroformo. Se calentó la mezcla hasta 140 °C por un periodo de 24 horas con agitación constante y vigorosa. Después de completar la reacción (que fue controlada por CG), se dejó enfriar a temperatura ambiente; el tratamiento se hizo

*El ácido polifosfórico se sometió previo a su uso a secado al vacío por 8 h, así se mejoró el porcentaje de rendimiento de la reacción.

con una solución sobresaturada de NaHCO₃ hasta tener un pH entre 8-9. Se extrajo con AcOEt; la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró por rotoevaporación y el residuo se purificó por cromatografía de columna sobre sílice usando una mezcla de heptano/acetato de etilo (50/1) como eluente. Se obtuvo la 4,6-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3b**) como un aceite amarillo claro. **%Rend:** 52 %; **Rf:** 0,43 (éter de petróleo: acetato de etilo 50:1); **fórmula empírica:** C₁₇H₁₉N; **peso molecular:** 237,33 g/mol, **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** ($\nu_{\text{N-H}}$) 3402 (w); flexión ($\nu_{\text{C-N}}$, $\nu_{\text{C=N}}$, ($\nu_{\text{N-H}}$) 1298 (m); 1254 (m); flexión C-H asimétrica ($\nu_{\text{C-H}}$ del metilo) 1616; flexión fuera del plano de anillo aromático 1,2,4-trisustituido ($\nu_{\text{C-H}}$, aromático) 808 (s); flexión fuera del plano de anillo aromático *mono*-sustituido ($\nu_{\text{C-H}}$, aromático) 754 (s), 698 (s); **GC:** t_{R} =19,530 min para el diastereoisómero *cis*- y t_{R} =19,14 min para el diastereoisómero *trans*-; la relación de diastereoisómeros fue de 3/2.

5.2.4 Aromatización (oxidación) de 2-feniltetrahidrolepidinas



La oxidación de las tetrahidrolepidinas **3a-b** se realizó de acuerdo a la metodología propuesta por Zaitsev¹⁰⁰ donde una mezcla del compuesto y azufre en relación (1:3) se calientan, en un baño de arena a 250-280 °C durante 10-12 min. Fue necesario emplear una trampa de gases con soluciones básicas* para atrapar el ácido sulfhídrico que se desprendió durante la reacción; al parar el

* La trampa de gases para atrapar el ácido sulfhídrico consta de un montaje con tres soluciones de NaOH al 30%

desprendimiento de ácido sulfhídrico, la mezcla de reacción se enfrió, y se mezcló con agua/acetato de etilo. se extrajo a pH básico y la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía de columna utilizando acetato de etilo-hexano como eluente para obtener los compuestos de interés (**4a, b**).¹⁰¹

4-Metil-2-fenilquinolina (2-fenilepidina) (4a):

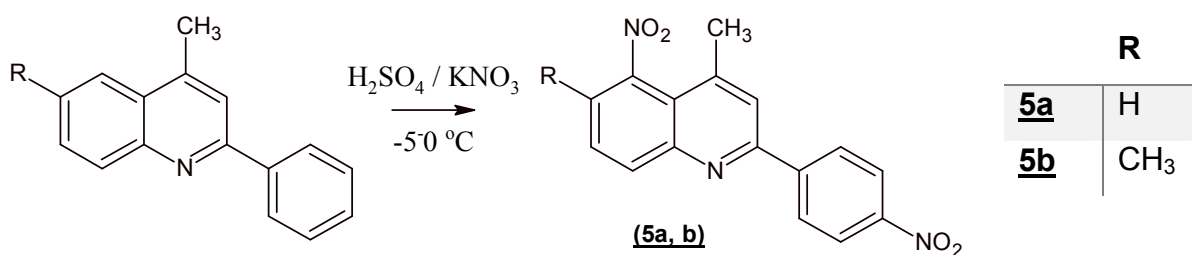
La oxidación se realizó calentando una mezcla de 0,25 g (1,12 mmol) de 4-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3a**) y 0,09 g (2,8 mmol) de azufre en un baño de arena a 250-280 °C durante 10-12 min. Al parar el desprendimiento de H_2S , la mezcla se enfrió, se añadió agua y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , el disolvente se rotoevaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando hexano-AcOEt 50:1 como eluente para obtener (**4a**). como un aceite amarillo claro. **%Rend:** 87%, **Rf:** 0,41 (éter de petróleo: acetato de etilo 50:1); **fórmula empírica:** $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$; **peso molecular:** 219,28 g/mol, **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})]:** bandas de tensión C=C ($\nu_{\text{C=C}}$) 1597(s); ($\nu_{\text{C-N}}$) 1348 (m); flexión fuera del plano de anillo aromático 1,2-disustituido ($\nu_{\text{C-H, aromático}}$) 768 (vs); flexión fuera del plano de anillo aromático *mono*-sustituido ($\nu_{\text{C-H, aromático}}$) 755 (s) y 691 (vs); **GC:** $t_{\text{R}}=19,81$ min.

4,6-Dimetil-2-fenilquinolina (2-fenil-6-metilepidina) (4b):

La oxidación se realizó calentando una mezcla de 0,51 g (2,1 mmol) de 4-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3b**) y 0,17 g (5,25 mmol) de azufre, en un baño de arena a 250-280 °C durante 10-12 min. Al parar el desprendimiento de H_2S , la mezcla se enfrió, se añadió agua y se extrajo AcOEt. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, el disolvente se rotoevaporó y el residuo se purificó por cromatografía en columna utilizando una mezcla de hexano-AcOEt (10:1) como eluente para obtener un aceite amarillo que cristalizó con el tiempo. **%Rend:**

69 %, **Rf**: 0,40 (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1); **fórmula empírica**: $C_{17}H_{15}N$; **peso molecular**: 233,3 g/mol, **P. f.** 145 °C **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})]**; bandas de tensión C=C ($\nu_{(C=C)}$) 1595 (s); ($\nu_{(C-N)}$) 1348 (m); flexión fuera del plano de anillo aromático 1,2,4-trisustituido ($\nu_{(C-H, \text{aromático})}$) 822 (s); flexión fuera del plano de anillo aromático *mono*-sustituido ($\nu_{(C-H, \text{aromático})}$) 755 (s) y 692 (vs); **GC**: $t_R=23,287$ min.

5.2.5 Nitración de 2-fenilepidinas



En un balón de Schlenk de 50 mL se adicionó la correspondiente lepidina y se disolvió en H_2SO_4 , se enfrió entre -5 a 0 °C; la mezcla se mantuvo con agitación constante. Se adicionó en tres porciones 2 eq. KNO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por 30 min; después de terminada la reacción (verificada por CCF) la mezcla se vertió en hielo y se llevó a un pH de 8-9 con una solución sobresaturada de $NaHCO_3$. El dinitrocompuesto se extrajo con $CHCl_3$, la capa orgánica se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró a presión reducida., La purificación se hizo mediante cromatografía de columna sobre sílice usando la mezcla (heptano/acetato de etilo) como eluente.^{61,56}

4-Metil-8-nitro-2-(4'-nitrofenil)quinolina (5a):

En un balón de Schlenk de 50 mL se adicionó 0,1 g (0,456 mmol) de 4-metil-2-fenilquinolina (**4a**) que se disolvió en 7 mL de H_2SO_4 ; se enfrió entre -5 a 0 °C. La mezcla se mantuvo con agitación constante. Se adicionó en tres porciones 0,01 g (9,12 mmol) de KNO_3 . La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por 30 min;

después de terminada la reacción (verificada por CCF) la mezcla se vertió en hielo y se llevó a un pH de 8-9 con una solución sobresaturada de NaHCO₃. El dinitrocompuesto se extrajo con CHCl₃, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro y se concentró a presión reducida. La purificación se hizo mediante cromatografía de columna sobre sílice usando (heptano/acetato de etilo 10:1) como eluyente, obteniendo la 4-metil-8-nitro-2-(4'-nitrofenil)quinolina (**5a**), como cristales amarillos en forma de agujas. **%Rend:** 80 %, **Rf:** 0,16 (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1); **P.f:** 220 °C; **P.f. DSC:** 251,753 °C **fórmula empírica:** C₁₆H₁₁N₃O₄; **peso molecular:** 309,27 g/mol, **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹):** bandas de tensión C=C ($\nu_{(C=C)}$) 1599 (m); vibración de tensión asimétrica de -NO₂ ($\nu_{(N-O)}$) 1514 (vs); banda de tensión simétrica del grupo NO₂ ($\nu_{(N-O)}$) 1342 (vs); flexión fuera del plano de anillo aromático 1,2,3-trisustituido ($\nu_{(C-H, \text{aromático})}$) 779 (m), 746 (m); flexión fuera del plano de anillo aromático *mono*-sustituido ($\nu_{(C-H, \text{aromático})}$) 756 (s), 696 (m). No se observó señales en cromatografía de gases, debido (probablemente) a la alta polaridad de la sustancia y baja volatilidad.

4,6-Dimetil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil)quinolina (5b**):**

En un balón de Schlenk de 50 mL se adicionó 0,2 g (0,857 mmol) de 4,6-dimetil-2-fenilquinolina (**4b**) que se disolvió en 20 mL de H₂SO₄ y se enfrió entre -5 a 0 °C; la mezcla se mantuvo con agitación constante. Se adicionó en tres porciones 0,17 g (1,714 mmol) de KNO₃. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 °C por 30 min; después de terminada la reacción (verificada por CCF), la mezcla de reacción se vertió en hielo y se llevó a un pH de 8-9 con una solución sobresaturada de NaHCO₃. El dinitrocompuesto se extrajo con CHCl₃, la capa orgánica se secó con Na₂SO₄ y se concentró a presión reducida. La purificación se hizo mediante cromatografía de columna sobre sílice usando heptano/acetato de etilo 10:1 como eluyente, obteniendo la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil)quinolina (**5b**), como cristales amarillos en forma de agujas laminares. **%Rend:** 54 %, **Rf:** 0,23 (éter de petróleo: acetato de etilo 10:1); **P.f:** 194 °C; **P.f. DSC:** 251,185 °C: **fórmula**

empírica: $C_{16}H_{13}N_3O_4$; **peso molecular:** 323,30 g/mol, **IR [ATR, $\tilde{\nu}$ (cm^{-1})]:** bandas de tensión C=C ($\nu_{(C=C)}$) 1595(m); vibración de tensión asimétrica de $-NO_2$ ($\nu_{(N-O)}$) 1526 (vs); banda de tensión simétrica del grupo NO_2 ($\nu_{(N-O)}$) 1343 (vs); flexión fuera del plano de anillo aromático 1,2,3,4-tetrasustituido ($\nu_{(C-H, \text{aromático})}$) 822 (s); flexión fuera del plano de anillo aromático para *di*-sustituido ($\nu_{(C-H, \text{aromático})}$) 765 (s), 693 (vs). No se presentan datos de GC porque el compuesto no se registró en el detector.

5.3 ESTUDIO CRISTALOGRAFICO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X (DRX) DE MONOCRISTAL

5.3.1 Cristalización La pureza de la muestra es de vital importancia en el proceso de cristalización. La cristalización de las muestras **5a- 5b** se hizo de diferentes maneras, se llevó a cabo a temperaturas de 5 °C (refrigerador) y 23 °C (ambiente promedio), la formación de cristales obedeció a la evaporación lenta de disolventes o mezcla de ellos. El proceso de disolución de la muestra se hizo en cristalizadores sellados con papel tipo vinipel, para controlar la evaporación. Los solventes utilizados fueron acetato de etilo, heptano, acetona, cloroformo, y mezcla de algunos de ellos (la selección de los disolventes se hizo debido a carácter polar, fácil adquisición, costos, además de que son los más usados en la industria farmacéutica), hasta dejar una pequeña cantidad de ellos para evitar el maclaje o posibles imperfecciones de los cristales ya formados.

5.3.2 Preparación de la muestra Se seleccionó mediante inspección visual y por medio de un microscopio de luz polarizada el mejor cristal, con un tamaño entre 0,3-0,5 mm, que no presentara maclas o imperfecciones. Posteriormente, el cristal se montó sobre un capilar de tal manera que se conservó su eje de crecimiento. Bajo condiciones del equipo de difracción y tiempo de exposición, el capilar con el

crystal se ubicó en la cabeza goniométrica para su alineación y acople para una posterior toma de datos.

5.3.3 Recopilación y evaluación de datos La toma de datos se hizo en un difractómetro de cuatro círculos marca RIGAKU modelo XtaLab P200 con un detector DECTRIS 200K; la medición se hizo a una temperatura de 298 K, usando una radiación de $Cu K\alpha$ ($\lambda = 1.54187 \text{ \AA}$) con un rango de medición entre $1^\circ - 25^\circ$ en el ángulo theta. Se midió las intensidades de difracción y se evaluó la calidad del cristal; usando CrystalClear 2.1 mediante cálculos sencillos, se obtuvo las dimensiones de la celda unidad, su simetría y los módulos de los factores de estructura $[F(hkl)]$, para luego llevar a cabo la resolución de la estructura.

5.3.4 Solución y refinamiento de la estructura La solución de la estructura se inició dando solución al problema de fases usando el software SHELXS-97 o OLEX² 1.2.7 usando métodos directos; el refinamiento se hizo por el método de mínimos cuadrados usando el programa SHELXL-97.

5.3.5 Validación de la estructura Una forma como se evaluó la fiabilidad de un modelo estructural, en términos cristalográficos la validación del modelo, fue haciendo uso del software PLATON, donde se evaluó el modelo estructural obtenido para cada molécula.

5.4 ANÁLISIS TERMOGRAVIMÉTRICO (TGA) Y DE CALORIMETRÍA DE BARRIDO DIFERENCIAL (DSC)

Para el análisis de TGA se estableció una rampa de calentamiento de acuerdo con las condiciones de trabajo y del material a analizar; el análisis de DSC se hizo con el propósito de conocer el punto de fusión y determinar si ocurren cambios en el estado sólido y transiciones de fase de los compuestos sintetizados. En el análisis

térmico diferencial se registró el calor absorbido y emitido por el sistema midiendo la diferencia entre éste y un compuesto inerte de referencia; este método permitió hallar con precisión el punto de fusión de los compuestos sintetizados y distinguir la presencia de polimorfos.

Para **TGA** Se usó el equipo TA instruments serie Discovery, usando cápsula de platino; peso inicial de la muestra 5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a**: 0.489803 mg, temperatura inicial 25 °C, temperatura final 700 °C, rampa: 20 °C/min, Flujo de gas N₂: 50 mL/min, Peso final: 0,003167 mg. En **DSC**: se usó el equipo TA instruments serie Discovery; peso inicial de la muestra: 2 mg, temperatura inicial; 25 °C, temperatura final: 550 °C, rampa 20 °C/min Flujo gas N₂: 50 mL/min.

6. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS OBTENIDOS

La nitración de quinolinas y lepidinas (4-metilquinolinas), ha sido ampliamente estudiada debido a que muchos de sus derivados son usados como medicamentos, pesticidas y explosivos. Además, los nitrocompuestos se pueden reducir a aminas, los cuales son a su vez intermediarios importantes en la síntesis de compuestos con alta actividad biológica, colorantes, entre muchas otras aplicaciones.

Para el desarrollo de este proyecto de grado el trabajo experimental de síntesis orgánica se realizó en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) de la Universidad Industrial de Santander. El estudio computacional preliminar realizado sobre las 2-fenil lepidinas sintetizadas mostró que las diferentes posiciones del anillo susceptibles a la reacción de nitración, una sustitución electrofílica aromática, son las posiciones las posiciones C-5 y C-8 del anillo quinolínico, además de la posición C-4' del anillo del fenilo sustituyente, ya que son las posiciones de mayor densidad electrónica y por lo tanto son los sitios más reactivos para la reacción de nitración; teniendo en cuenta la anterior información y empleando metodologías de síntesis conocidas y ampliamente usadas por el LQOBio para la síntesis de quinolinas y lepidinas, se prepararon las nuevas 5-nitro-2-fenil lepidinas siguiendo la siguiente ruta: preparación de aldiminas mediante condensación de anilinas (toluidina) con benzaldehído, obtención de las *N*-(α -alilbencil)anilinas **2a-b** mediante la adición nucleofílica del fragmento alílico a través de una reacción de Grignard, obtención de las 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas usando la ciclación tipo Friedel-Crafts, síntesis de las 2-fenilepidinas mediante oxidación de 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas con S_8 , y finalmente la nitración y obtención de los nitrocompuestos cristalinos de interés.

6.1 CARACTERIZACIÓN DE LAS QUINOLINAS Y PRECURSORES

Tabla 1. Antecedentes bibliográficos de las sustancias empleadas como sustratos para este trabajo de investigación

Compuesto	Referencia
1a-b	Majed-2009 ⁹⁸
2a-b	Urbina 2000 ⁹⁹
3a-b	Urbina-2008 ¹²
4a-b	Rehan-2015 ¹⁰²

6.1.1 Síntesis y caracterización de las aldiminas (1a-b) La reacción entre las aminas primarias y los compuestos carbonílicos se descubrió por Hugo Schiff;¹⁰³ el producto de esta reacción dio productos con un doble enlace C=N, conocidos comúnmente como bases de Schiff o de manera general, como iminas o azometinas.¹⁰³ Para la síntesis de las aldiminas empleadas en este trabajo se usó la condensación directa de aldehídos con aminas primarias (descubierta por Hugo Schiff), una reacción que presenta altos rendimientos y emplea precursores de acceso comercial.

La investigación inició con la síntesis de las iminas (**1a-b**), mezclando cantidades equimolares de benzaldehído y arilamina disuelta en la menor cantidad de etanol, obteniéndose cristales amarillos, que se purificaron por recristalización, con rendimientos casi cuantitativos. El control de la reacción se llevó mediante CCF y la pureza del producto recristalizado por GC. (ver anexo Anexo A1: Cromatograma de gases de la bencilidenanilina 1A1 y B1, pág. 113).

La caracterización de estos compuestos se llevó a cabo por comparación de datos obtenidos con los reportados empleados espectroscopia infrarroja.⁹⁸ Los espectros

IR de los productos muestran la banda característica de vibración de tensión del grupo C=N, en 1626 cm^{-1} para **1a** y para **1b** en 1627 cm^{-1} . (ver anexos A2 y B2,).

6.1.1 C-alilación de las aldiminas 1a-b. Síntesis y caracterización de las N-(α -alilbencil)anilinas 2a-b Para la síntesis de *N*-(α -alilbencil)anilinas **2a-b** se empleó un procedimiento bastante conocido e importante debido a que genera precursores de alto valor para la preparación de diversos heterociclos nitrogenados. Dicha preparación emplea principalmente iminas como precursoras en un proceso de adición nucleofílica al enlace C=N de carbaniones derivados de compuestos organometálicos, comúnmente mediante la reacción de Grignard usando haluros de organomagnesio preparados a partir de un haluro orgánico y magnesio metálico en un disolvente aprótico y polar como el éter dietílico.¹⁰⁴

La *N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina **2a** y la 4-metil-*N*-(1-fenilbut-3-en-1-il)anilina **2b**, se obtuvieron por la C-alilación del enlace imínico a temperatura ambiente, adicionando muy lentamente las respectivas iminas (**1a**, **1b**) disueltas en Et₂O seco, sobre el bromuro de alilmagnesio, preparado (a su vez) por adición del bromuro de alilo a una suspensión de virutas de Mg en Et₂O seco y posterior reflujo reflujo por 4 h. Después de terminada la reacción (control por CCF) se trató con hielo y se extrajo con Et₂O; la fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, la purificación de la muestra se hizo por cromatografía de columna sobre sílice usando la mezcla de éter de petróleo/AcOEt (50:1), obteniendo las *N*-(α -alilbencil)anilinas **2a** y **2b** como aceites amarillos viscosos con rendimientos del 42 y 39 % respectivamente. El control de la pureza de los productos se hizo por cromatografía de gases, RT=16,47 min para **2a** (anexo C1) y para **2b** TR= 17,37 minutos (anexo D1); observando los cromatogramas de gases de los precursores y productos, tomados en las mismas condiciones, se aprecia claramente el cambio en los tiempos de retención de las señales.

Los compuestos **2a-b**, se caracterizaron por comparación de datos obtenidos con los reportados empleando espectroscopia infrarroja, donde se evidencia la aparición de una banda intensa correspondiente a la vibración de tensión del grupo N-H: para **2a** en 3409 cm^{-1} y para **2b** en 3410 cm^{-1} . La presencia del fragmento olefínico terminal se observa como la vibración de flexión H-C fuera del plano debido a la presencia del carbono sp^2 (H-C=): Para **2a** y **2b** se observa esta banda en 916 (anexo D1) y 917 cm^{-1} (anexo D2) respectivamente.

6.1.2 Síntesis y caracterización de las 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas **3a-b**

La formación de tetrahidrolepidinas mediante una reacción que incluya una ciclación puede comprender diferentes versiones intramoleculares que conlleven a la formación de un enlace σ . La formación de las 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas **3a-b** a partir de las *N*-(α -alilbencil)anilinas **2a-b** en un medio ácido inicia con la protonación del nitrógeno y la protonación del doble enlace de la olefina, lo que conlleva a la formación de un carbocatión secundario, el cual ataca al anillo bencénico, dando lugar a la formación de un anillo de seis miembros, acorde con reportes acerca de la alquilación de Friedel-Crafts.¹⁰⁵ Basándose en la hibridación del átomo del carbono atacado por el nucleófilo y el desplazamiento de los electrones hacia dentro (*endo*-) o hacia fuera (*exo*-) del anillo en formación, las reglas de J. Baldwin¹⁰⁶ ayudan a predecir la facilidad relativa con la que se puede formar un anillo, teniendo en cuenta la longitud y naturaleza de la cadena que contiene los átomos terminales, además de la formación favorable o desfavorable de acuerdo a la geometría; en el caso de estudio corresponde a la formación de un anillo de seis miembros a partir de un enlace doble (sistema trigonal C con hibridación sp^2), que favorece una formación la vía *6-exo-trig*¹².

La 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3a** y la 6-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3b** se sintetizaron a partir de la ciclación *6-exo-trig* de las *N*-(α -alilbencil)anilinas **2a/2b**, en presencia de ácido fosfórico (PPA) (cuando el PPA se sometió a secado por 8 horas se evidenció un aumento del rendimiento de la reacción); la mezcla se

calentó a 140 °C durante 24 h (el control de la reacción se hizo por CCF e IR cada 8 h, para garantizar el consumo del precursor en su totalidad). Después del tratamiento básico (Na_2HCO_3) los productos se extrajeron con AcOEt, usando un extractor líquido-líquido continuo, lo que garantizó que el producto en crudo se extrajera hasta casi 99 % de la masa, además de reducir el riesgo de contaminación por inhalación (se usaron extractores continuos en todos los experimentos). Los productos se purificaron por cromatografía de columna en SiO_2 con una mezcla isocrática de éter de petróleo/AcOEt obteniendo **3a** y **3b** como aceites amarillos. El control de la pureza de las tetrahidrolepidinas sintetizadas se hizo por CCF y GC. Los datos de cromatografía de gases muestran la existencia de dos señales con tiempos de retención similares. Esto indica la formación de diastereoisómeros debido a la generación de carbonos quirales C-2 y C-4 que corresponde a la diferente orientación espacial de los sustituyentes 2-fenilo y 4-metilo, *cis/trans*. Se observó además la formación preferencial de uno de los dos isómeros; con base en reportes anteriores, el diastereoisómero que se encuentra en mayor proporción corresponda al *cis*, que se encuentra como un isómero conformacional ecuatorial/ecuatorial (*ee*), de menor energía.¹² En el cromatograma de la tetrahidrolepidina **3a**, se identifica la formación de los diastereoisómeros *cis/trans* en relación 7/3, con tiempos de retención de 18,47 y 18,09 minutos respectivamente (anexo E1): Además se observa otro compuesto, probablemente se trate de la *N*-fenil-2,3-dihidro-1-*H*-inden-2-amina; según las reglas de Balwin también se puede formar, aunque no se aisló ni se identificó este compuesto minoritario en este trabajo. En el caso de la 2-fenil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3b**, se observan las señales para los diastereoisómeros *cis/trans*, con tiempos de retención de 19,53 y 19,14 minutos respectivamente y con una relación de 3/2 entre ellos (Anexo F1).

En los espectros infrarrojo se observa la banda de vibración de estiramiento del grupo N-H en 3382 cm^{-1} para la tetrahidrolepidina **3a** y en 3402 cm^{-1} para la

tetrahidrolepidina **3b**; la banda de flexión fuera del plano del grupo C=C-H del precursor desapareció (anexos E2 y F2).

6.1.3 Síntesis y caracterización de 2-fenil lepidinas 4a-b La quinolina (1-azonaftaneno) es un heterociclo aromático que contiene nitrógeno, además, se caracteriza por los dobles enlaces que contienen un anillo de benceno y piridina fusionados en su cara [b]; sus derivados han sido investigados durante años debido a que se encuentran presentes en muchos productos farmacéuticos, fragancias, etc.¹⁸ En particular, el núcleo de la quinolina que aparece en varios alcaloides aislados en muchas plantas. La síntesis de derivados de quinolinas es de gran importancia ya que usualmente estos compuestos poseen una alta actividad biológica, como la cloroquina, empleada en el control y erradicación de la malaria durante décadas; otros fármacos antipalúdicos que pertenecen a la familia de las quinolinas incluyen a la quinina, amodiaquina, piperquina, primaquina y mefloquina, fármacos que actúan sobre la vida del parásito *P. falciparum* en la sangre.^{107,108} Además estos compuestos con actividad anti-cancerígena (quimioterapia),¹⁰⁹ anti-inflamatoria¹¹⁰, analgésica, anti-bacterial, antiviral, antiprotozoaria,¹¹ cardiovascular,¹⁸ entre otras muchas aplicaciones.

La síntesis de 2-fenil lepidinas se hizo a partir de la oxidación de sus correspondientes 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas, usando azufre (en polvo) como agente oxidante; este un compuesto presenta varias ventajas como rapidez, fácil manejo, bajo costo, además produce solo un producto de reacción y gas (H₂S) que hace que la reacción sea eficiente y de alto rendimiento; para sintetizar la 2-fenil-lepidina **4a** y la 2-fenil-4-metil-lepidina **4b** se siguió el procedimiento descrito en trabajos anteriores.^{100,111,112} La fusión de una mezcla de la 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3a-b** con azufre, a una temperatura entre 240-280 °C, durante 10-12 minutos condujo a la lepidina **4a-b** de interés. La purificación se hizo por cromatografía de columna sobre sílice usando como eluyente una mezcla isocrática de éter de petróleo/AcOEt. El control de la reacción se hizo por CCF y

su pureza fue controlada por GC. Los cromatogramas de los compuestos sintetizados **4a-b** muestran la existencia de un solo producto que indica que los diastereoisómeros *cis/trans*- de las tetrahidrolepidinas (**3a** y **3b**), se convirtieron en un único producto oxidado. Para la 2-fenil-lepidina **4a** su cromatograma muestra un tiempo de retención de 19,81 minutos (anexo G1) y para la 2-fenil-6-metil lepidina **4b** un tiempo de retención de 23,43 minutos (anexo H1).

Los compuestos fueron caracterizados inicialmente por espectroscopia IR y posteriormente por RMN ^1H , ^{13}C -APT y los experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC. Los espectros de infrarrojo de las quinolinas sintetizadas **4a-4b** muestran claramente la desaparición de las bandas N-H en 3842, 3402 cm^{-1} para **4a** y **4b** respectivamente (Anexo G2 Y anexo H2).

La elucidación estructural se basó principalmente en los datos obtenidos mediante el análisis por resonancia magnética nuclear. A continuación, se muestra el espectro de ^1H -RMN para la 2-fenil lepidina **4a** (**figura 14**): inicialmente se encuentran a campos altos los protones en los ambientes magnéticos donde el campo efectivo es menor, protón metílico H-4-Me (s (a), 2.77 ppm); a campos bajos se encuentran las señales de los protones aromáticos pertenecientes al anillo de benceno sustituyente: se encuentran H-*orto* (dd (a), 8.16 ppm), H-*para* (tt, 7.46 ppm), H-*meta* (m, 7.73 ppm). Las señales de estos protones se encuentran solapadas con la señal del protón H-6 de la lepidina como se evidencia en el estudio de la molécula con RMN bidimensional. En la zona de los aromáticos se encuentran las señales de los protones pertenecientes al esqueleto quinolínico, H-7 (dd, 8.21 ppm), H-5 (s (a), 8.00 ppm), H-3 y H-8 (m, 7.73 ppm), estas últimas dos señales se encuentran solapadas en una sola señal. En el espectro de RMN ^{13}C -APT de la 2-fenil lepidina **4a** (**figura 15**) se observa a campos altos la presencia de la señal perteneciente al carbono metílico 4-Me (19.15 ppm); en la región de 108-164 ppm se pueden apreciar las señales de los carbonos aromáticos: los carbonos pertenecientes al anillo de benceno que esta como sustituyente

aparecen C-orto (127.70 ppm), C-meta (128.91 ppm), C-para (129.37 ppm), C-ipso (139.82 ppm); y para las señales pertenecientes al anillo quinolínico, C-3 (119.93 ppm), C-5 (123.74 ppm), C-4a (127.38 ppm), C-8 (129.52 ppm), C-7 (130.31 ppm), C-6 (126.19 ppm), C-4 (145.09 ppm), C-8a (148.12 ppm) y el C-2 (157.18 ppm).

Figura 14. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 -400MHz) de la 2-fenil lepidina 4a.

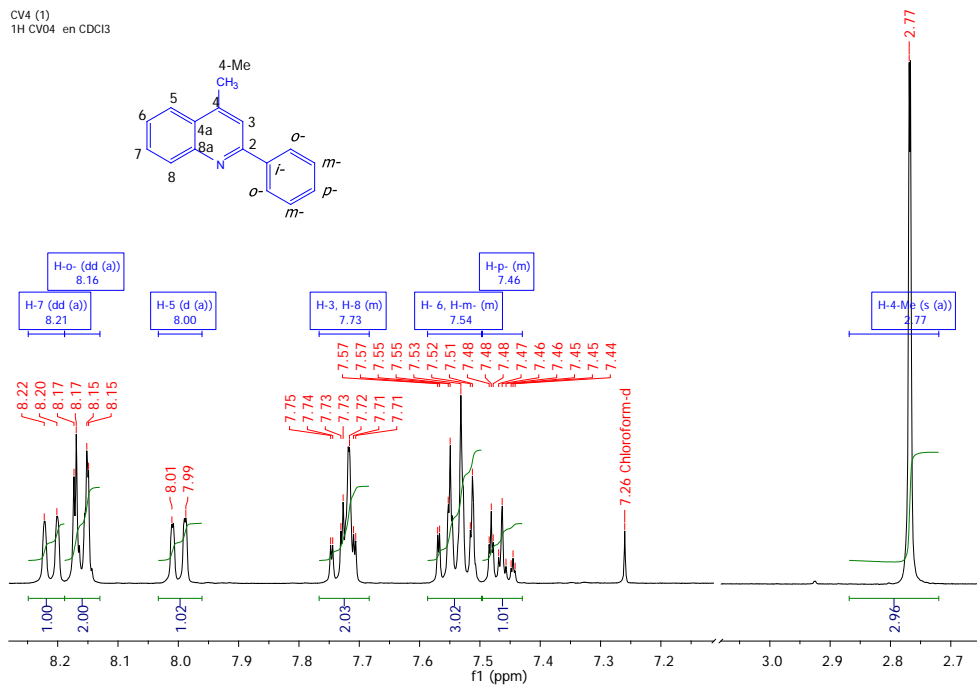
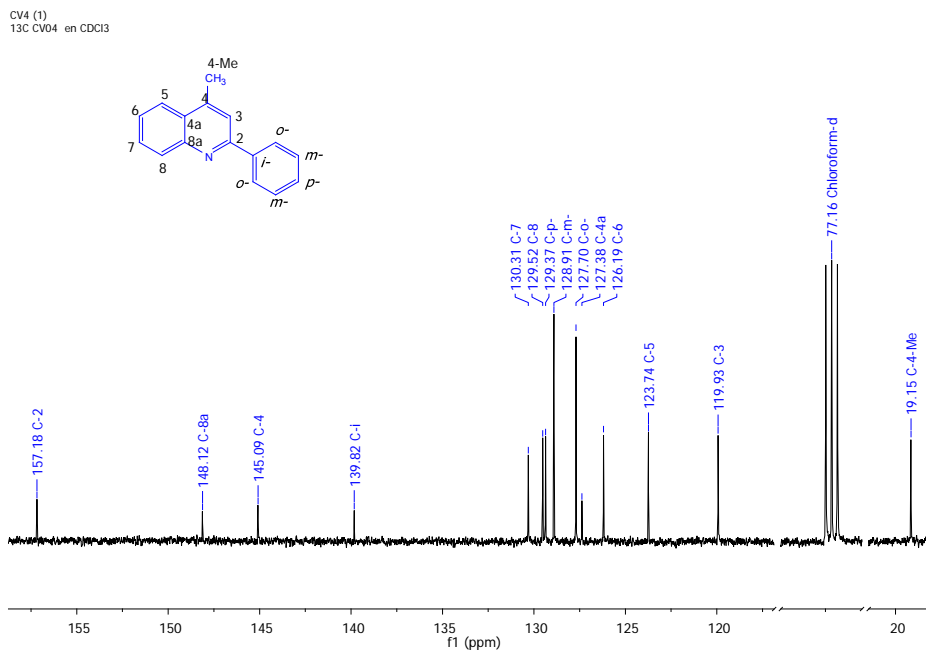


Figura 15. Espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 2-fenil lepidina 4a.



La completa asignación de las señales se hizo mediante el uso de los espectros bidimensionales COSY (figura 16), HSQC (figura 17), ya que varias de ellas se solapan, como en el caso de las señales de los protones H-3 y H-8 y las señales de los protones pertenecientes a H-6 y H-*meta*; en el espectro bidimensional de correlación heteronuclear HSQC se pueden observar las diferentes señales de manera separada.

Figura 16. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 2-fenil lepidina 4a.

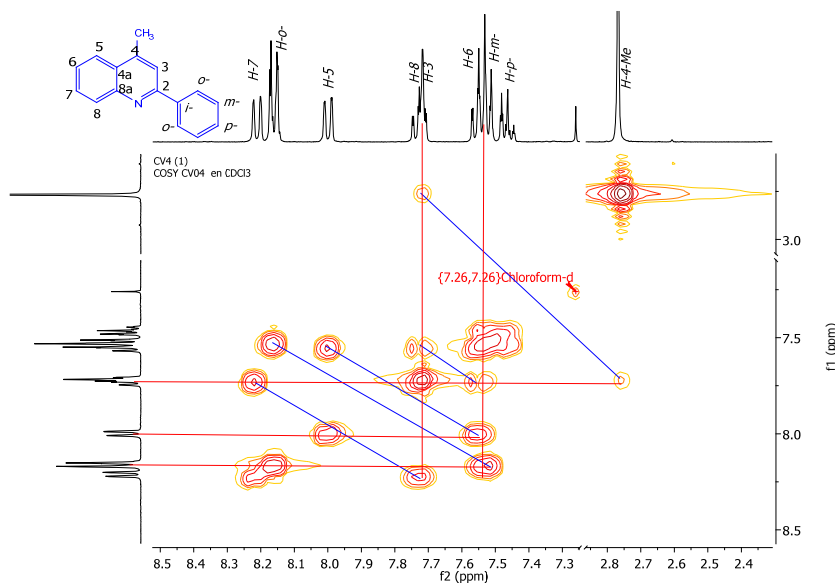
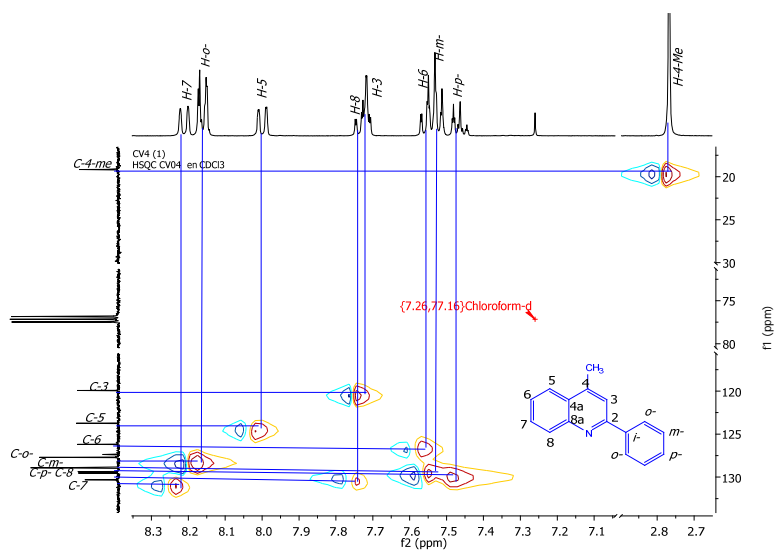


Figura 17. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-fenil lepidina 4a.



En el espectro de ^1H -RMN de la 2-fenil-6-metil lepidina **4b** (figura 18) inicialmente se encuentran a campos altos los protones en los ambientes magnéticos donde el campo efectivo es menor como lo son los protones metílicos H-6-Me (s, 2.57 ppm)

y el H-4-Me (s (a), 2.72 ppm); a campos bajos se encuentran las señales de los protones aromáticos pertenecientes al anillo de benceno sustituyente: H-*orto* (dd (a), 8.15 ppm), H-*para* (tt, 7.45 ppm), H-*meta* (m, 7.52 ppm); las señales de estos protones se encuentra solapadas con las señales del protón H-7, como se aprecia en los espectros bidimensionales. En la zona de los aromáticos aparecen las señales de los protones pertenecientes al esqueleto quinolínico, H-7 (m, 7.56 ppm), H-3 (s (a), 7.66 ppm), H-5 (s(a), 7.74 ppm) y H-8 (d, 8,10 ppm). En el espectro de RMN ¹³C-ATP de 2-fenil-6-metil lepidina **4b** (figura 19) se observa a campos altos la presencia de dos señales pertenecientes a los carbonos metílicos 4-Me (18,96 ppm), 6-Me (21,82 ppm); en la región de 108-164 ppm se pueden apreciar las señales de los carbonos aromáticos, los carbonos pertenecientes al anillo de benceno que esta como sustituyente C-*orto* (127.55 ppm), C-*meta* (128,84 ppm), C-*para* (129.13 ppm), C-*ipso* (139.90 ppm) y las señales pertenecientes al anillo quinolínico C-3 (119.87 ppm), C-5 (122.74 ppm), C-4a (127,26 ppm), C-8 (129.94 ppm), C-7 (131,65 ppm), C-6 (135,96 ppm), C-4 (144,27 ppm), C-8a (145,58 ppm) y el C-2 (156,24 ppm).

Figura 18. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.

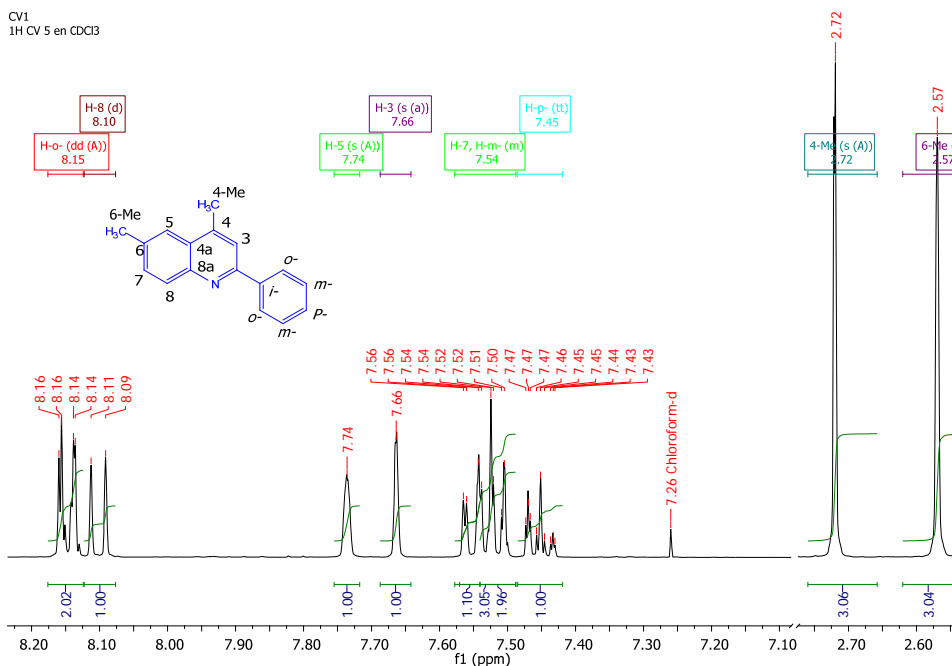
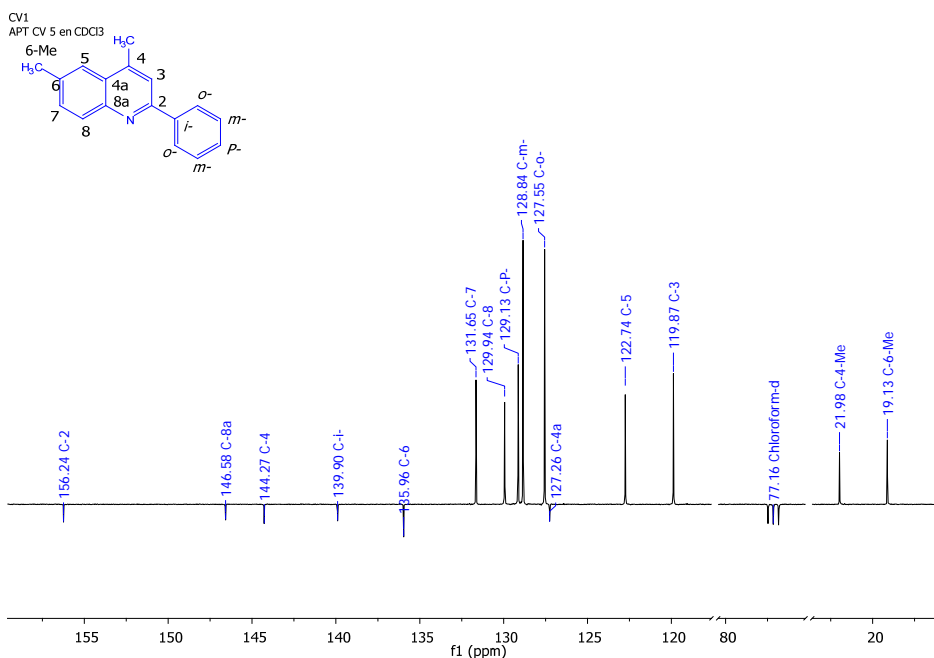


Figura 19. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 , 100 MHz) de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.



La confirmación de la estructura se hizo mediante la correcta asignación de las señales considerando los espectros COSY (**figura 20**), HMBC (**figura 21**) y HSQC-(**figura 22**).

Figura 20. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.

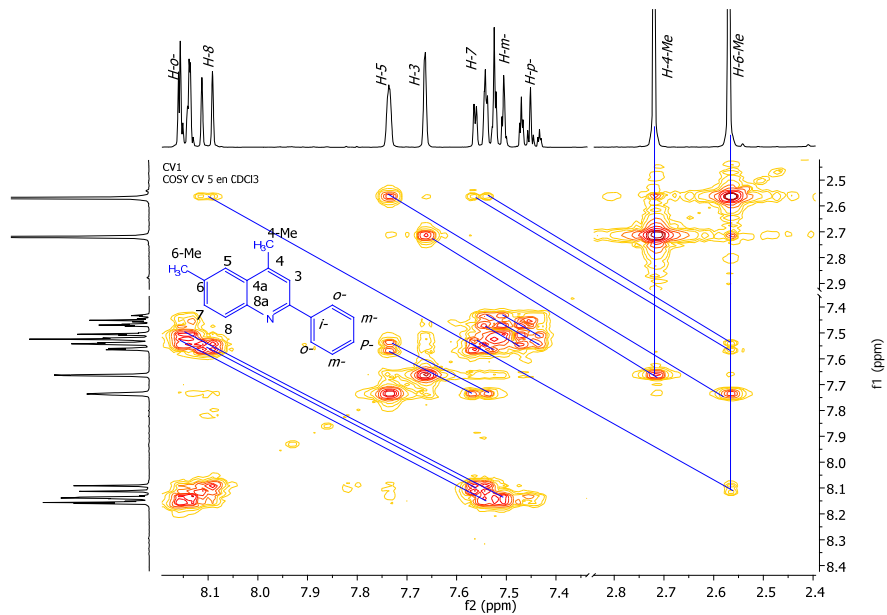


Figura 21. Espectro de correlación heteronuclear a múltiples enlaces HMBC de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.

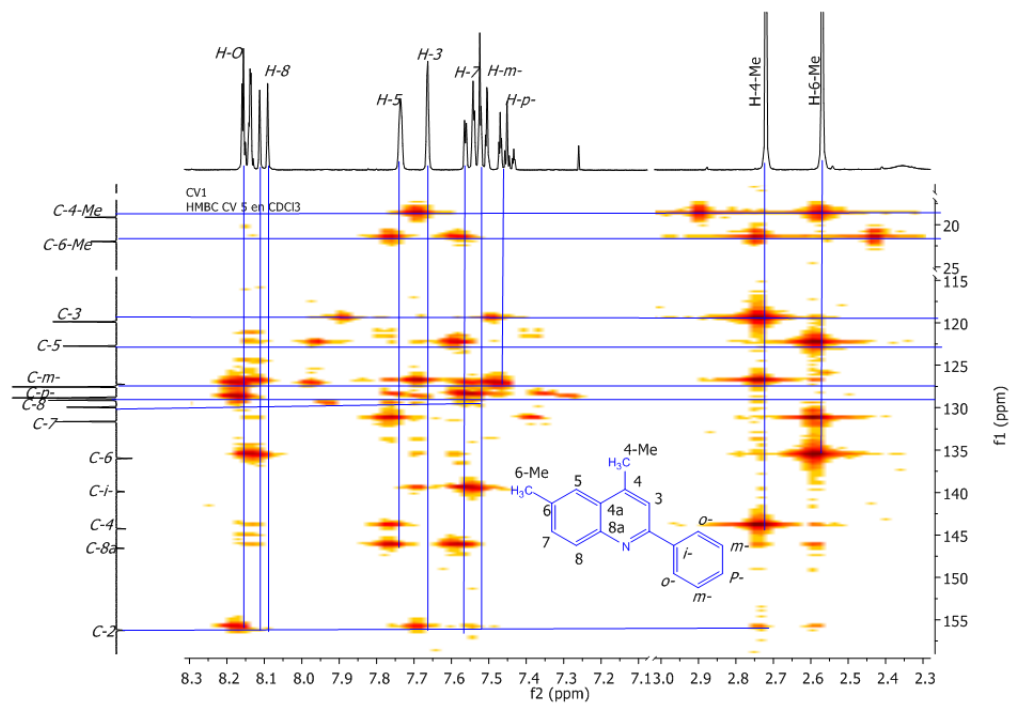
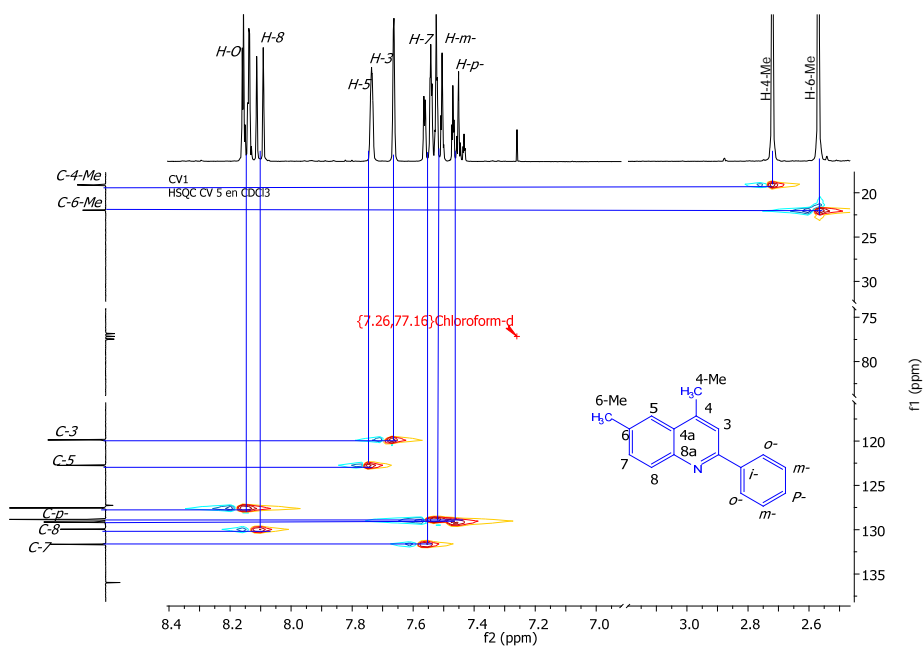


Figura 22. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.



6.1.4 Reacción de nitración (sustitución electrofílica aromática) de las lepidinas 2-fenil sustituidas Los primeros compuestos nitro-aromáticos fueron obtenidos por Mitscherlich en 1834 por tratamiento del alquitrán de hulla con ácido nítrico fumante. El número de compuestos aromáticos que se encuentran de manera natural es pequeño. El primer nitrocompuesto aromático natural reconocido fue el cloroanfenicol, extraído a partir de *Streptomyces venezuelae* e identificado en 1949; esto incentivó a los investigadores a la preparación y estudio de los nitrocompuestos y su relación con la actividad biológica. Recientemente se han publicado estudios sobre actividad biológica de derivados de 8-nitroquinolinas como potenciales pro-fármacos de compuestos quimioterapéuticos¹¹³ y potentes compuestos leishmanicidas;⁵⁵ además, los nitrocompuestos se pueden usar como precursores directos para la síntesis de aminas.

La nitración de las 2-fenil lepidinas **4a-b** se llevó a cabo de manera tradicional, usando una solución de la lepidina disuelta en H₂SO₄, haciéndola reaccionar con una mezcla nitrante (KNO₃/ H₂SO₄) a baja temperatura de [-5 a 0 °C] por 30 min. Una vez completada la reacción (control CCF), el producto se extrajo con cloroformo y se purificó por cromatografía de columna. La pureza del producto obtenido se verificó por CCF, ya que el uso de CG no fue posible debido a que los productos poseen una alta polaridad y la inyección de las soluciones preparadas no se registraron en el detector.

La nitración de las lepidinas **4a-b** generó en cada caso una mezcla de dos regioisómeros 5-nitro y 8-nitro lepidinas, siendo el 8-nitroderivado el compuesto mayoritario. Estos compuestos se purificaron por cromatografía de columna. La obtención del regioisómero 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a** se logró mediante recristalización fraccionada (recristalizaciones sucesivas).

La caracterización de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil)lepidina **5a** mediante espectroscopia IR (**figura 23**) muestra la presencia la banda vibración de tensión asimétrica de -

NO₂ (u_{N-O}) en 1514 cm⁻¹ (vs) y la banda de tensión simétrica del grupo NO₂ (u_{N-O}) en 1342 cm⁻¹ (vs); en el caso de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil)lepidina **5b** (figura 24) se observan las bandas de vibración de tensión asimétrica del grupo -NO₂ (u_{N-O}) en 1526 cm⁻¹ (vs) y la banda de tensión simétrica del grupo NO₂ (u_{N-O}) en 1343 cm⁻¹ (vs).

Figura 23. Espectro FT-IR (ATR) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil)lepidina (5a).

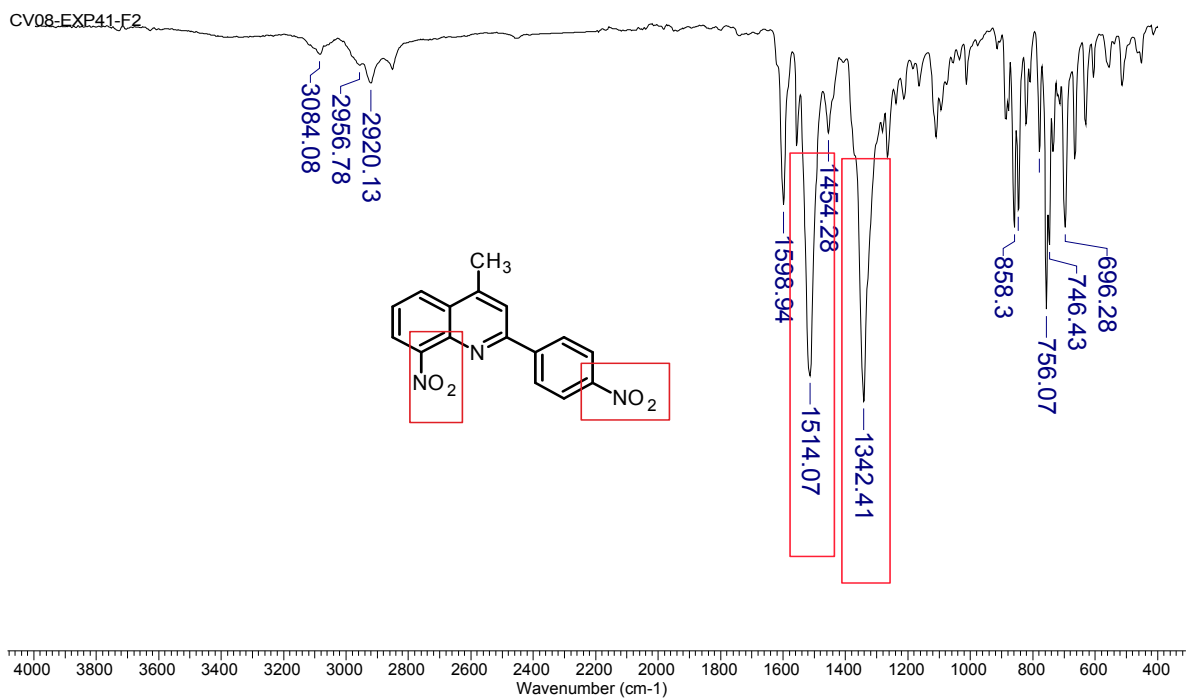
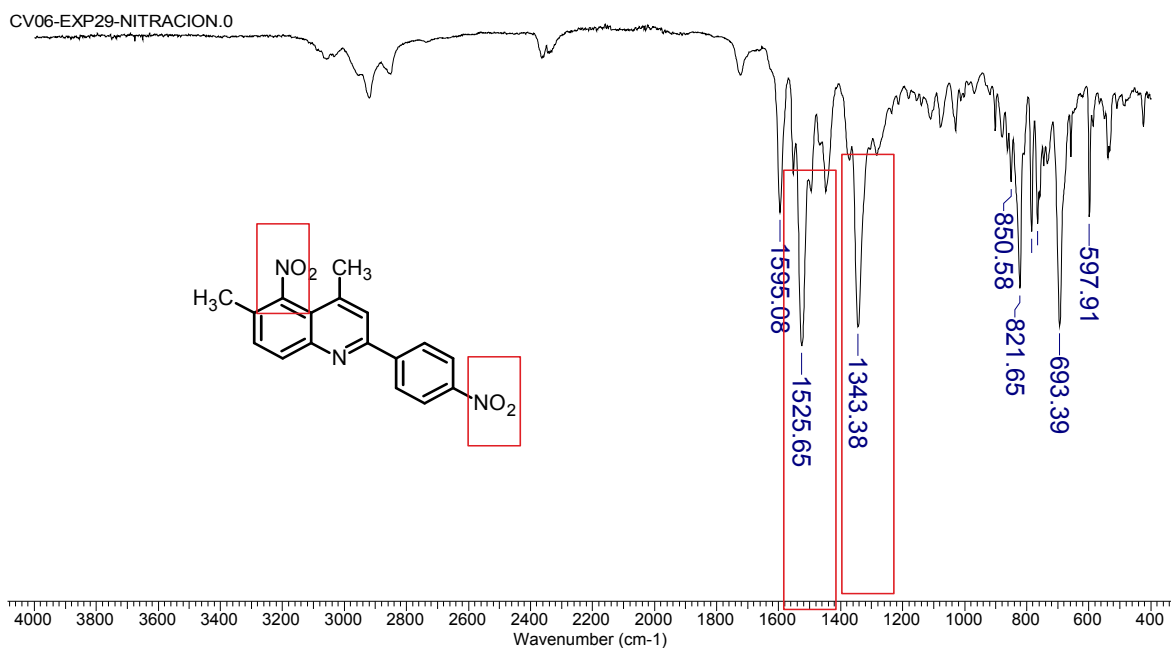


Figura 24. Espectro FT-IR (ATR) de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina (5b).



La elucidación estructural basada en los datos obtenidos mediante el análisis por resonancia magnética nuclear se muestra a continuación, el espectro de ¹H-RMN para la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a** (**figura 25**, **figura 14**, **figura 18**) inicialmente se encuentran a campos altos los protones en los ambientes magnéticos donde el campo efectivo es menor, protón metílico H-4-me (s (a), 2.86 ppm), a campos más altos se encuentran las señales de los protones aromáticos pertenecientes al anillo de benceno sustituyente se encuentran H-*orto* y H-*meta* en (m, 8,37 ppm) las señales de estos protones se encuentra solapadas entre ellas esta afirmación se puede evidenciar en el estudio de la moléculas con RMN bidimensional. En la zona de los aromáticos podemos encontrar las señales de los protones pertenecientes al esqueleto quinolínico, H-7 (m, 7,66 ppm), H-3 (s (a), 7.94 ppm) y H-5 (dd, 8,05 ppm). En el espectro de RMN ¹³C-APT de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a** en la **figura 26** se observa a campos altos la presencia de la señal perteneciente al carbono metílico 4-Me (19.59 ppm); en la región de 108-164 ppm se pueden apreciar las señales de los carbonos aromáticos, los carbonos

pertenecientes al anillo de benceno que esta como sustituyente *C-orto* (128.70 ppm), *C-meta* (124.21 ppm) estas señales son las únicas que se pueden apreciar en este espectro, las señales pertenecientes al anillo quinolínico C-3 (120,85 ppm, C-8 (123.88 ppm), C-7 (125,63 ppm), C-6 (127.83 ppm), las demás señales se pueden observar, en los experimentos de RMN bidimensionales, ya que las señales de estos carbonos son muy pequeñas para ser apreciadas en este experimento de ^{13}C -RMN.

Figura 25. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.

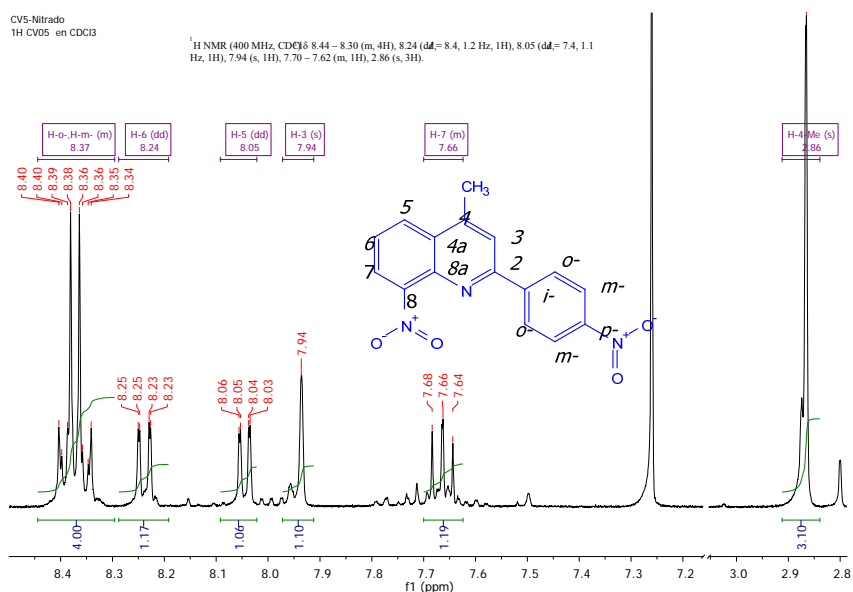
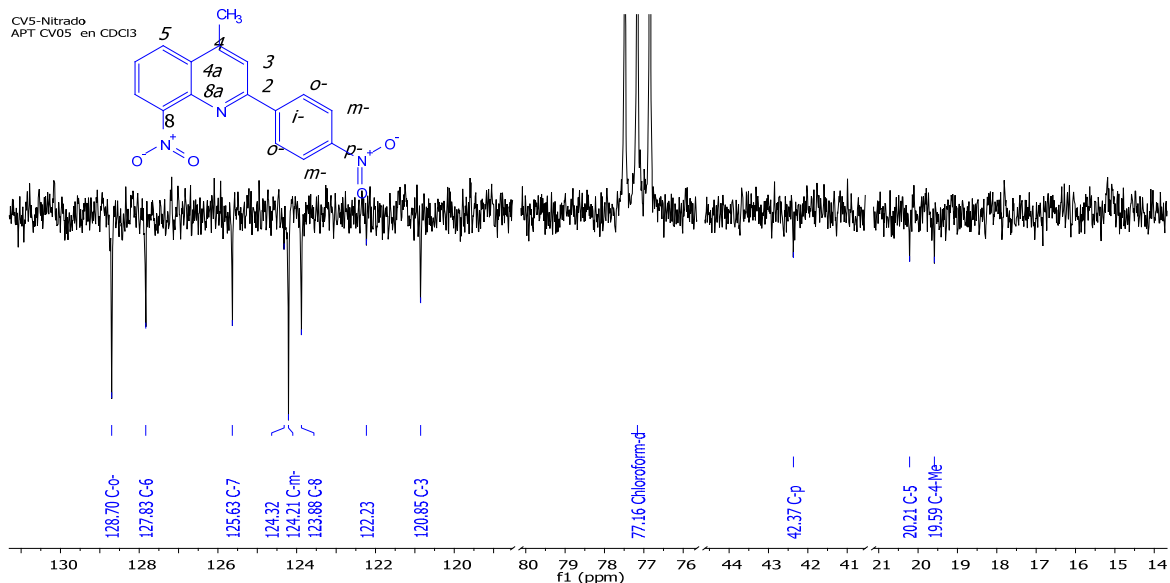


Figura 26. Espectro de ^{13}C -APT-RMN (CDCl_3 100 MHz) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a.**



En el experimento de RMN-COSY, se observan las interacciones ^1H - ^1H que confirma las asignaciones de los protones H-5, H-7, H-6, H-3 y los protones del metílicos como se puede observar en la **figura 27**. En el espectro de correlación heteronuclear a un enlace de distancia HSQC (**figura 28**) se evidencia el solapamiento de las señales de los protones *-orto* y H-*meta*, además de la correcta asignación de los carbonos con sus respectivas señales de los protones correspondientes.

El análisis del espectro de correlación heteronuclear a múltiples enlaces HMBC de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a** evidencia la presencia de las señales correspondientes a los carbonos: C-*ipso* (148.25 ppm), C-4 (145.27 ppm), C-8a (138.45 ppm), C-4a (127.56 ppm) además de las correctas asignaciones con las señales de sus correspondientes señales de protones. La asignación de las señales y correlación de las señales a múltiples enlaces se observa en el espectro de HMBC figura 29.

Figura 27. Espectro de correlación homonuclear COSY de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.

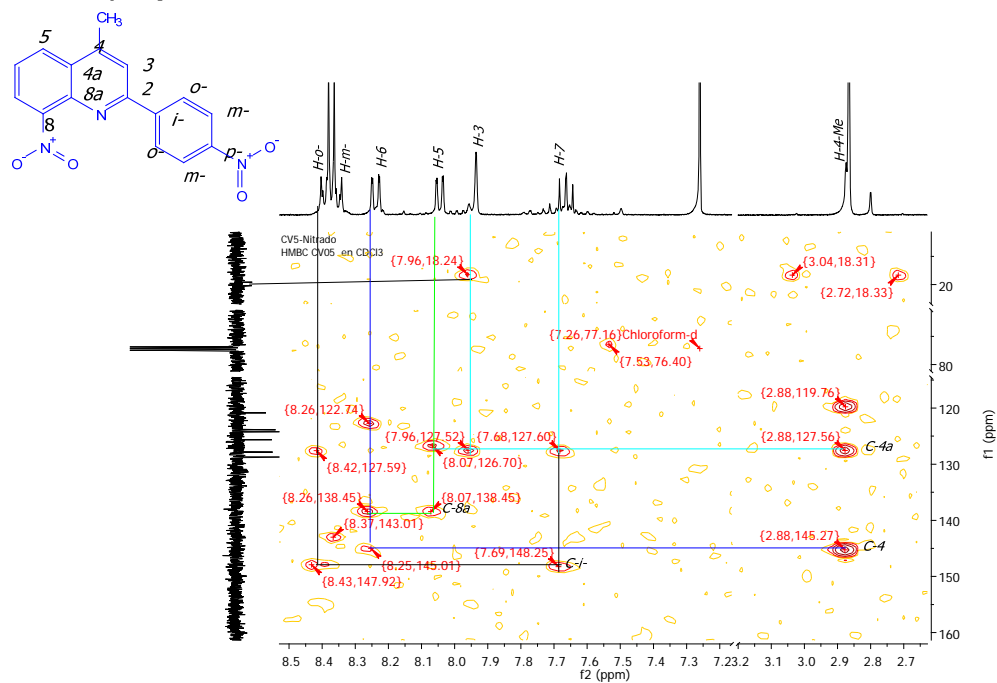


Figura 28. Espectro de correlación heteronuclear HSQC 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.

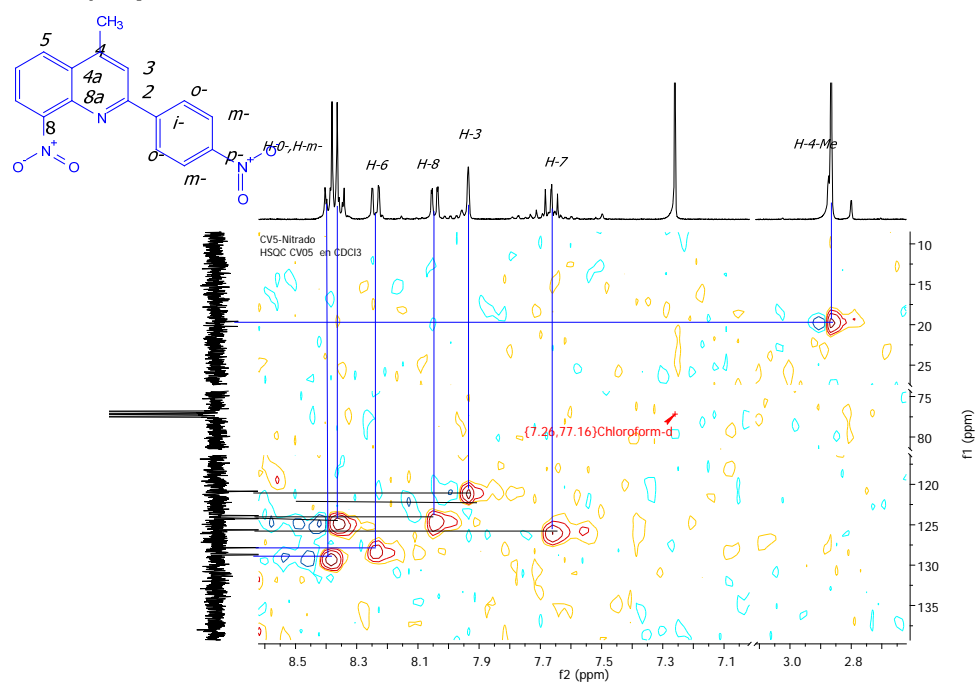
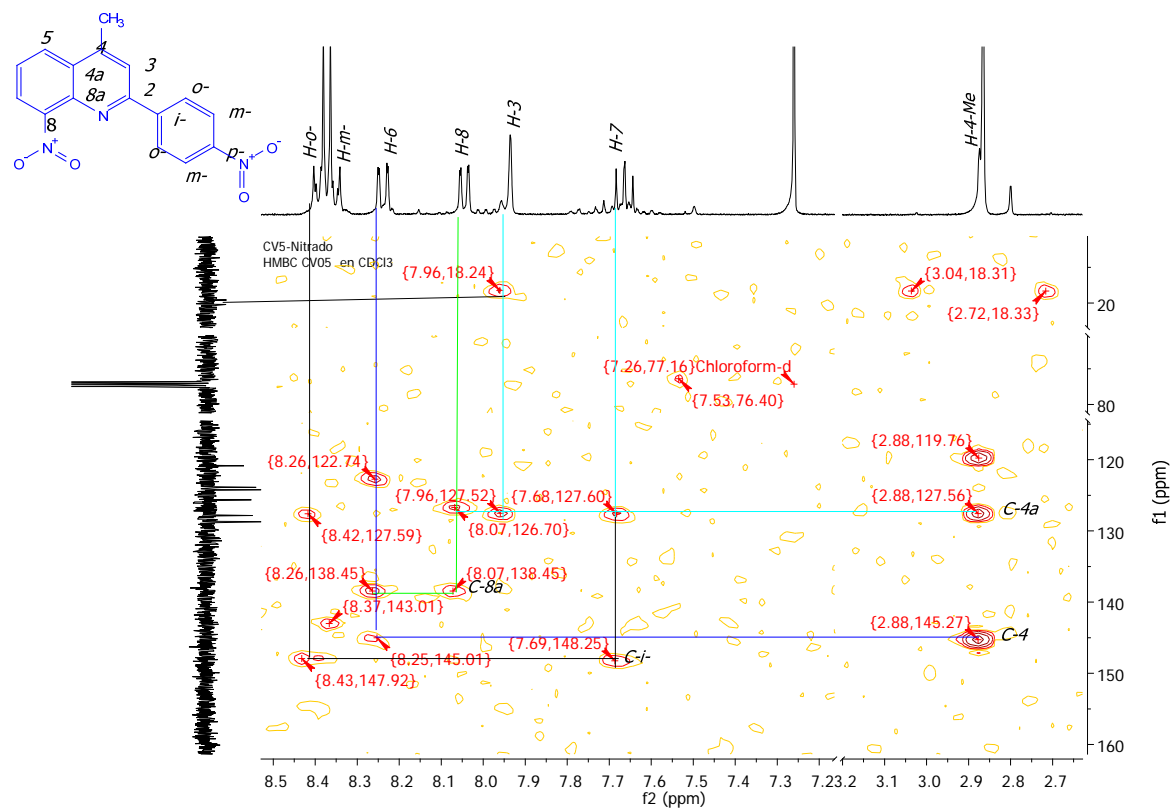


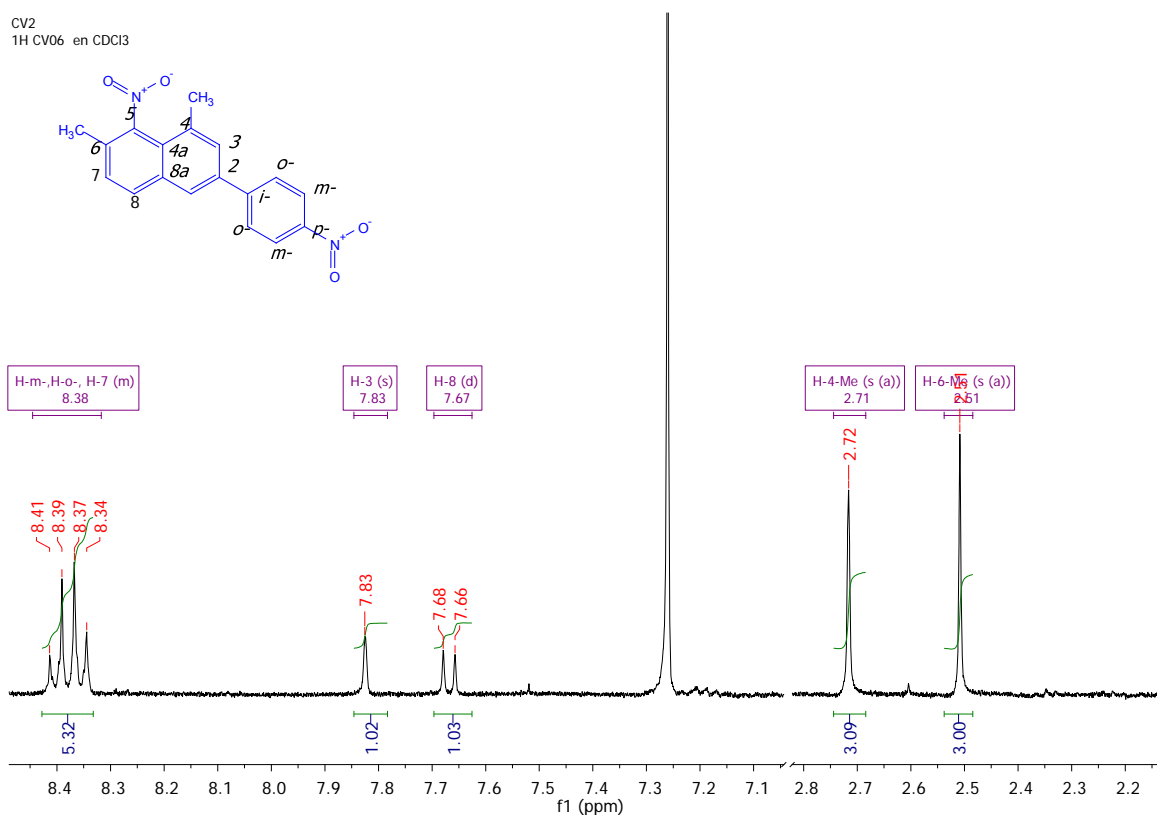
Figura 29. Espectro de correlación heteronuclear a multiples enlaces HMBC de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.



La elucidación estructural basada en el análisis de los datos obtenidos mediante el estudio de resonancia magnética nuclear se muestra a continuación; el espectro de ^1H -RMN para la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5b** (figura 30, figura 14, figura 18) inicialmente se encuentran a campos altos los protones en los ambientes magnéticos donde el campo efectivo es menor, los protones metálicos H-6 (s (a) 2.51 ppm) y H-4-me (s (a), 2.71 ppm), a campos más altos se observan solapadas las señales pertenecientes a los protones aromáticos del anillo de benceno sustituyente: H-*orto* y H-*meta* además, de las señales del protón H-7 como un multiplete (m 8.38 ppm), esta afirmación se puede evidenciar en el estudio de las moléculas con RMN bidimensional. En la zona de los aromáticos podemos

encontrar las señales de los protones pertenecientes al esqueleto quinolínico, H-3 (s (a), 7.83 ppm) y H-8 (dd (a) 7.67 ppm).

Figura 30. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.



6.2 ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE NITRACIÓN EMPLEANDO HERRAMIENTAS COMPUTACIONALES

En un trabajo previo desarrollado por el grupo de investigación se estudió la reacción de nitración de la quinolina empleando como agente nitrante NO_2^+ .¹¹⁴ En dicho trabajo se realizaron los cálculos empleando la interfase gráfica *GaussView*, el programa computacional *Gaussian 03*, el método *Hartree-Fock* restringido (RHF) y un conjunto base 6-31G. Usando las herramientas computacionales se

calcularon los valores de energía de los intermedios de Wheland en las diferentes posiciones de las sustituciones del anillo de la quinolina, obteniéndose los resultados que se observan en la **tabla 2**.

Tabla 2. Cálculo de los valores de energía total para el complejo de Wheland durante la nitración de la quinolina sobre diferentes posiciones, empleando RHF/6-31G (tomado de la referencia 114)

Posiciones del NO ₂ ⁺ en el complejo de Wheland	Energía total (Hartree)	Energía total corregida en el punto cero (Hartree)
Wheland-C2	-602.79621813	-602.635104
Wheland-C3	-602.81522748	-602.654102
Wheland-C4	-602.79739446	-602.636268
Wheland-C5	-602.82253223	-602.660920
Wheland-C6	-602.81767723	-602.656683
Wheland-C7	-602.81146384	-602.650419
Wheland-C8	-602.82581757	-602.664311

Como se puede observar en la **tabla 2** los complejos de Wheland sobre las posiciones C-5 y C-8 de la quinolina presentan menor energía y por tal motivo son los intermediarios preferidos en la reacción de nitración, lo cual concuerda con los reportes bibliográficos.¹¹⁵

El trabajo previo también analizó la reacción en estas dos posiciones. En el anexo I1 se presentan las estructuras calculadas y sus respectivas cargas de Mulliken* para los reactivos (quinolina y agente nitrante NO₂⁺), complejos de reactivos,

* Las cargas de Mulliken surgen del análisis de población de Mulliken y proveen un medio para estimar las cargas atómicas parciales de cálculos llevados a cabo por métodos computacionales, particularmente aquellos basados en el método de orbital molecular por combinación lineal de orbitales atómicos, usadas de manera rutinaria como variables en procedimientos de regresión tipo QSAR.^{116,117}

complejos de Wheland y estado de transición, correspondiente a la reacción en la posición 8 de la quinolina.¹¹⁴

El análisis de la reacción de nitración de las 2-fenil lepidinas **4a-b** sintetizadas fue realizado en colaboración con Ciro Eduardo Roza Correa. Qco, Msc, miembro del Grupo de Investigaciones Ambientales para el Desarrollo Sostenible, de la Facultad de Química Ambiental, de la Universidad Santo Tomás, Bucaramanga. Los cálculos teóricos fueron realizados con el funcional de intercambio y correlación B3LYP^{93,94} y la base 6-31G(d),⁹⁵ implementados en el programa Gaussian 09.⁹⁶

En el caso de la 2-fenil lepidina **4a** se observan los valores de las cargas de Mulliken en la **tabla 3** (columna 2) donde se evidencia que en **4a** los sitios más susceptibles a un ataque electrofílico son C-5 y C-8, debido al valor negativo más pequeño de las cargas de Mulliken; de igual manera se contempla para el C-*para* del anillo de benceno que está como sustituyente, Se evidencia la formación de los regioisómeros en las posiciones C-5 y C-8, además de la evidente nitración del C-*para* del anillo de benceno sustituyente (los gráficos de las moléculas con las cargas de Mulliken se observan en el anexo J1).

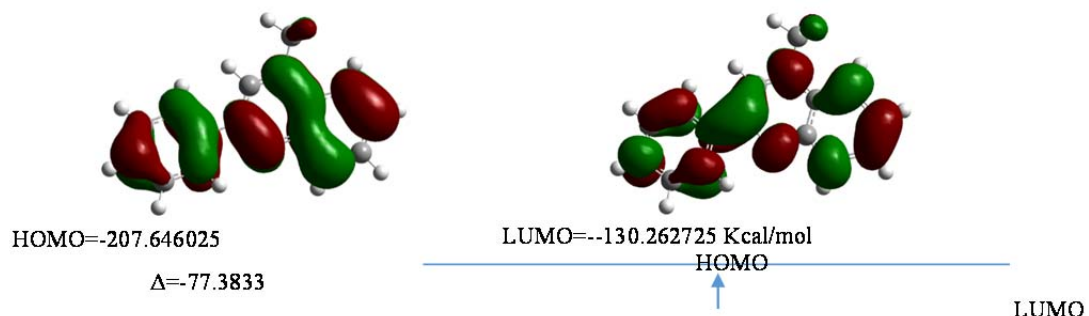
El análisis sobre los datos computacionales para la 2-fenil-6-metil lepidina **4b** muestran también una susceptibilidad a la formación de los regioisómeros en los carbonos C-5 y C-8, además, de la nitración en C-*para* del anillo sustituyente en C-2. Este comportamiento es similar a la 2-fenil lepidina **4a**; los valores de las cargas de Mulliken se observan en la **tabla 3** (columna 3). Así, la formación de los regioisómeros en las posiciones C-5 y C-8, además de la evidente nitración del C-*para* del anillo de benceno, es favorecida (anexo J2).

Tabla 3. Cargas de Mulliken para cada átomo, en las diferentes moléculas estudiadas

átomo	Carga de Milliken para la 2-fenil lepidina (4a)	Carga de Mulliken de la 2-fenil-6-metil lepidina	átomo	Carga de Milliken para la 2-fenil lepidina (4a)	Carga de Mulliken de la 2-fenil-6-metil lepidina
N-1	-0,589	-0,590	C-7	-0,136	-0,182
C-2	0,264	0,263	C-8	-0,150	-0,148
C-3	-0,249	-0,251	C-8^a	0,253	0,249
C-4	0,173	0,171	C-<i>i</i>	0,096	0,096
C-4-Me	-0,538	-0,537	C-<i>m</i>	-0,179	-0,138
C-4a	0,099	0,112	C-<i>o</i>	-0,138	-0,179
N	----	---	C-<i>p</i>	-0,123	-0,123
O	----	---	N	---	---
O	----	---	O	---	---
C-5	-0,203	-0,276	O'	---	---
C-6	-0,131	0,188	C-<i>m'</i>	-0,156	-0,135
C-6-Me		-0,533	C-<i>o'</i>	-0,135	-0,157

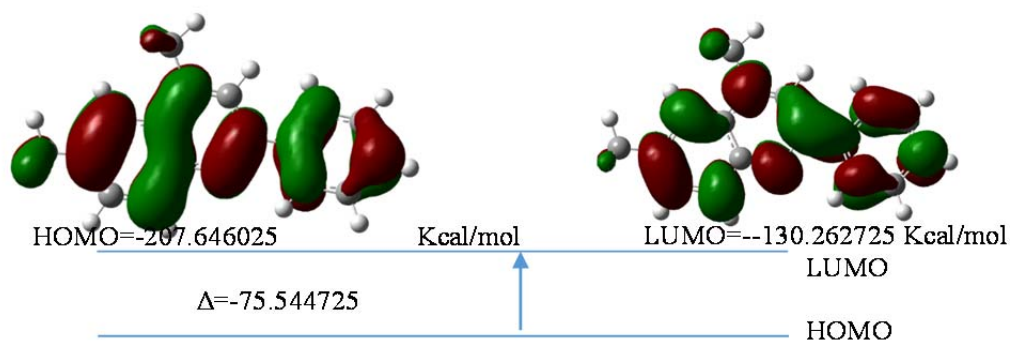
También se hizo el análisis de las densidades de los orbitales de frontera [HOMO] y [LUMO], de donde se concluyó que la reactividad en los carbonos C-5, C-8 y C-*para* es debida a la densidad del orbital [LUMO]. Este resultado está acorde con lo obtenido experimentalmente, y muestra la nitración en el C-*para* del fenilo en C-2 y la formación de los regioisómeros 5-nitro y 8-nitroquinolina; además, puede observarse el pequeño favorecimiento de la formación del isómero C-5 sobre el C-8. Los resultados gráficos se aprecian en la **figura 31**.

Figura 31. Diagrama de los orbitales HOMO y LUMO de la 2-fenil lepidina 4a.



Para el estudio de los orbitales de frontera [HOMO] y [LUMO] de **4b** se encontró que la reactividad en los carbonos C-5, C-8 y C- *para*, es debida también a la densidad del orbital [LUMO], de la misma manera que en el caso de la 2-fenil lepidina. Este resultado es acorde con lo obtenido experimentalmente, y muestra la formación de los regioisómeros 5-nitro, 8-nitrolepidina; además, también puede observarse un pequeño favorecimiento de la formación del isómero C-5 sobre C8, además la nitración se realiza en la posición 4 del anillo de benceno que está como sustituyente. Los resultados gráficos obtenidos se aprecian en la **figura 32**.

Figura 32. Diagrama de los orbitales HOMO y LUMO de la 6-metil-2-fenil lepidina 4b.



6.3 ESTUDIO CRISTALOGRÁFICO POR DIFRACCIÓN DE RAYOS X DE MONOCRISTAL

6.3.1 Cristalización El proceso de cristalización de las lepidinas **5a** y **5b** se llevó a cabo después de una purificación por cromatografía de columna e identificación por RMN; para la formación del monocristal por cristalización se compararon diferentes grados de polaridad de disolventes y condiciones de la cristalización. En la **tabla 4** se observan las características físicas de cada una de las cristalizaciones realizadas mediante la técnica de cristalización por evaporación lenta de solvente.

Tabla 4. Resultado del proceso de cristalización.

Muestra Disolvente	AcOEt	<i>n</i> -Hep/AcOEt 1:1	Acetona	<i>n</i> -Hep:AcOEt 2:1
5a	Sólido naranja oscuro	Sólido amarillo	Sólido amarillo	Cristales amarillos en forma de aguja
5b	Polvo amarillo claro	Sólido amarillo y presencia de algunos cristales en forma de agujas	Polvo amarillo	Cristales amarillo claro en forma de pequeñas agujas

6.3.2 Caracterización cristalográfica de las nitro-lepidinas (5a y 5b) La difracción de rayos-X de monocristal se plateo como una herramienta de estudio no solo de la caracterización cristalográfica sino también de la elucidación de la estructura, y con ayuda de otras técnicas como la calorimetría de barrido diferencial (DSC), Termogravimetría (TGA) se determinó la existencia de solventes en la estructura cristalina y el punto de fusión de estas nuevas estructuras. Los compuestos **5a-b** se obtuvieron como monocristales adecuados para un estudio estructural.

6.3.3 Caracterización cristalográfica de 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a mediante DRX de monocristal El estudio cristalográfico de la estructura mediante difracción de rayos-X de monocristal, después del tratamiento de datos, refinamiento de la estructura y mediante el uso del programa PLATON, se obtuvo los siguientes datos estructurales para la molécula 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a**. La caracterización estructural del compuesto **5a** realizada por DRX de monocristal, inicio con la cristalización del compuesto 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5a** en una mezcla de disolventes AcOEt/*n*-heptano en relación 1:2 por evaporación lenta y la obtención de cristales de buena calidad (bien definidos, tamaño adecuado) las constantes obtenidas por monocristal son: $a=45,823$ (3) Å, $b=16,2923$ (11) Å, $c=7,5936$ (5) Å, $\alpha=90$, $\beta=90$, $\gamma=90$, volumen= $3025,6$ (3) Å³, grupo espacial Pbc_a [No.61] los valores de las constantes de celda y demás datos cristalográficos se presentan en la **tabla 8**.

Tabla 5. Datos cristalográficos obtenidos por DRX de monocristal de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.

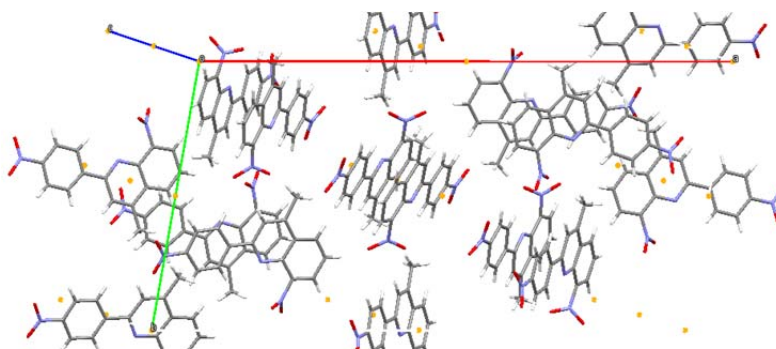
Datos cristalinicos	
Fórmula	C ₁₆ H ₁₁ N ₃ O ₄
Peso molecular (g/mol)	309.28
sistema cristalino	Ortorrómbico
Grupo espacial	Pbc _a (No. 61)
a, b, c (Å)	45.823(3), 16.2923(11), 7.5936(5)
$\alpha = \beta = \gamma$	90°
V (Å³)	5669.1(7)
Z	16
D(cal) (g/ cm³)	1.449
Tamaño del cristal (mm)	0.02 x 0.07 x 0.31
Colección de datos	
Temperatura (K)	298
Radiación (Å)	CuK α 1.54187
Theta min-máx (Deg)	6.7, 63.7
Refl. Totales – Datos únicos – Rint	20568, 4628, 0.123
Refinamiento	
Nref, Npar	4628, 416

h, k, l máx.	53, 18, 8
R, wR2, S	0.0552, 0.1655, 0.839
Dens. Residual Min. y Max. [$e\text{\AA}^{-3}$]	-0.44, 0.77

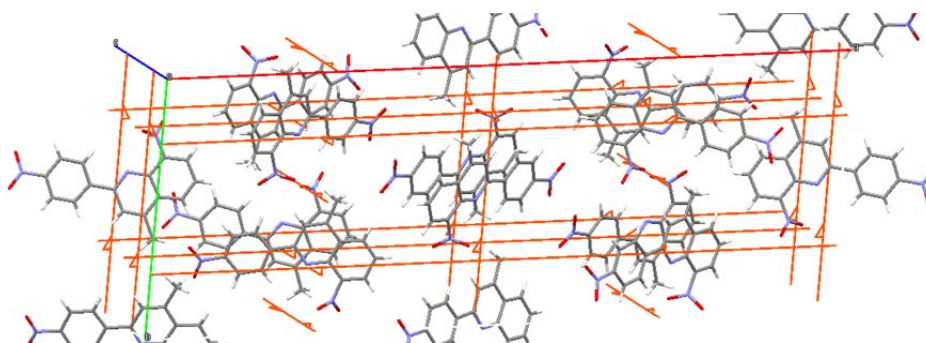
Las operaciones de simetría del grupo espacial Pbc₂ se observan en la **figura 41** (a) centro de inversión (puntos naranjas), (b) eje de tornillo 2₁, (ejes rojos) (c) plano de deslizamiento (planos verdes). Las componentes cristalográficas de las operaciones de simetría se observan en la **tabla 6**.

Figura 33. Operaciones de simetría del grupo Pbc₂

a. Centro de inversión



b. Eje de tornillo 2₁



c. Plano de deslizamiento

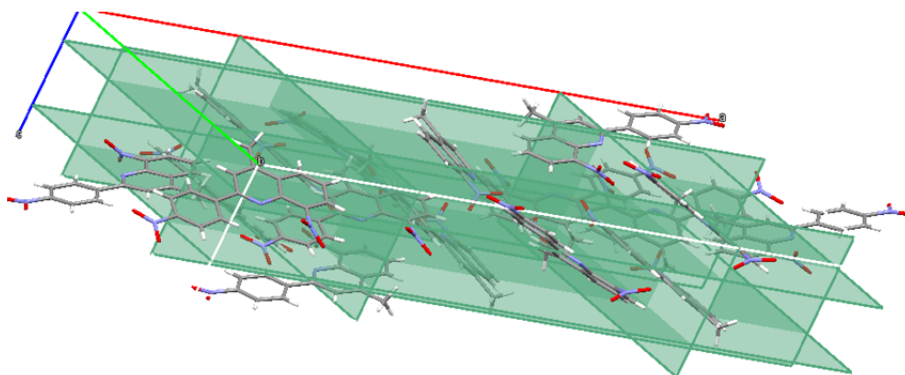


Tabla 6. Descripción de las operaciones de simetría del grupo Pbc_a.

	Operación de simetría	Descripción	Descripción detallada	Orden	Tipo
1	x,y,z	identidad	identidad	1	1
2	$1/2-x, -y, 1/2+z$	eje de tornillo (2_1)	eje de tornillo 2-fold con dirección $[0, 0, 1]$ a $1/4, 0, z$ con el conponete tornillo $[0, 0, 1/2]$	2	2
3	$-x, 1/2+y, 1/2-z$	eje de tornillo (2_1)	eje de tornillo 2-fold con dirección $[0, 1, 0]$ a $0, y, 1/4$ con el conponete tornillo $[0, 1/2, 0]$	2	2
4	$1/2+x, 1/2-y, -z$	eje de tornillo (2_1)	eje de tornillo 2-fold con direcció $[1, 0, 0]$ at $x, 1/4, 0$ con el conponete tornillot $[1/2, 0, 0]$	2	2
5	$-x, -y, -z$	Inversion centre	Inversion at $[0, 0, 0]$	2	-1
6	$1/2+x, y, 1/2-z$	plano de deslizamiento	plano de deslizamiento perpendicular a $[0, 0, 1]$ con el componente de deslizamiento $[1/2, 0, 0]$	2	-2
7	$x, 1/2-y, 1/2+z$	plano de deslizamiento	plano de deslizamiento perpendicular a $[0, 1, 0]$ con el componente de deslizamiento $[0, 0, 1/2]$	2	-2

	Operación de simetría	Descripción	Descripción detallada	Orden	Tipo
8	$1/2-x, 1/2+y, z$	plano de deslizamiento	plano de deslizamiento perpendicular a $[1, 0, 0]$ con el componente de deslizamiento $[0, 1/2, 0]$	2	-2

La difracción de rayos X de monocristales, además de corroborar la caracterización cristalográfica, sirvió para determinar la estructura del compuesto. En la **figura 42** se observa una representación de la celda unidad obtenida mediante este estudio usando Mercury 3.8. La observación de la gráfica evidencia la planaridad del anillo quinolínico como del anillo de benceno sustituyente.

Figura 34. Estructura de la celda unidad 5a.

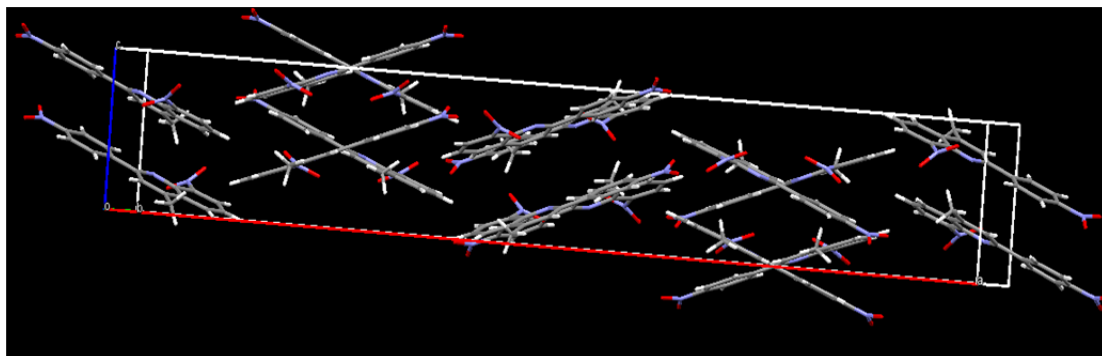
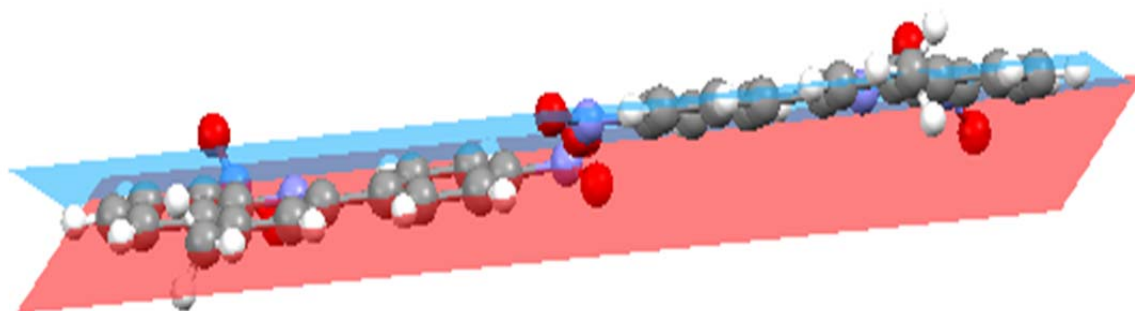


Figura 35. Palanaridad del anillo quinolínico y el anillo de benceno sustituyente



Las interacciones a corto enlace que son las que mantiene unidas las moléculas de la celda unidad son de tipo oxígeno-nitrógeno. En la **figura 44** se observan las interacciones intramoleculares entre el un oxígeno del grupo nitro de la posición y el átomo de nitrógeno de la quinolina, además se observan también interacciones a corto enlace intramoleculares tipo hidrogeno. En la **figura 37**, se observan las interacciones a corto enlace intermoleculares tipo hidrogeno. En la **tabla 9** se muestra una lista de contactos a corto enlace y en la figura se muestra una representación de un perfil de difracción de muestras policristalinas del compuesto **5a** simulado con el programa Mercury 3.8 a partir de los datos obtenidos mediante el estudio difractométrico.

Figura 36. Contactos a corto enlace intramolecular de la 5a.

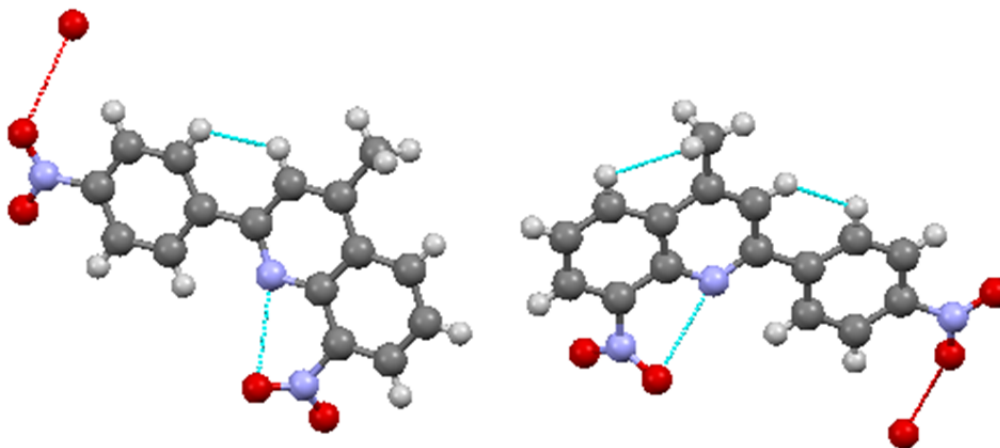


Figura 37. Contactos corto enlace intermoleculares.

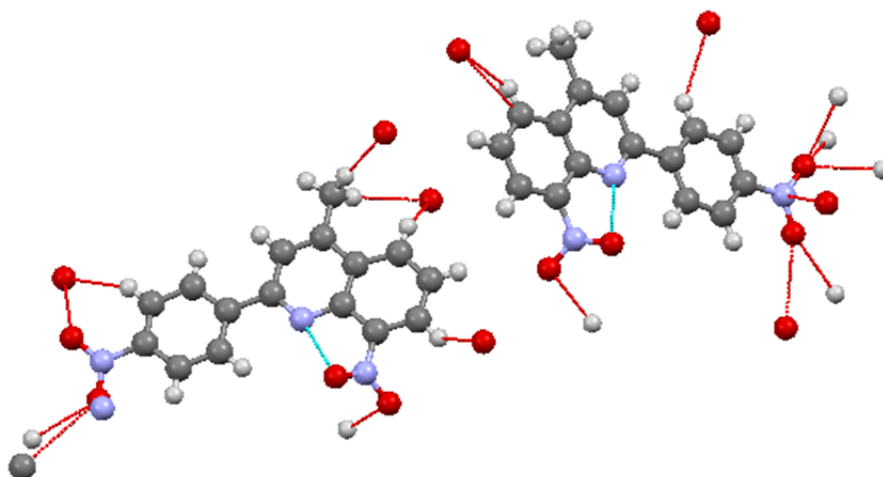
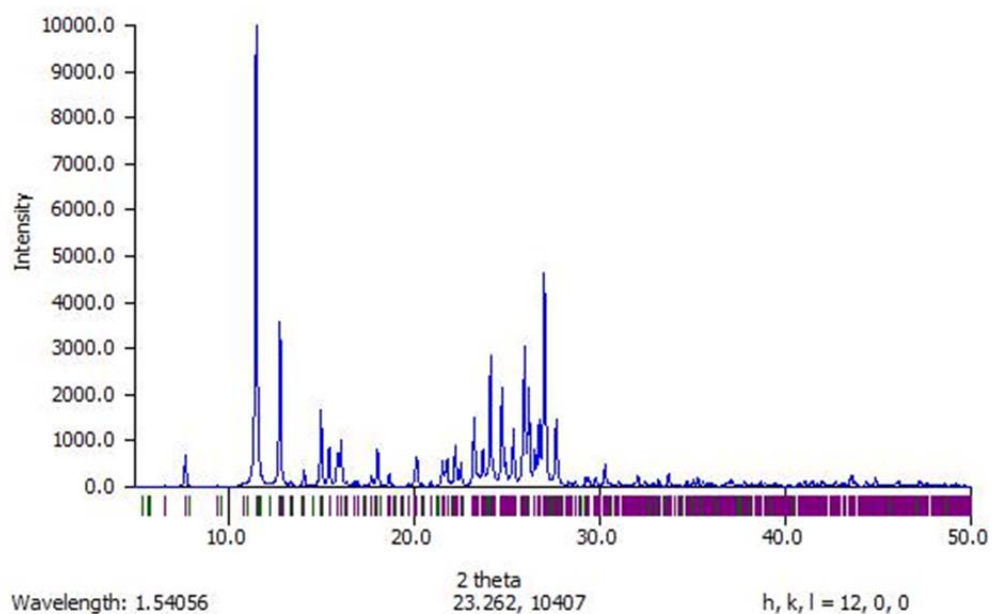


Tabla 7. Lista de contactos de corto enlace del compuesto 5a.

No.	atom1	atom2	symm. op. 1	symm. op. 2	length
1	O006	O10	x,y,z	1/2+x,y,1.5-z	2.960
2	H00Y	O12	x,y,z	1-x,-1/2+y,1/2-z	2.655
3	O11	H016	x,y,z	1-x,-1/2+y,1/2-z	2.671
4	N6	O00B	x,y,z	1/2+x,1.5-y,1-z	3.058
5	O11	H013	x,y,z	1-x,1-y,1-z	2.639
6	O11	H01D	x,y,z	1-x,1-y,1-z	2.595
7	O006	H010	x,y,z	1/2+x,y,1.5-z	2.620
8	C012	O00B	x,y,z	1/2-x,-1/2+y,-1+z	3.189
9	H012	O00B	x,y,z	1/2-x,-1/2+y,-1+z	2.500
10	H01F	O9	x,y,z	x,1.5-y,-1/2+z	2.467

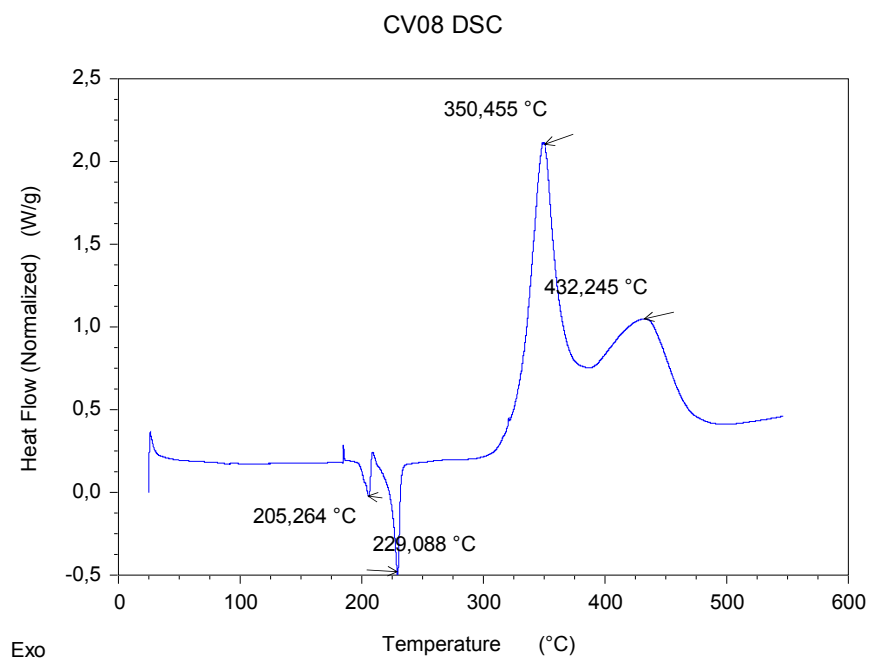
Figura 38. Perfil de difracción simulado de muestras policristalinas de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a.



6.3.4 Análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a. En el estudio de DSC (*Differential scanning Calorimetry*) de la 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a. (**figura 39**) muestra la presencia de dos fases cristalinas debido a la presencia de dos endotermas; los puntos de fusión 205.264 °C para la fase I, y 229,088 °C para la fase II y las exotermas que muestran la descomposición de estas fases en 350.445 °C y 432.245 °C.

La presencia de dos las dos fases, es posible que se trate de una muestra con cristales de los regioisómeros 5-nitro y 8-nitro lepidinas sintetizadas, puesto que la muestra que se usó en el análisis de DSC, sea una mezcla de cristales y para el estudio de DRX- de mono cristal solo fue un único cristal.

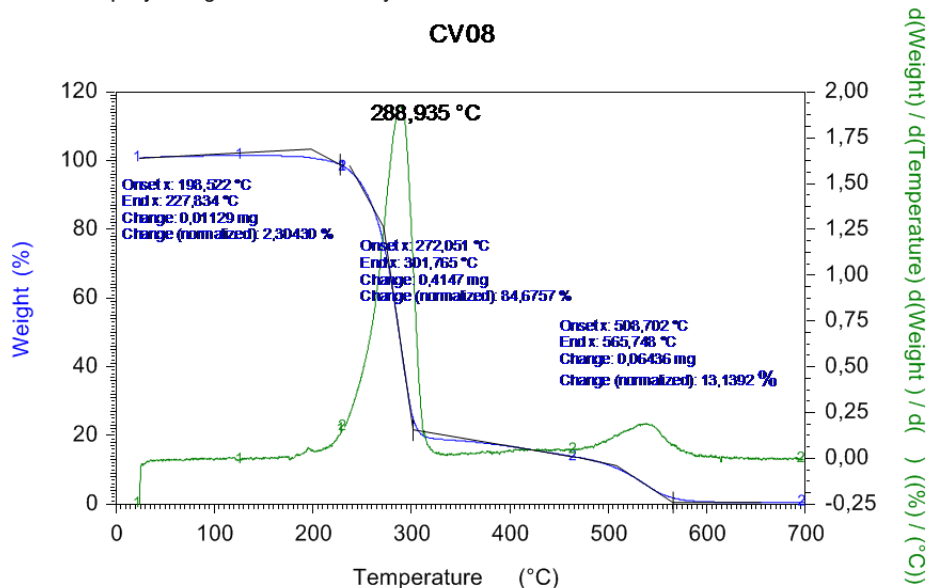
Figura 39. Termograma obtenido por DSC para el compuesto 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a



6.3.5 Análisis termogravimétrico (TGA) para 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a. El estudio de termogravimetría realizado al compuesto 5a (**figura 40**) muestra dos pérdidas de peso una en el rango de 272,051 °C- 301.765 °C un porcentaje de pérdida en peso de 84,6757 %, y una segunda endoterma en el rango de 508,702 °C- 565.748 °C con un porcentaje en pérdida de peso de 13,1392%, este hecho corrobora la presencia de dos fases cristalinas.

Figura 40. Termograma de TGA obtenido para el compuesto 5a.

CV08 Discovery TGA;30/12/2015 11:52:45
 0,489803 mg
 Claudia Villamizarr Platinum (100ul)
 P:\claudia\proyecto grado\datos\TGA y DSC\CV08\CV08.tri



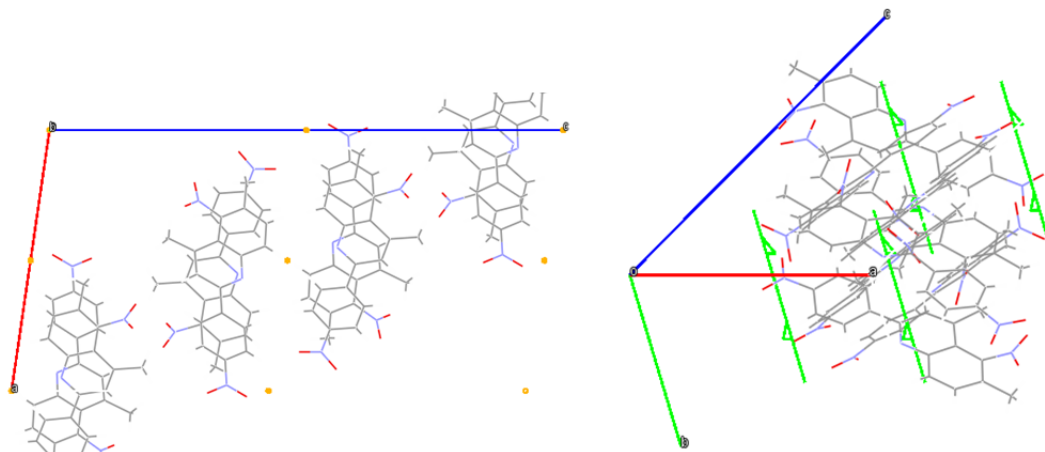
6.3.6 Caracterización cristalográfica de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b mediante DRX de monocristal. La caracterización estructural del compuesto **5b** realizada por DRX de monocristal, inicio con la cristalización del compuesto 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina **5b** en una mezcla de disolventes AcOEt/*n*-heptano en relación 1:2 por evaporación lenta y la obtención de cristales de buena calidad (bien definidos, tamaño adecuado) las contantes obtenidas por monocristal son: $a=13.5600$ (3) Å, $b= 8.5277$ (5) Å, $c= 26.4409$ (5) Å, $\alpha= 90$, $\beta=98.288$, $\gamma=90$, volumen= 3025.6 (3) Å³, grupo espacial $P2_1/n$ [No.11] los valores de las contantes de celda y demás datos cristalográficos se presentan en la **tabla 8**.

Tabla 8. Datos cristalográficos obtenidos por DRX de monocristal de la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.

Datos cristalinicos	
Fórmula	C ₁₇ H ₁₃ N ₃ O ₄
Peso molecular (g/mol)	323.30
sistema cristalinico	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n (No. 14)
a, b, c (Å)	13.5600(9), 8.5277(5), 26.4409(18)
α = β = γ	90, 98.288(2), 90
V (Å³)	3025.6(3)
Z	8
D(cal) (g/ cm³)	1.419
Tamaño del cristal (mm)	0.02 x 0.04 x 0.48
Colección de datos	
Temperatura (K)	293
Radiación (Å)	CuKα 1.54187
Theta min-máx (Deg)	5.5, 68.2
Refl. Totales – Datos únicos – Rint	22269, 5474, 0.036
Refinamiento	
Nref, Npar	5474, 437
h, k, l máx.	16, 10, 31
R, wR2, S	0.0402, 0.1134, 0.901
Dens. Residual Min. y Max. [eÅ⁻³]	-0.14, 0.18

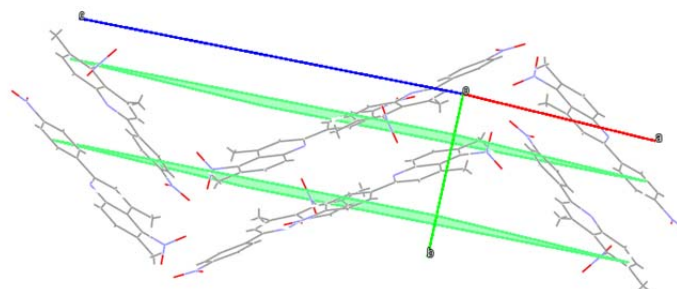
Las operaciones de simetría del grupo P2₁/n se observan en la **figura 41** (a) centro de inversión en (0, 0, 0), operación de simetría (-x,-y, -z) (b) eje de tornillo 2₁; operación de simetría (½-x, ½+y, ½-z) con dirección (0, 1, 0) con componentes (0, ½, 0) y (c) plano de deslizamiento perpendicular a (0, 1, 0) con deslizamiento en la componente (½, 0, ½), operación de simetría (½+x, ½-y, ½+z).

Figura 41. Elementos de simetría del grupo $P2_1/c$ presentes en la estructura del compuesto 5b. (a) centro de inversión, (b) eje de tornillo 2_1 y (c) plano de deslizamiento



b. Centro de inversión en $[0, 0, 0]$

a. Eje de tornillo con dirección $[0, 1, 0]$



c. Plano de deslizamiento perpendicular a $[0, 1, 0]$
con componente $[1/2, 0, 1/2]$

La difracción de rayos X de monocristales, además de corroborar la caracterización cristalográfica sirvió para determinar la estructura del compuesto. En la **figura 42** se observa una representación de la celda unidad obtenida mediante este estudio usando Mercury 3.8. la observación de la gráfica evidencia la planaridad tanto del anillo quinolínico como del anillo de benceno sustituyente, pero se hizo una observación bastante importante que es que existe un ángulo de torsión entre el anillo quinolínico y el anillo de benceno sustituyente como se

puede apreciar en la **figura 43**, esto no es común en estructuras totalmente aromáticas.

Figura 42. Celda unidad del compuesto 5b.

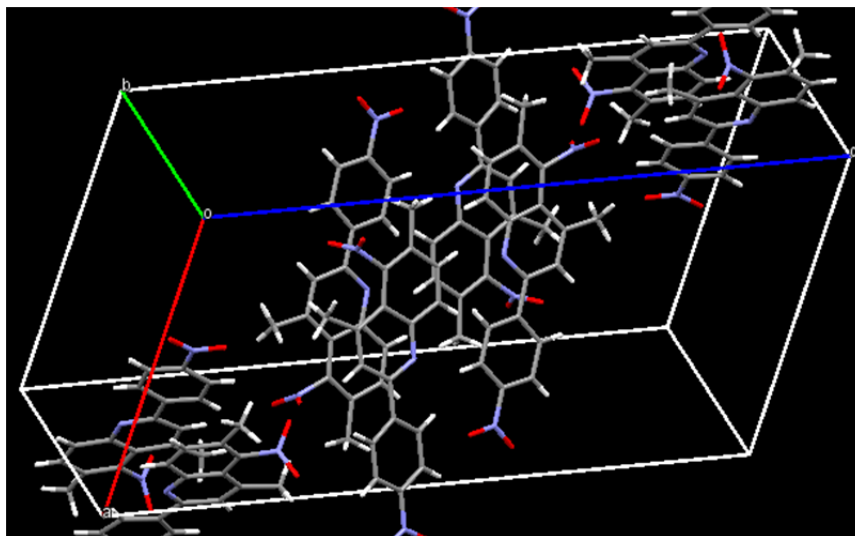
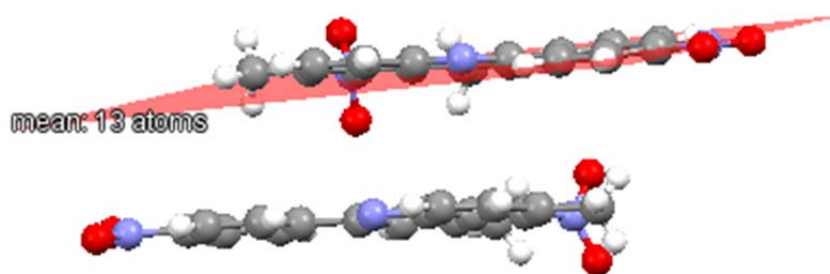


Figura 43 Planaridad de los anillo quinolinico y los anillo de benceno sustituyente.



Las interacciones a corto enlace que son las que mantiene unidas las moléculas de la celda unidad son de tipo enlace de hidrógeno. En la **figura 44** se observan

las interacciones intermoleculares. En la **tabla 9** se muestra una lista de contactos a corto enlace y en la figura se muestra una representación de un perfil de difracción de muestras policristalinas del compuesto **5b** simulado con el programa Mercury 3.8 a partir de los datos obtenidos mediante el estudio difractométrico.

Figura 44. Contactos a corto enlace entre las moléculas 5b.

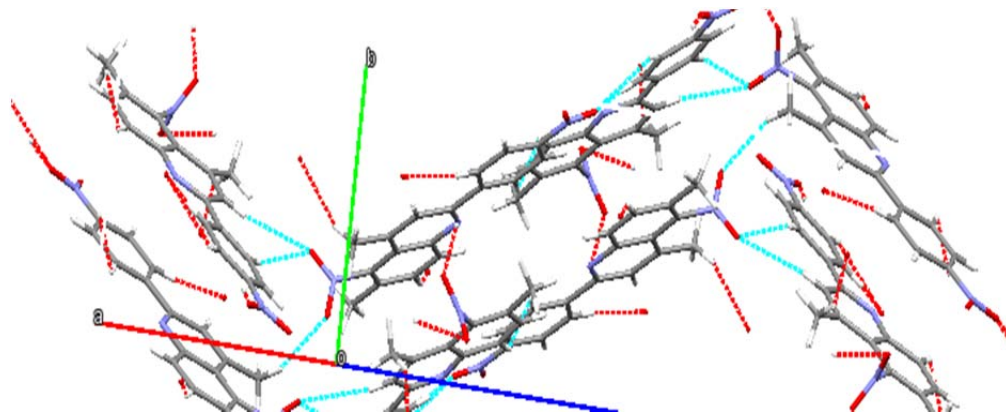
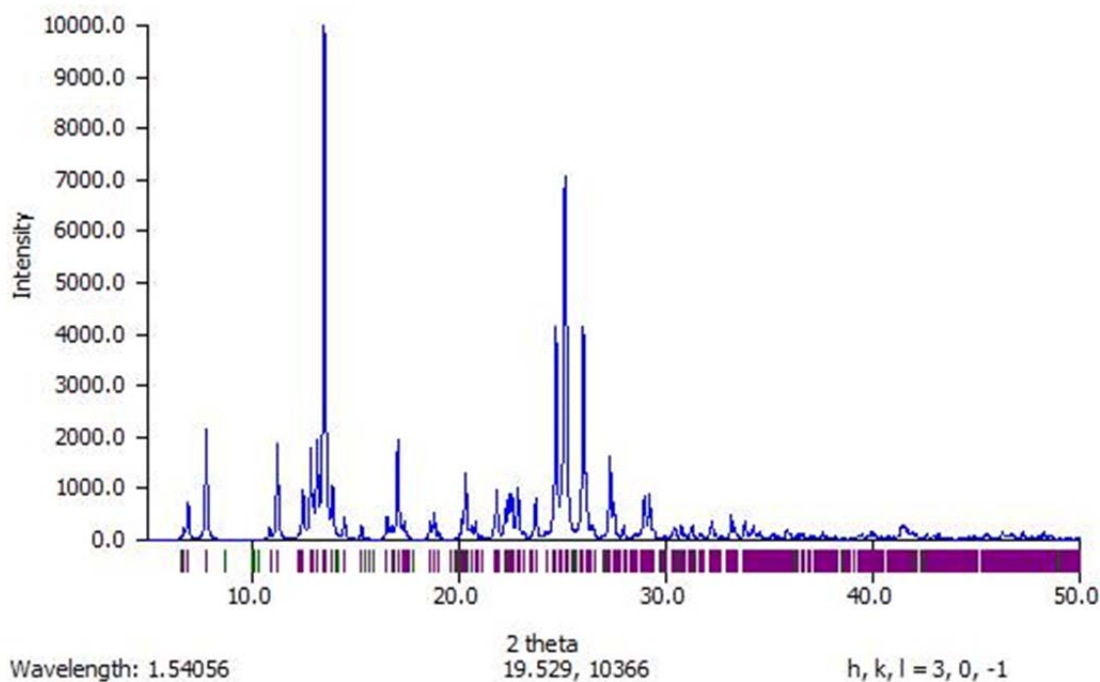


Tabla 9. Lista de contactos de corto enlace del compuesto 5b.

No.	atom1	atom2	symm. op. 1	symm. op. 2	length	length-vdw
1	H01	O8	x,y,z	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	2.428	-0.292
2	O8	H01F	x,y,z	1/2-x,1/2+y,1.5-z	2.428	-0.292
3	O006	H00J	x,y,z	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	2.719	-0.001
4	O006	H013	x,y,z	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	2.672	-0.048
5	H00S	O9	x,y,z	1.5-x,-1/2+y,1.5-z	2.661	-0.059
6	H012	O01A	x,y,z	-x,2-y,1-z	2.577	-0.143
7	O10	H015	x,y,z	1-x,1-y,1-z	2.692	-0.028
8	O10	H019	x,y,z	1-x,1-y,1-z	2.682	-0.038
9	H010	H00W	x,y,z	1-x,1-y,1-z	2.391	-0.009
10	O8	H01F	1/2-x,1/2+y,1.5-z	x,1+y,z	2.428	-0.292
11	O006	H00J	1/2-x,1/2+y,1.5-z	x,y,z	2.719	-0.001
12	O006	H013	1/2-x,1/2+y,1.5-z	x,y,z	2.672	-0.048
13	H00S	O9	1/2-x,1/2+y,1.5-z	-1+x,y,z	2.661	-0.059
14	H012	O01A	1/2-x,1/2+y,1.5-z	1/2+x,2.5-y,1/2+z	2.577	-0.143
15	O10	H015	1/2-x,1/2+y,1.5-z	-1/2+x,1.5-y,1/2+z	2.692	-0.028
16	O10	H019	1/2-x,1/2+y,1.5-z	-1/2+x,1.5-y,1/2+z	2.682	-0.038
17	H010	H00W	1/2-x,1/2+y,1.5-z	-1/2+x,1.5-y,1/2+z	2.391	-0.009
18	H01F	O8	1-x,1-y,1-z	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2.428	-0.292
19	O8	H01F	1-x,1-y,1-z	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	2.428	-0.292

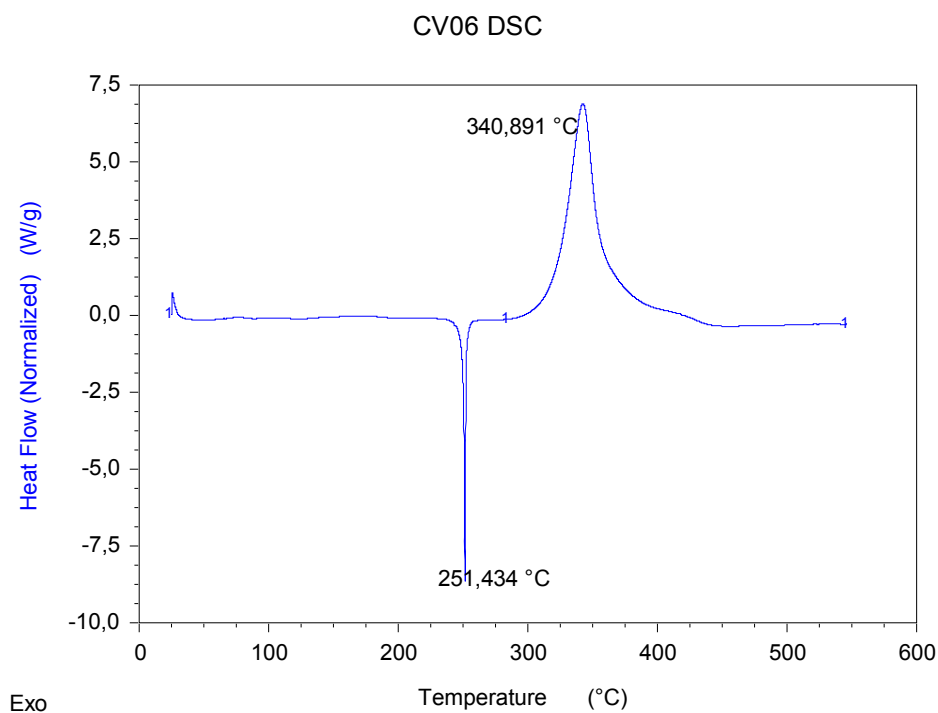
No.	atom1	atom2	symm. op. 1	symm. op. 2	length	length-vdw
20	O006	H00J	1-x,1-y,1-z	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2.719	-0.001
21	O006	H013	1-x,1-y,1-z	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2.672	-0.048
22	H00S	O9	1-x,1-y,1-z	-1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2.661	-0.059
23	H012	O01A	1-x,1-y,1-z	1+x,-1+y,z	2.577	-0.143
24	O10	H015	1-x,1-y,1-z	x,y,z	2.692	-0.028
25	O10	H019	1-x,1-y,1-z	x,y,z	2.682	-0.038
26	H010	H00W	1-x,1-y,1-z	x,y,z	2.391	-0.009
27	O8	H01F	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	1-x,-y,1-z	2.428	-0.292
28	O006	H00J	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	1-x,1-y,1-z	2.719	-0.001
29	O006	H013	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	1-x,1-y,1-z	2.672	-0.048
30	H00S	O9	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	2-x,1-y,1-z	2.661	-0.059
31	H012	O01A	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	1/2-x,-1.5+y,1/2-z	2.577	-0.143
32	O10	H015	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	1.5-x,-1/2+y,1/2-z	2.692	-0.028
33	O10	H019	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	1.5-x,-1/2+y,1/2-z	2.682	-0.038
34	H010	H00W	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	1.5-x,-1/2+y,1/2-z	2.391	-0.009
35	O9	H00S	x,y,z	1.5-x,1/2+y,1.5-z	2.661	-0.059
36	O01A	H012	x,y,z	-x,2-y,1-z	2.577	-0.143
37	O005	H01L	x,y,z	1.5-x,-1/2+y,1.5-z	2.566	-0.154
38	H01L	O005	x,y,z	1.5-x,1/2+y,1.5-z	2.566	-0.154
39	O9	H00S	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	-1+x,y,z	2.661	-0.059
40	O01A	H012	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	1/2+x,1.5-y,1/2+z	2.577	-0.143
41	H00W	H010	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	-1/2+x,1/2-y,1/2+z	2.391	-0.009
42	H015	O10	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	-1/2+x,1/2-y,1/2+z	2.692	-0.028
43	H019	O10	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	-1/2+x,1/2-y,1/2+z	2.682	-0.038
44	O005	H01L	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	-1+x,-1+y,z	2.566	-0.154
45	H01L	O005	1/2-x,-1/2+y,1.5-z	-1+x,y,z	2.566	-0.154
46	O9	H00S	1-x,1-y,1-z	-1/2+x,1/2-y,-1/2+z	2.661	-0.059
47	O01A	H012	1-x,1-y,1-z	1+x,-1+y,z	2.577	-0.143
48	O005	H01L	1-x,1-y,1-z	-1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2.566	-0.154
49	H01L	O005	1-x,1-y,1-z	-1/2+x,1/2-y,-1/2+z	2.566	-0.154
50	O9	H00S	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2-x,1-y,1-z	2.661	-0.059
51	O01A	H012	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	1/2-x,-1/2+y,1/2-z	2.577	-0.143
52	H00W	H010	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	1.5-x,1/2+y,1/2-z	2.391	-0.009
53	H015	O10	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	1.5-x,1/2+y,1/2-z	2.692	-0.028
54	H019	O10	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	1.5-x,1/2+y,1/2-z	2.682	-0.038
55	O005	H01L	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2-x,2-y,1-z	2.566	-0.154
56	H01L	O005	1/2+x,1.5-y,-1/2+z	2-x,1-y,1-z	2.566	-0.154

Figura 45. Perfil de difracción simulado de muestras policristalinas de la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.



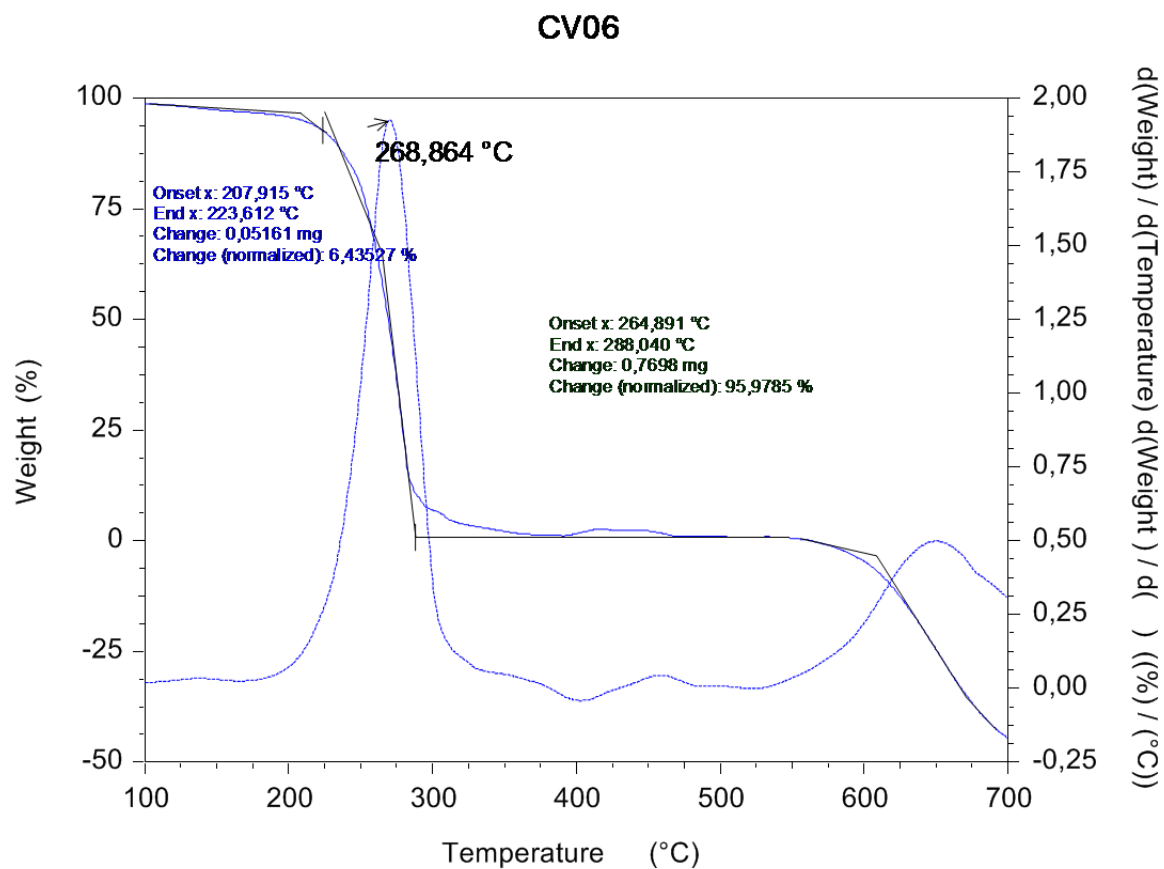
6.3.7 Análisis de calorimetría diferencial de barrido de la la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b. En el estudio de DSC (*Differential scanning Calorimetry*) como técnica complementaria de caracterización donde se evidencia el punto de fusión del compuesto y muestra que no hay solvente dentro de la estructura ni otras fases cristalinas como se observa en la **figura 46**. En el termograma obtenido por calorimetría de barrido diferencial (DSC) (**figura 46**) se aprecian la endoterma presente en 251.434 °C describe el punto de fusión del compuesto **5b**, mientras que en la exoterma en 340,891°C que corresponde a la descomposición de la misma.

Figura 46. Termograma obtenido por DSC para el compuesto la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.



6.3.8 Análisis termogravimétrico (TGA) de la la 6-Metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b. La información suministrada para el análisis termogravimétrico corresponde a la temperatura de descomposición del material estudiado. En la **figura 47** La muestra no registra pérdida de peso antes de los 100 °C, esto me indica que la estructura no presenta solvatación, debido a la presencia de moléculas de solventes usados en la cristalización. La mayor pérdida de peso se presenta a un rango de temperatura 2,64,891-288,040 °C (96,9785 %).

Figura 47. Termograma de TGA (análisis termogravimétrico) de la 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5b.



7. CONCLUSIONES

- El proceso de síntesis planteado fue efectivo para la formación de nitrolepidinas a partir de precursores de fácil acceso y bajo costo, con rendimientos de reacción entre 80% y 54% para los compuestos nitrados.
- Se logró la cristalización de 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina y 6-metil-5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina como monocristales.
- La difratometría de rayos X de monocristal es una técnica apropiada para la caracterización estructural, mediante esta técnica se obtuvo los datos cristalográficos: del sistema cristalino :ortorrómbico, grupo espacial: Pbc_a(61) y Z: 16, para la molécula 8-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina . Para la molécula 6-metil-5-nitro-2-(4'- nitrofenil) lepidina, se obtuvo un sistema cristalino: Monoclínico, grupo espacial: P21/n (14) y Z:8
- En el análisis termogravimétrico (TGA) y de calorimetría diferencial de barrido (DSC) se muestra claramente que las sustancias preparadas no se encuentran solvatadas y tampoco se evidencia la presencia de otras fases cristalinas.

8. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS.

Parte de los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación fueron expuestos en modalidad tipo póster a la comunidad científica:

El Congreso Internacional de Ingeniería de Ciencias Químicas – Chem-Scie, celebrado en la ciudad de Veracruz – México, del 3 y 4 de septiembre del 2015, con el título de “SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE NUEVAS 4-METIL-5-NITRO-2-FENILQUINOLINAS, POTENCIALES AGENTES ANTIPARASITARIOS” en calidad de póster.

Primer encuentro Científico de la Facultad de Ciencias en la ciudad de Bucaramanga- Colombia, los días 25-25 de noviembre del 2015, con el título de ANÁLISIS DE LA REACTIVIDAD DE LA 6-METIL-2-FENIL LEPIDINA EN LA SÍNTESIS DE LA 2-(4'-NITROFENIL)-6-METIL-5-NITROLEPIDINA - ESTUDIO COMPUTACIONAL Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL POR DIFRACCIÓN .DE RAYOS X”.

El XXXII Congreso Latinoamericano de Química - CLAQ2016, celebrado en la ciudad de Concepción - Chile del 19 al 22 de enero de 2016, con el título de “ESTUDIO COMPUTACIONAL DE LAS 6-METIL-2-FENIL LEPIDINAS Y CARACTERIZACIÓN ESTRUCTURAL DE LA 2-(4'-NITROFENIL)-6-METIL-5-NITROLEPIDINA”.

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pace, D. Leishmaniasis. *J. Infect.* **2014**, 69, 10–18.
2. Dutton, J. E.; Todd, J. H. Preliminary Account of the Investigations of the Liverpool Expedition to Senegambia (1902). *Br. Med. J.* **1903**, 7, 305–307.
3. Leishman, W. B. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in Indian. *Bri. Med. J.* **1903**, 3, 1252–1254.
4. Donovan, C. “Memoranda” medical, surgical, obstetrical, therapeutical, pathological. *Bri. Med. J.* **1903**, 6, 79–80.
5. Navarro, M.; Gabbiani, C.; Messori, L.; Gambino, D. Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. *Drug Discov. Today* **2010**, 15, 1070–1078.
6. Berman, J. D.; Badaro, R.; Thakur, C. P.; Wasunna, K. M.; Behbehani, K.; Davidson, R.; Kuzoe, F.; Pang, L.; Weerasuriya, K.; Bryceson, A. D. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *WHO. Bull. OMS.* **1998**, 76, 25–32.
7. Thakur, C. P. Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). *trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* **1984**, 78, 391–398.

8. Zijlstra, E. E.; Musa, A. M.; Khalil, E. A. G.; El Hassan, I. M.; El-Hassan, A. M. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect. Dis.* **2003**, *3*, 87–98.
9. Nguewa, P. A.; Fuertes, M. A.; Cepeda, V.; Iborra, S.; Carrión, J.; Valladares, B.; Alonso, C.; Pérez, J. M. Pentamidine is an antiparasitic and apoptotic drug that selectively modifies ubiquitin. *Chem. Biodivers.* **2005**, *2*, 1387–1400.
10. Thakur, C. P. A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B complex): a pilot study. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2001**, *17*, 67–70.
11. Fournet, A.; Barrios, A.; Muñoz, V.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. Antiprotozoal Activity of Quinoline Alkaloids Isolated from *Galipea longiflora*, a Bolivian Plant Used as a Treatment for Cutaneous Leishmaniasis. *Phyther. Res.* **1994**, *8*, 174–178.
12. Urbina, J. M. Preparación de 4-*N*-arilamino-1-butenos (heptenos) como precursores en la síntesis de (tetrahidro) lepidinas 2,6- disustituidas, potenciales antifúngicos y leishmanicidas, Universidad Industrial de Santander, 2001.
13. Acelas M., E. M. Estudio de la reacción en medio ácido de diversas *N*-fenil-*N*-(1-fenilhex-5-en-1-il)acetamidas. Síntesis de nuevos *O*-acetil- γ -aminoalcoholes mediante migración inesperada del grupo acetilo, Universidad Industrial de Santander, 2012.
14. Florez R, S. Síntesis de nuevas *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a través de una metodología de síntesis extendida “*one pot*,” Universidad Industrial de Santander, 2012.

15. Katritzky, A. R.; Rachwal, S.; Rachwal, B. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *60*, 15031–15070.
16. Kumar, A.; Katiyar, S. B.; Agarwal, A.; Chauhan, P. M. S. Perspective in antimalarial chemotherapy. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 1137–1150.
17. Fakhfakh, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J. F.; Franck, X.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. Synthesis and biological evaluation of substituted quinolines: Potential treatment of protozoal and retroviral co-infections. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5013–5023.
18. Marella, A.; Tanwar, O. P.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. Quinoline : A versatile heterocyclic. *Saudi Pharm. J.* **2013**, *21*, 1–12.
19. Palimkar, S. S.; Siddiqui, S. A.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. Ionic liquid-promoted regioselective Friedländer annulation: Novel synthesis of quinolines and fused polycyclic quinolines. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9371–9378.
20. Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167–1169.
21. Houghton, P. J.; Woldemariam, T. Z.; Watanabe, Y.; Yates, M. Activity against *Mycobacterium tuberculosis* of alkaloid constituents of Angostura bark, *Galipea officinalis*. *Planta Med.* **1999**, *65*, 250–254.

22. Jacquemond-Collet, I.; Valentin, A.; Stanislas, E.; Malliø, M.; Fourastø, I. Antiplasmodial and cytotoxic activity of Galipinine and other Tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis*. *Planta Med.* **2002**, *68*, 68–69.
23. Asolkar, R. N.; Schroder, D.; Heckmann, R.; Lang, S.; Wagner-Döbler, I.; Laatsch, H. Helquinoline, a new tetrahydroquinoline antibiotic from *Janibacter limosus* Hel1. *J. Antibiot.* **2004**, *57*, 17–23.
24. Kim, W.; Yoo, I. Benzastatines A, B, C, and D: New free radicals scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 26–30.
25. Lee, J.; Yoo, I.-D.; Kim, W.-G. Differential antiviral activity of benzastatin C and its dechlorinated derivative from *Streptomyces nitrosporeus*. *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30*, 795–797.
26. Snider, B. B.; Ahn, Y.; O'Hare, S. M. Total synthesis of (+)(-)-martinellic acid. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 4217–4220.
27. Witherup, K. M.; Ransom, R. W.; Graham, A. C.; Bernard, A. M.; Salvatore, M. J.; Lumma, W. C.; Andersen, P. S.; Pitzenberger, S. M.; Varga, S. L. Martinelline and martinellie acid, novel G-protein linked receptor antagonists from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae). *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6682–6685.
28. Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Catalytic enantioselective Reissert-Type reaction : development and application to the synthesis of a potent NMDA receptor antagonist (-)-L-689 , 560 using a solid-supported catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6801–6808.

29. Gallou-Dagommer, I.; Gastaud, P.; Rajan Babu, T. V. Asymmetric synthesis of functionalized 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2053–2056.
30. Murarka, S.; Deb, I.; Zhang, C.; Seidel, D. Catalytic enantioselective intramolecular redox reactions: ring-fused tetrahydroquinolines intramolecular hydride shift / ring closure sequences offers intriguing. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13226–13227.
31. Li, H.; Wang, J.; Xie, H.; Zu, L.; Jiang, W.; Duesler, E. N.; Wang, W. Chiral diphenylprolinol TES ether promoted conjugate addition-aldol-dehydration reactions between α,β -unsaturated aldehydes and 2-*N*-protected amino benzaldehydes. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 965–968.
32. Nammalwar, B.; Bunce, R. A. Friedel-Crafts cyclization of tertiary alcohols using bismuth(III) triflate. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4330–4332.
33. Venkataramu, S. D.; Macdonell, G. D.; Purdum, W. R.; Dilbeck, G. A.; Berlin, K. D. Polyphosphoric acid catalyzed cyclization of aralkenyl-substituted quaternary ammonium salts. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2195–2200.
34. Kuznetsov, V. V.; Aliev, A. É.; Palma, A. Synthesis, chemical transformation and structures of 1,2,3,4-tetrahydrospiro(quinoline-2-cycloalkanes). *Chem. Heterocycl. Comp.* **1992**, 756–760.
35. Kuznetsov, V. V.; Aliev, A. É.; Prostakov, N. S. Synthesis of 2-alkyl(aryl, hetaryl)-4-methyl -1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1994**, *30*, 64–68.
36. Merchán, D. R.; Martínez, C. A.; Kouznetsov, V. V. Aqueous SDS micelle-promoted acid-catalyzed domino ABB' imino Diels-Alder reaction: a mild and

efficient synthesis of privileged 2-methyl-tetrahydroquinoline scaffolds. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3655–3663.

37. Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. Chiral Brønsted acid-catalyzed enantioselective three-component Povarov reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598–4599.
38. Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G. Chiral phosphoric acid-catalyzed enantioselective three-component Povarov reaction using enecarbamates as dienophiles: Highly diastereo- and enantioselective synthesis of substituted 4-aminotetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14804–14813.
39. Bunce, R. A.; Herron, D. M.; Johnson, L. B.; Kotturi, S. V. Diastereoselective synthesis of substituted tetrahydroquinoline-4-carboxylic esters by a tandem reduction-reductive amination reaction. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2822–2827.
40. Patti, A.; Pedotti, S. Hydrogenation of ortho-nitrochalcones over Pd/C as a simple access to 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5607–5611.
41. Musiol, R.; Magdziarz, T.; Kurczyk, A. Quinoline scaffold as a privileged substructure in antimicrobial drugs. In *Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*; Formatex, Ed.; Katowice, 2011; pp. 72–83.
42. Zanatta, F.; Becker, G. R.; Lemos, M.; Ticona, J. C.; Gimenez, A.; B., K.; Cechinel, F. V.; Faloni de Andrade, S. Gastroprotective activity of alkaloid extract and 2-phenylquinoline obtained from the bark of *Galipea longiflora* Krause (Rutaceae). *Chem. Biol. Interact.* **2009**, *180*, 312–317.

43. Fournet, A.; Ferreira, M.; Rojas, A.; Torres, S.; Fuentes, S.; Nakayama, H.; Schinini, A.; Hocquemiller, R. *In vivo* efficacy of oral and intralesional administration of 2-substituted quinolines in experimental treatment of new world cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1996**, *40*, 2447–2451.
44. Vargas M, L. Y.; Castelli, M. V; Kouznetsov, V. V; Urbina G, J. M.; López, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. *In vitro* antifungal activity of new series of homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall polymers. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 1531–1550.
45. Melendéz, C. M.; Kouznetsov, V. V; Sortino, M.; Álvarez, S.; Zacchino, S. *In vitro* antifungal activity of polyfunctionalized 2- (hetero)arylquinolines prepared through imino Diels-Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7908–7920.
46. Forrest, T. P.; Dauphinee, G. A.; Miles, W. F. On the mechanism of the Doebner-Miller reaction. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 2121–2122.
47. Chia-Chung Cheng, S.-J. Y. The Friedländer synthesis of quinolones. *Org. React.* **1969**, *37*, 37–201.
48. Buu-Hoï, R.; Royer, R.; Xuong, D.; Jacquinson, P. The Pfitzinger Reaction in the Synthesis of Quinoline Derivatives. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1209–1224.
49. Hauser, C. R.; Weiss, M. J. Cyclization of 2-Aminopyridine Derivatives to form 1,8-Naphthyridines. *J. Org. Chem.* **1949**, *27*, 453–459.

50. Zerong, W. Combes Quinoline Synthesis. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Copyright, Ed.; John Wiley and Sons: New York, 2010; pp. 688–691.
51. Gagan, J. M.; Lloyd, D. Preparation of quinolines from α -methylene-ketones. *J. Chem. Soc.* **1970**, 24, 2488–2492.
52. Manske, H.; Richard, F.; Marshall, K. The Skraup synthesis of quinolines. *Org. React.* **1953**, 7, 59–93.
53. Povarov, L. S. α,β -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656–670.
54. Kametani, T.; Takeda, H.; Suzuki, Y.; Honda, T. Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives by [4+2]Cycloaddition Reaction. *Heterocycles* **1984**, 22, 499–505.
55. Paloque, L.; Verhaeghe, P.; Casanova, M.; Castera-Ducros, C.; Dumètre, A.; M'batchi, L.; Hutter, S.; Kraiem-M'Rabet, M.; Laget, M.; Remusat, V.; Rault, S.; Rathelot, P.; Azas, N.; Vanelle, P. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 54, 75–86.
56. Kouznetsov, V. V.; Méndez, L.; Tibaduiza, B.; Ochoa, C.; Pereira, D.; Nogal, J. J.; Fernández, C.; Muelas, S.; Gómez, B. A.; Bahsas, A.; Amaro-Luis, J. 4-Aryl(benzyl)amino-4-heteroarylbut-1-enes as building blocks in heterocyclic synthesis. 4. Synthesis of 4, 6-Dimethyl-5-nitro(amino)-2-pyridylquinolines and their antiparasitic activities. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **2004**, 337, 127–132.

57. Chen, L.; Xiao, H.; Xiao, J. DFT study of the mechanism of nitration of toluene with nitronium. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 62–68.
58. Tomlinson, W. R. Nitration. *Ind. Eng. Chem.* **1959**, *51*, 1123–1129.
59. Hauptmann, S.; Eicher, T. *The Chemistry of Heterocycles. Structures, reactions, synthesis and applications*; second ed.; Wiley-VCH GmbH and Co. KGaA: New York, 2003.
60. Yokoma, A.; Ohwanda, T.; Satio, S.; Shudo, K. Nitration of quinoline 1-oxide: mechanism of regioselectivity. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 279–283.
61. Cordeiro, A.; Shaw, J.; Brien, J. O.; Blanco, F.; Rozas, I. Synthesis of 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline: An Experimental and Theoretical Study of Regioselective Nitration. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *12*, 1504–1513.
62. Ricardson, A.; Amsturtz, E. Study of the synthesis and chemistry of 5,6-dihydroimidazoquinoline series. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 1138–1147.
63. Mullin, J. W. *Cristallization*; Betterworth Heinemann, Ed.; Fourth edi.; Oxford, 2001.
64. Grases, O.; Costa, F.; Söhnel, A. *Cristalización en disolución. Conceptos básicos*; Reverté, Ed.; Barcelona, 2000.
65. Brittain., H. *Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Drug and pharmaceutical Sciences*; Swarbrick, J., Ed.; AAI, Inc.: North Carolina, 2006.
66. Binsbergen, L. A revisión of some concept in nucleation theory. *Kolloid Z. Z. Polym.* **1970**, *237*, 237–289.

67. Hendrik, J. A. Nucleation and crystal growth in batch crystallizers, 1977.
68. Ward, M. D. Organic crystal surfaces: Structure, properties and reactivity. *Curr. Opin. Colloid. Interf. Sci.* **1997**, 2, 51–64.
69. Bernstein, I.; Izak, J. *Polymorphism in molecular crystal*; Oxford, Ed.; 1st ed.; IUC: USA, 2002.
70. Röntgen, W. C. On a new kind of rays. *Nature* **1896**, 53, 274–276.
71. Skoog, D.; West D. *Analisis instrumental*; 6th ed.; Hill, McGraw: México, 1996.
72. Jenkins, R.; Snyder, R, L. *Introduction X-ray Powder Diffractometry*; Sons, J. W. &, Ed.; New York, 1996.
73. Pecharsky., V. K.; Zavalij, P. Y. Physicochemical proprieties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and dehydrate. *Int. J. Pharm.* **2000**, 12, 137.
74. Sands, D. E. *Introducción a la cristalografía*; W.A. Benjamin, Ed.; Editorial Reverté: Barcelona, 1971.
75. Rustichelli, F. On the deviation from the Bragg law and the widths of diffraction patterns in perfect crystals. *Philos. Mag.* **1975**, 31, 1–12.
76. Cullity, B. D. *Elements of X-Ray Diffraction*; Addison-Wesly, Ed.; Massachusetts, 1956.

77. Martínez-Ripoll, M.; Hernández, C. F. Difracción experimental http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_06.htm (accessed Jul 14, 2016).
78. Laing, M. An Introduction to the scope , potential and applications of X-ray analysis. In; Taylor, C. A., Ed.; International Union of Crystallography: Wales, 2001; pp. 1–30.
79. Rigaku-Corporation CrystalClear **2009**.
80. Hasegawa, K. Introduction to single crystal X-ray analysis. *Rigaku J.* **2012**, *28*, 14–18.
81. Sheldrick, G. M.; Dauter, Z.; Wilson, K. S.; Hope, H.; Sieker, L. C. The application of direct methods and Patterson interpretation to high-resolution native protein data. *Acta Cryst.* **1993**, *D49*, 18–23.
82. Taylor, G. The phase problem. *Acta Cryst.* **2003**, *59(D)*, 1881–1890.
83. Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. App. Cryst.* **2009**, *42*, 339–341.
84. Müller, P.; Herbst-Irmer, R.; Spek, A. L.; Schneider, T. R.; Sawaya, M. R. *Crystal structure refinement. A crystallographer's guide to SHELXL.*; IUCr Texts on crystallography, Ed.; Oxford University press: New York, 2006.
85. Spek, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. App. Cryst.* **2003**, *36*, 7–13.

86. Spek, A. L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Cryst.* **2009**, *D65*, 148–155.
87. Camargo, H. Síntesis y caracterización de aminas con anillos naftalénicos con potencial actividad farmacológica. Estudio preliminar de sus posibles polimorfos y su actividad antifúngica, Universidad Industrial de Santander, 2012.
88. Ministerio de la Protección Social Republica de Colombia Instituto Nacional de Salud Subdirección de la vigilancia y Control en la Salud Pública *Guía protocolo para la vigilancia en salud pública de leishmaniasis*; Colombia, 2006.
89. Killick-Kendrick, R. Kala - azar: Can Visceral Leishmaniasis Ever Be Controlled? In *global health histories series, tropical diseases: lessons from history*; WHO: Geneva, 2009; p. 46.
90. González, C.; Cabrera, O. L.; Munstermann, L. E.; Ferro, C. Distribución de los vectores de *Leishmania infantum* (Kinetoplastida : Trypanosomatidae) en Colombia. *Biomédica* **2006**, *26*, 64–72.
91. Corredor Arjona, A.; Alvarez Moreno, C.; Agudelo, C.; Bueno, M.; López, M. C.; Cáceres, E. et. al. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* infection and risk factors in a Colombian indigenous population. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* **1999**, *41*, 229–234.
92. Robledo, S. M.; Mesa, A. M.; Molano, P. A.; Seon, B.; Figadere, B.; Muñoz, D.; Sáez, J. Síntesis y actividades leishmanicida y citotóxica *in vitro* de análogos 2-arilquinolinas. *VITAE* **2008**, *15*, 259–266.

93. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
94. Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamic correlation functional and implications for exact-exchange mixing. *J. Chem. Phys.* **1996**, *104*, 1040–1046.
95. Rassolov, V. A.; Ratner, M. A.; Pople, J. A.; Redfern, P. C.; Curtiss, L. A. 6-31G* basis set for third-row atoms. *J. Comput. Chem.* **2001**, *22*, 976–984.
96. Frisch, M. J. . et al. Gaussian 09. *Gaussian 09*, **2009**.
97. Instruments, T. TRIOS **2016**.
98. Majed, M. H. Synthesis of Some Imines and Investigation of their Biological Activity. *E-J.ournal Chem.* **2009**, *6*, 629–632.
99. Urbina, J. M.; Cortés, J. C.; Palma, A.; López, S. N.; Zacchino, S.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Kouznetzov, V. V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-*N*-arylamine-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on beta(1-3) glucan and chitin synthases. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 691–698.
100. Zaitsev, V. P.; Mikhailova, N. M.; Orlova, D. N.; Nikitina, E. V.; Bokukhino, E. V.; Zubkov, F. I. Synthesis and oxidation of 2-furyl-4-*R*-substituted and furo[3,2-*c*]-condensed 1,2,3,4-tetrahydro-1,10-phenantrolines and quinolines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*, 383–392.
101. Kouznetsov, V. V; Cruz, U. M. Transformations of 2-(α -furyl)-4-(2-oxopyrrolidinyl-1)-1,2,3,4-terahydroquinolines, cycloadducts of the Imino

- Diels-Alder Reaction: A simple synthesis of new quinolines derivatives. *Lett. Org. Chem.* **2006**, *2*, 699–702.
102. Rehan, M.; Hazra, G.; Ghorai, P. Synthesis of polysubstituted quinolines via transition-metal-free oxidative cycloisomerization of *o*-cinnamylanilines. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1668–1671.
103. Tidwell, T. T. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1016–1020.
104. Zhang, W. C.; Li, C. J. Magnesium-mediated carbon–carbon bond formation in aqueous media: Barbier–Grignard allylation and pinacol coupling of aldehydes. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3230–3236.
105. B., S. M.; March, J. *Advance organic chemistry, reactions, mechanisms and structure.*; sixth edit.; Wiley-interscience: New Jersey, 2007; Vol. 53.
106. Baldwin, J. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1976**, *18*, 734–736.
107. Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. P.; Jain, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245–3264.
108. Singh, K.; Kaur, H.; Chibale, K.; Balzarini, J. Synthesis of 4-aminoquinoline–pyrimidine hybrids as potent antimalarials and their mode of action studies. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *66*, 314–323.
109. Solomon, V. R.; Lee, H. Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 1488–1508.

110. Kumar, S.; Bawa, S.; Gupta, H. Biological activities of quinoline derivatives. *Mini. Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 1648–1654.
111. Kouznetsov, V. V.; VARGAS, M. L. Y.; Meléndez, G. C. Recent progress in the synthesis of quinolines. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141–161.
112. Kouznetsov, V. V.; Romero, A. R.; Saavedra, L.; Medina, R. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 29–37.
113. Couch, G. D.; Burke, P. J.; Knox, R. J.; Moody, C. J. Synthesis of 2-aryl-6-methyl-5-nitroquinoline derivatives as potential prodrug systems for reductive activation. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2816–2823.
114. Niño, Porras, M. E. Estudio cinético de la reacción de nitración de quinolinas 2-(4-piridil) sustituidas., Universidad Industrial de Santander, 2008.
115. Sugiura, M.; Hatano, K.; Hirao, K.; Mogi, K.; Kuruno, Y.; Yashiro, T.; Usami, T.; Hamada, Y. Regiospecific nitration of quinoline and isoquinoline through the Reissert compounds. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, *40*, 2262–2266.
116. Mulliken, R. S. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. I. *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833–1840.
117. Ohlinger, W. S.; Klunzinger, P. E.; Deppmeier, B. J.; Hehre, W. J. Efficient calculation of heats of formation. *J. Phys. Chem. A.* **2009**, *113*, 2165–2175.

BIBLIOGRAFIA

ACELAS M., E. M. Estudio de la reacción en medio ácido de diversas N-fenil-N-(1-fenilhex-5-en-1-il) acetamidas. Síntesis de nuevos O-acetil- γ -aminoalcoholes mediante migración inesperada del grupo acetilo, Universidad Industrial de Santander, 2012.

ASOLKAR, R. N.; SCHRODER, D.; HECKMANN, R.; LANG, S.; WAGNER-DÖBLER, I.; LAATSCH, H. Helquinoline, a new tetrahydroquinoline antibiotic from *Janibacter limosus* Hel1. *J. Antibiot.* 2004, 57, 17–23.

B., S. M.; MARCH, J. *Advance organic chemistry, reactions, mechanisms and structure.*; sixth edit.; Wiley-interscience: New Jersey, 2007; Vol. 53.

BALDWIN, J. Rules for ring closure. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* 1976, 18, 734–736.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* 1993, 98, 5648.

BECKE, A. D. Density-functional thermochemistry. IV. A new dynamic correlation functional and implications for exact-exchange mixing. *J. Chem. Phys.* 1996, 104, 1040–1046.

BERMAN, J. D.; BADARO, R.; THAKUR, C. P.; WASUNNA, K. M.; BEHBEHANI, K.; DAVIDSON, R.; KUZOE, F.; PANG, L.; WEERASURIYA, K.; BRYCESON, A. D. Efficacy and safety of liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in endemic developing countries. *WHO. Bull. OMS.* 1998, 76, 25–32.

BERNSTEIN, I.; IZAK, J. Polymorphism in molecular crystal; Oxford, Ed.; 1st ed.; IUC: USA, 2002.

BINSBERGEN, L. A revisión of some concept in nucleation theory. *Kolloid Z. Z. Polym.* 1970, 237, 237–289.

BRITTAIN., H. Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Drug and pharmaceutical Sciences; Swarbrick, J., Ed.; AAI, Inc.: North Carolina, 2006.

BUNCE, R. A.; HERRON, D. M.; JOHNSON, L. B.; KOTTURI, S. V. Diastereoselective synthesis of substituted tetrahydroquinoline-4-carboxylic esters by a tandem reduction-reductive amination reaction. *J. Org. Chem.* 2001, 66, 2822–2827.

BUU-HOÏ, R.; ROYER, R.; XUONG, D.; JACQUINON, P. The Pfitzinger Reaction in the Synthesis of Quinoline Derivatives. *J. Org. Chem.* 1953, 18, 1209–1224.

CAMARGO, H. Síntesis y caracterización de aminas con anillos naftalénicos con potencial actividad farmacológica. Estudio preliminar de sus posibles polimorfos y su actividad antifúngica, Universidad Industrial de Santander, 2012.

CHEN, L.; XIAO, H.; XIAO, J. DFT study of the mechanism of nitration of toluene with nitronium. *J. Phys. Org. Chem.* 2005, 18, 62–68.

CHIA-CHUNG CHENG, S.-J. Y. The Friedländer synthesis of quinolones. *Org. React.* 1969, 37, 37–201.

CORDEIRO, A.; SHAW, J.; BRIEN, J. O.; BLANCO, F.; ROZAS, I. Synthesis of 6-Nitro-1,2 ,3,4-tetrahydroquinoline: An Experimental and Theoretical Study of Regioselective Nitration. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 12, 1504–1513.

CORREDOR ARJONA, A.; ALVAREZ MORENO, C.; AGUDELO, C.; BUENO, M.; LÓPEZ, M. C.; CÁCERES, E. et. al. Prevalence of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania chagasi* infection and risk factors in a Colombian indigenous population. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo* 1999, 41, 229–234.

COUCH, G. D.; BURKE, P. J.; KNOX, R. J.; MOODY, C. J. Synthesis of 2-aryl-6-methyl-5-nitroquinoline derivatives as potential prodrug systems for reductive activation. *Tetrahedron* 2008, 64, 2816–2823.

CULLITY, B. D. *Elements of X-Ray Diffraction*; Addison-Wesley, Ed.; Massachusetts, 1956.

DAGOUSSET, G.; ZHU, J.; MASSON, G. Chiral phosphoric acid-catalyzed enantioselective three-component Povarov reaction using enecarbamates as dienophiles: Highly diastereo- and enantioselective synthesis of substituted 4-aminotetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* 2011, 133, 14804–14813.

DOLOMANOV, O. V.; BOURHIS, L. J.; GILDEA, R. J.; HOWARD, J. A. K.; PUSCHMANN, H. OLEX2: A complete structure solution, refinement and analysis program. *J. App. Cryst.* 2009, 42, 339–341.

DONOVAN, C. “Memoranda” medical, surgical, obstetrical, therapeutical, pathological. *Bri. Med. J.* 1903, 6, 79–80.

DUTTON, J. E.; TODD, J. H. Preliminary Account of the Investigations of the Liverpool Expedition to Senegambia (1902). *Br. Med. J.* 1903, 7, 305–307.

FAKHFAKH, M. A.; FOURNET, A.; PRINA, E.; MOUSCADET, J. F.; FRANCK, X.; HOCQUEMILLER, R.; FIGADÈRE, B. Synthesis and biological evaluation of

substituted quinolines: Potential treatment of protozoal and retroviral co-infections. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 5013–5023.

FLOREZ R, S. Síntesis de nuevas N-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a través de una metodología de síntesis extendida “one pot,” Universidad Industrial de Santander, 2012.

FORREST, T. P.; DAUPHINEE, G. A.; MILES, W. F. On the mechanism of the Doebner-Miller reaction. *Can. J. Chem.* 1969, 47, 2121–2122.

FOURNET, A.; BARRIOS, A.; MUÑOZ, V.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLOT, F.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P.; BRUNETON, J. Antiprotozoal Activity of Quinoline Alkaloids Isolated from *Galipea longiflora*, a Bolivian Plant Used as a Treatment for Cutaneous Leishmaniasis. *Phyther. Res.* 1994, 8, 174–178.

FOURNET, A.; FERREIRA, M.; ROJAS, A.; TORRES, S.; FUENTES, S.; NAKAYAMA, H.; SCHININI, A.; HOCQUEMILLER, R. In vivo efficacy of oral and intralesional administration of 2-substituted quinolines in experimental treatment of new world cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1996, 40, 2447–2451.

FRISCH, M. J. . et al. Gaussian 09. Gaussian 09, 2009.

GAGAN, J. M.; LLOYD, D. Preparation of quinolines from α -methylene-ketones. *J. Chem. Soc.* 1970, 24, 2488–2492.

GALLOU-DAGOMMER, I.; GASTAUD, P.; RAJAN BABU, T. V. Asymmetric synthesis of functionalized 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Org. Lett.* 2001, 3, 2053–2056.

GONZÁLEZ, C.; CABRERA, O. L.; MUNSTERMANN, L. E.; FERRO, C. Distribución de los vectores de *Leishmania infantum* (Kinetoplastida: Trypanosomatidae) en Colombia. *Biomédica* 2006, 26, 64–72.

GRASES, O.; COSTA, F.; SÖHNEL, A. *Cristalización en disolución. Conceptos básicos*; Reverté, Ed.; Barcelona, 2000.

HASEGAWA, K. Introduction to single crystal X-ray analysis. *Rigaku J.* 2012, 28, 14–18.

HAUPTMANN, S.; EICHER, T. *The Chemistry of Heterocycles. Structures, reactions, synthesis and applications*; second ed.; Wiley-VCH GmbH and Co. KGaA: New York, 2003.

HAUSER, C. R.; WEISS, M. J. Cyclization of 2-Aminopyridine Derivatives to form 1,8-Naphthyridines. *J. Org. Chem.* 1949, 27, 453–459.

HENDRIK, J. A. *Nucleation and crystal growth in batch crystallizers*, 1977.

HOUGHTON, P. J.; WOLDEMARIAM, T. Z.; WATANABE, Y.; YATES, M. Activity against *Mycobacterium tuberculosis* of alkaloid constituents of *Angostura* bark, *Galipea officinalis*. *Planta Med.* 1999, 65, 250–254.

INSTRUMENTS, T. TRIOS 2016.

JACQUEMOND-COLLET, I.; HANNEDOUCHE, S.; FABRE, N.; FOURASTÉ, I.; MOULIS, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry* 1999, 51, 1167–1169.

JACQUEMOND-COLLET, I.; VALENTIN, A.; STANISLAS, E.; MALLIØ, M.; FOURASTØ, I. Antiplasmodial and cytotoxic activity of Galipinine and other Tetrahydro-quinolines from *Galipea officinalis*. *Planta Med.* 2002, 68, 68–69.

JENKINS, R.; SNYDER, R. L. *Introduction X-ray Powder Diffractometry*; Sons, J. W. &, Ed.; New York, 1996.

KAMETANI, T.; TAKEDA, H.; SUZUKI, Y.; HONDA, T. Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives by [4+2]Cycloaddition Reaction. *Heterocycles* 1984, 22, 499–505.

KATRITZKY, A. R.; RACHWAL, S.; RACHWAL, B. Recent progress in the synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron Lett.* 1996, 60, 15031–15070.

KAUR, K.; JAIN, M.; REDDY, R. P.; JAIN, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3245–3264.

KILLICK-KENDRICK, R. KALA - AZAR: Can Visceral Leishmaniasis Ever Be Controlled? In *global health histories series, tropical diseases: lessons from history*; WHO: Geneva, 2009; p. 46.

KIM, W.; YOO, I. BENZASTATINES A, B, C, And D: New free radicals scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. *J. Antibiot.* 1996, 49, 26–30.

KOUZNETSOV, V. V.; MÉNDEZ, L.; TIBADUIZA, B.; OCHOA, C.; PEREIRA, D.; NOGAL, J. J.; FERNÁNDEZ, C.; MUELAS, S.; GÓMEZ, B. A.; BAHASAS, A.; AMARO-LUIS, J. 4-Aryl(benzyl)amino-4-heteroarylbut-1-enes as building blocks in heterocyclic synthesis. 4. Synthesis of 4, 6-Dimethyl-5-nitro(amino)-2-

pyridylquinolines and their antiparasitic activities. *Arch. Pharm. Med. Chem.* 2004, 337, 127–132.

KOUZNETSOV, V. V.; ROMERO, A. R.; SAAVEDRA, L.; MEDINA, R. An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction. *Mol. Divers.* 2006, 10, 29–37.

KOUZNETSOV, V. V.; VARGAS, M. L. Y.; MELÉNDEZ, G. C. Recent progress in the synthesis of quinolines. *Curr. Org. Chem.* 2005, 9, 141–161.

KOUZNETSOV, V. V.; CRUZ, U. M. Transformations of 2-(α -furyl)-4-(2-oxopyrrolidinyl-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, cycloadducts of the Imino Diels-Alder Reaction: A simple synthesis of new quinolines derivatives. *Lett. Org. Chem.* 2006, 2, 699–702.

KUMAR, A.; KATIYAR, S. B.; AGARWAL, A.; CHAUHAN, P. M. S. Perspective in antimalarial chemotherapy. *Curr. Med. Chem.* 2003, 10, 1137–1150.

KUMAR, S.; BAWA, S.; GUPTA, H. Biological activities of quinoline derivatives. *Mini. Rev. Med. Chem.* 2009, 9, 1648–1654.

KUZNETSOV, V. V.; ALIEV, A. É.; PALMA, A. Synthesis, chemical transformation and structures of 1,2,3,4-tetrahydrospiro(quinoline-2-cycloalkanes). *Chem. Heterocycl. Comp.* 1992, 756–760.

KUZNETSOV, V. V.; ALIEV, A. É.; PROSTAKOV, N. S. Synthesis of 2-alkyl(aryl, hetaryl)-4-methyl -1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Chem. Heterocycl. Comp.* 1994, 30, 64–68.

LAING, M. An Introduction to the scope , potential and applications of X-ray analysis. In; Taylor, C. A., Ed.; International Union of Crystallography: Wales, 2001; pp. 1–30.

LEE, J.; YOO, I.-D.; KIM, W.-G. Differential antiviral activity of benzastatin C and its dechlorinated derivative from *Streptomyces nitrosporeus*. *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30, 795–797.

LEISHMAN, W. B. On the possibility of the occurrence of trypanosomiasis in Indian. *Bri. Med. J.* 1903, 3, 1252–1254.

LI, H.; WANG, J.; XIE, H.; ZU, L.; JIANG, W.; DUESLER, E. N.; WANG, W. Chiral diphenylprolinol TES ether promoted conjugate addition-aldol-dehydration reactions between α,β -unsaturated aldehydes and 2-N-protected amino benzaldehydes. *Org. Lett.* 2007, 9, 965–968.

LIU, H.; DAGOUSSET, G.; MASSON, G.; RETAILLEAU, P.; ZHU, J. CHIRAL Brønsted acid-catalyzed enantioselective three-component Povarov reaction. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 4598–4599.

MAJED, M. H. Synthesis of Some Imines and Investigation of their Biological Activity. *E-Journal Chem.* 2009, 6, 629–632.

MANSKE, H.; RICHARD, F.; MARSHALL, K. The Skraup synthesis of quinolines. *Org. React.* 1953, 7, 59–93.

MARELLA, A.; TANWAR, O. P.; SAHA, R.; ALI, M. R.; SRIVASTAVA, S.; AKHTER, M.; Shaquiquzzaman, M. Quinoline: A versatile heterocyclic. *Saudi Pharm. J.* 2013, 21, 1–12.

MARTÍNEZ-RIPOLL, M.; HERNÁNDEZ, C. F. Difracción experimental http://www.xtal.iqfr.csic.es/Cristalografia/parte_06.htm (accessed Jul 14, 2016).

MELENDÉZ, C. M.; KOUZNETSOV, V. V.; SORTINO, M.; ÁLVAREZ, S.; ZACCHINO, S. In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels-Alder reactions. *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 7908–7920.

MERCHÁN, D. R.; MARTÍNEZ, C. A.; KOUZNETSOV, V. V. Aqueous SDS micelle-promoted acid-catalyzed domino ABB' imino Diels-Alder reaction: a mild and efficient synthesis of privileged 2-methyl-tetrahydroquinoline scaffolds. *Org. Biomol. Chem.* 2013, 11, 3655–3663.

MINISTERIO DE LA PROTECCIÓN SOCIAL REPUBLICA DE COLOMBIA Instituto Nacional de Salud Subdirección de la vigilancia y Control en la Salud Pública Guía protocolo para la vigilancia en salud pública de leishmaniasis; Colombia, 2006.

MÜLLER, P.; HERBST-IRMER, R.; SPEK, A. L.; SCHNEIDER, T. R.; SAWAYA, M. R. Crystal structure refinement. A crystallographer's guide to SHELXL.; IUCr Texts on crystallography, Ed.; Oxford University press: New York, 2006.

MULLIKEN, R. S. Electronic population analysis on LCAO-MO molecular wave functions. *J. Chem. Phys.* 1955, 23, 1833–1840.

MULLIN, J. W. *Cristallization*; Betterworth Heinemann, Ed.; Fourth edi.; Oxford, 2001.

MURARKA, S.; DEB, I.; ZHANG, C.; SEIDEL, D. Catalytic enantioselective intramolecular redox reactions: ring-fused tetrahydroquinolines intramolecular

hydride shift / ring closure sequences offers intriguing. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 13226–13227.

MUSIOL, R.; MAGDZIARZ, T.; KURCZYK, A. Quinoline scaffold as a privileged substructure in antimicrobial drugs. In *Science against Microbial Pathogens: Communicating Current Research and Technological Advances*; Formatex, Ed.; Katowice, 2011; pp. 72–83.

NAMMALWAR, B.; BUNCE, R. A. Friedel-Crafts cyclization of tertiary alcohols using bismuth(III) triflate. *Tetrahedron Lett.* 2013, 54, 4330–4332.

NAVARRO, M.; GABBIANI, C.; MESSORI, L.; GAMBINO, D. Metal-based drugs for malaria, trypanosomiasis and leishmaniasis: recent achievements and perspectives. *Drug Discov. Today* 2010, 15, 1070–1078.

NGUEWA, P. A.; FUERTES, M. A.; CEPEDA, V.; IBORRA, S.; CARRIÓN, J.; VALLADARES, B.; ALONSO, C.; PÉREZ, J. M. Pentamidine is an antiparasitic and apoptotic drug that selectively modifies ubiquitin. *Chem. Biodivers.* 2005, 2, 1387–1400.

NIÑO, PORRAS, M. E. Estudio cinético de la reacción de nitración de quinolinas 2-(4-piridil) sustituidas., Universidad Industrial de Santander, 2008.

OHLINGER, W. S.; KLUNZINGER, P. E.; DEPPMEIER, B. J.; HEHRE, W. J. Efficient calculation of heats of formation. *J. Phys. Chem. A.* 2009, 113, 2165–2175.

PACE, D. Leishmaniasis. *J. Infect.* 2014, 69, 10–18.

PALIMKAR, S. S.; SIDDIQUI, S. A.; DANIEL, T.; LAHOTI, R. J.; SRINIVASAN, K. V. Ionic liquid-promoted regiospecific Friedländer annulation: Novel synthesis of quinolines and fused polycyclic quinolines. *J. Org. Chem.* 2003, 68, 9371–9378.

PALOQUE, L.; VERHAEGHE, P.; CASANOVA, M.; CASTERA-DUCROS, C.; DUMÈTRE, A.; M'BATCHI, L.; HUTTER, S.; KRAIEM-M'RABET, M.; LAGET, M.; REMUSAT, V.; RAULT, S.; RATHELOT, P.; AZAS, N.; VANELLE, P. Discovery of a new antileishmanial hit in 8-nitroquinoline series. *Eur. J. Org. Chem.* 2012, 54, 75–86.

PATTI, A.; PEDOTTI, S. Hydrogenation of ortho-nitrochalcones over Pd/C as a simple access to 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron* 2010, 66, 5607–5611.

PECHARSKY., V. K.; ZAVALIJ, P. Y. Physicochemical properties and bioavailability of carbamazepine polymorphs and hydrate. *Int. J. Pharm.* 2000, 12, 137.

POVAROV, L. S. α,β -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis. *Russ. Chem. Rev.* 1967, 36, 656–670.

RASSOLOV, V. A.; RATNER, M. A.; POPLE, J. A.; REDFERN, P. C.; CURTISS, L. A. 6-31G* basis set for third-row atoms. *J. Comput. Chem.* 2001, 22, 976–984.

REHAN, M.; HAZRA, G.; GHORAI, P. Synthesis of polysubstituted quinolines via transition-metal-free oxidative cycloisomerization of o-cinnamylanilines. *Org. Lett.* 2015, 17, 1668–1671.

RICARDSON, A.; AMSTURTZ, E. Study of the synthesis and chemistry of 5,6-dihydroimidazoquinoline series. *J. Org. Chem.* 1960, 25, 1138–1147.

RIGAKU-CORPORATION CrystalClear 2009.

ROBLEDO, S. M.; MESA, A. M.; MOLANO, P. A.; SEON, B.; FIGADERE, B.; MUÑOZ, D.; SÁEZ, J. Síntesis y actividades leishmanicida y citotóxica in vitro de análogos 2-arilquinolinas. *VITAE* 2008, 15, 259–266.

RÖNTGEN, W. C. On a new kind of rays. *Nature* 1896, 53, 274–276.

RUSTICHELLI, F. On the deviation from the Bragg law and the widths of diffraction patterns in perfect crystals. *Philos. Mag.* 1975, 31, 1–12.

SANDS, D. E. Introducción a la cristalografía; W.A. Benjamin, Ed.; Editorial Reverté: Barcelona, 1971.

SHELDRIK, G. M.; DAUTER, Z.; WILSON, K. S.; HOPE, H.; SIEKER, L. C. The application of direct methods and Patterson interpretation to high-resolution native protein data. *Acta Cryst.* 1993, D49, 18–23.

SINGH, K.; KAUR, H.; CHIBALE, K.; BALZARINI, J. Synthesis of 4-aminoquinoline–pyrimidine hybrids as potent antimalarials and their mode of action studies. *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 66, 314–323.

SKOOG, D.; WEST D. Analisis instrumental; 6th ed.; Hill, McGraw: México, 1996.

SNIDER, B. B.; AHN, Y.; O'HARE, S. M. Total synthesis of (+)(-)-martinellic acid. *Org. Lett.* 2001, 3, 4217–4220.

SOLOMON, V. R.; LEE, H. Quinoline as a Privileged Scaffold in Cancer Drug Discovery. *Curr. Med. Chem.* 2011, 18, 1488–1508.

SPEK, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *J. App. Cryst.* 2003, 36, 7–13.

SPEK, A. L. Structure validation in chemical crystallography. *Acta Cryst.* 2009, D65, 148–155.

SUGIURA, M.; HATANO, K.; HIRAO, K.; MOGI, K.; KURUNO, Y.; YASHIRO, T.; USAMI, T.; HAMADA, Y. Regiospecific nitration of quinoline and isoquinoline through the Reissert compounds. *Chem. Pharm. Bull.* 1992, 40, 2262–2266.

TAKAMURA, M.; FUNABASHI, K.; KANAI, M.; SHIBASAKI, M. Catalytic enantioselective Reissert-Type reaction: development and application to the synthesis of a potent NMDA receptor antagonist (-)-L-689, 560 using a solid-supported catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 6801–6808.

TAYLOR, G. The phase problem. *Acta Cryst.* 2003, 59(D), 1881–1890.

THAKUR, C. P. A single high dose treatment of kala-azar with Ambisome (amphotericin B complex): a pilot study. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2001, 17, 67–70.

THAKUR, C. P. Epidemiological, clinical and therapeutic features of Bihar kala-azar (including post kala-azar dermal leishmaniasis). *trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1984, 78, 391–398.

TIDWELL, T. T. Hugo (Ugo) Schiff, Schiff bases, and a century of β -lactam synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 1016–1020.

TOMLINSON, W. R. Nitration. *Ind. Eng. Chem.* 1959, 51, 1123–1129.

URBINA, J. M. Preparación de 4-N-arilamino-1-butenos (heptenos) como precursores en la síntesis de (tetrahidro) lepidinas 2,6- disustituidas, potenciales antifúngicos y leishmanicidas, Universidad Industrial de Santander, 2001.

URBINA, J. M.; CORTÉS, J. C.; PALMA, A.; LÓPEZ, S. N.; ZACCHINO, S.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; KOUZNETZOV, V. V. Inhibitors of the fungal cell wall. Synthesis of 4-aryl-4-N-arylamino-1-butenes and related compounds with inhibitory activities on beta(1-3) glucan and chitin synthases. *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 691–698.

VARGAS M, L. Y.; CASTELLI, M. V; KOUZNETSOV, V. V; URBINA G, J. M.; LÓPEZ, S. N.; SORTINO, M.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; ZACCHINO, S. In vitro antifungal activity of new series of homoallylamines and related compounds with inhibitory properties of the synthesis of fungal cell wall polymers. *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11, 1531–1550.

VENKATARAMU, S. D.; MACDONELL, G. D.; PURDUM, W. R.; DILBECK, G. A.; BERLIN, K. D. Polyphosphoric acid catalyzed cyclization of aralkenyl-substituted quaternary ammonium salts. *J. Org. Chem.* 1977, 42, 2195–2200.

WARD, M. D. Organic crystal surfaces: Structure, properties and reactivity. *Curr. Opin. Colloid. Interf. Sci.* 1997, 2, 51–64.

WITHERUP, K. M.; RANSOM, R. W.; GRAHAM, A. C.; BERNARD, A. M.; SALVATORE, M. J.; LUMMA, W. C.; ANDERSEN, P. S.; PITZENBERGER, S. M.; VARGA, S. L. Martinelline and martinellie acid, novel G-protein linked receptor antagonists from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (Bignoniaceae). *J. Am. Chem. Soc.* 1995, 117, 6682–6685.

YOKOMA, A.; OHWANDA, T.; SATIO, S.; Shudo, K. Nitration of quinoline 1-oxide: mechanism of regioselectivity. *Chem. Pharm. Bull.* 1997, 45, 279–283.

ZAITSEV, V. P.; MIKHAILOVA, N. M.; ORLOVA, D. N.; NIKITINA, E. V.; BOKUKHINO, E. V.; ZUBKOV, F. I. Synthesis and oxidation of 2-furyl-4-R-substituted and furo[3,2-c]-condensed 1,2,3,4-tetrahydro-1,10-phenantrolines and quinolines. *Chem. Heterocycl. Compd.* 2009, 45, 383–392.

ZANATTA, F.; BECKER, G. R.; LEMOS, M.; TICONA, J. C.; GIMENEZ, A.; B., K.; CECHINEL, F. V.; FALONI DE ANDRADE, S. Gastroprotective activity of alkaloid extract and 2-phenylquinoline obtained from the bark of *Galipea longiflora* Krause (Rutaceae). *Chem. Biol. Interact.* 2009, 180, 312–317.

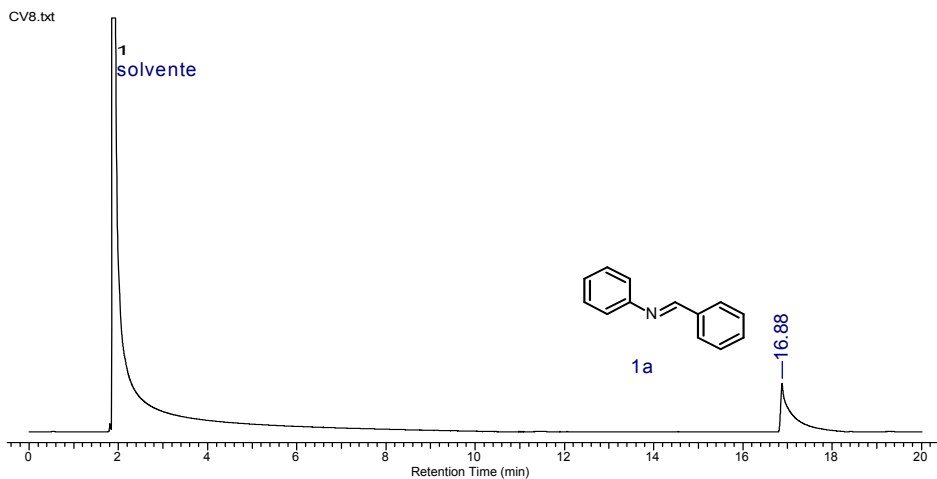
ZERONG, W. Combes Quinoline Synthesis. In *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; Copyright, Ed.; John Wiley and Sons: New York, 2010; pp. 688–691.

ZHANG, W. C.; Li, C. J. Magnesium-mediated carbon–carbon bond formation in aqueous media: Barbier–Grignard allylation and pinacol coupling of aldehydes. *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3230–3236.

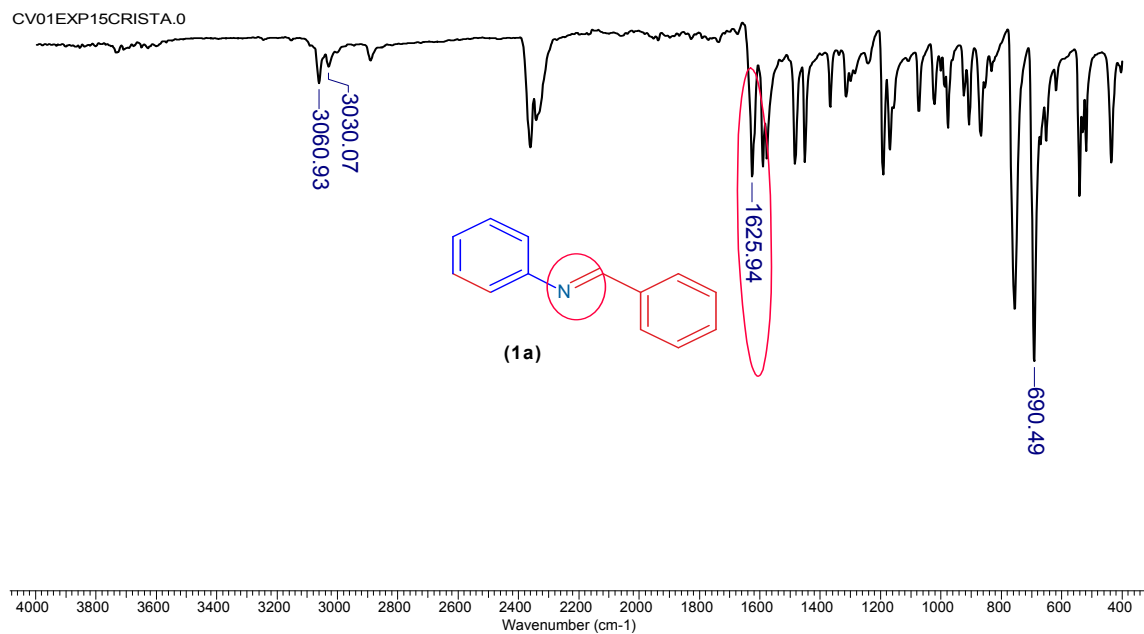
ZIJLSTRA, E. E.; MUSA, A. M.; KHALIL, E. A. G.; EL HASSAN, I. M.; EL-HASSAN, A. M. Post-kala-azar dermal leishmaniasis. *Lancet Infect. Dis.* 2003, 3, 87–98.

ANEXOS

Anexo A1: Cromatograma de gases de la bencilidenanilina 1a*. Los parámetros experimentales se describen en la parte experimental (pág. 43).

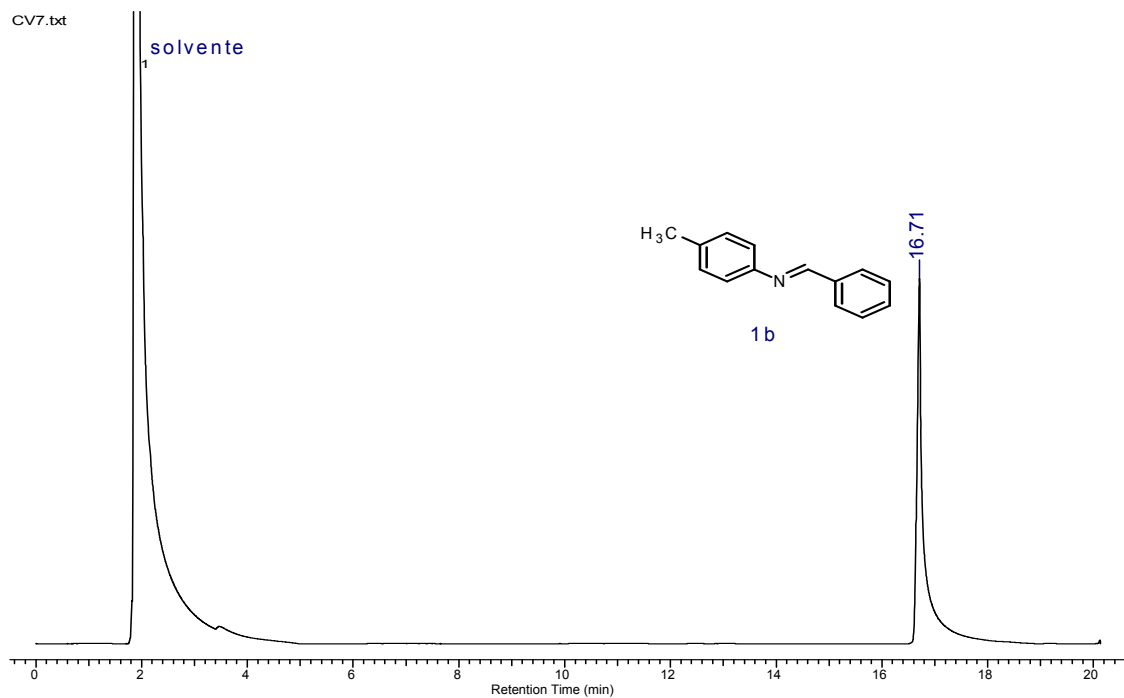


Anexo A2. Espectro FT-IR (ATR) de la bencilidenanilina 1a.

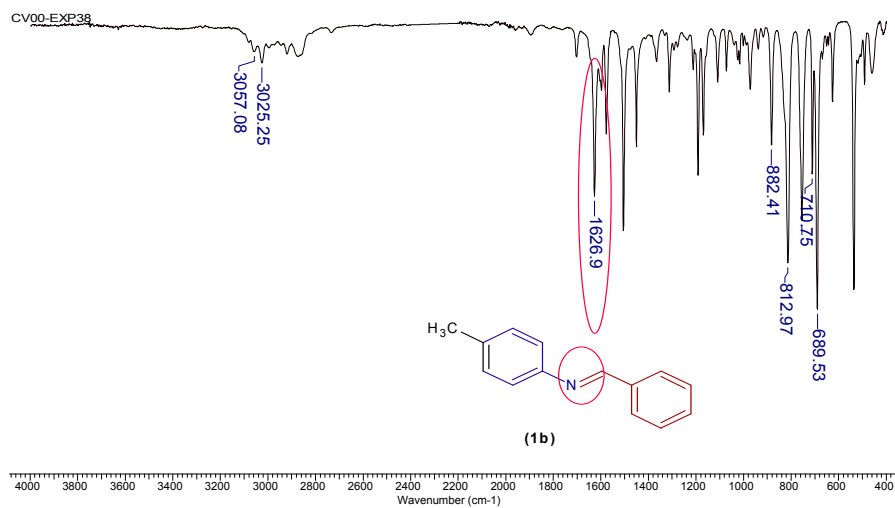


*Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental pág. 43.

Anexo B1. Cromatograma de gases de la benciliden-4-metilanilina 1b.*

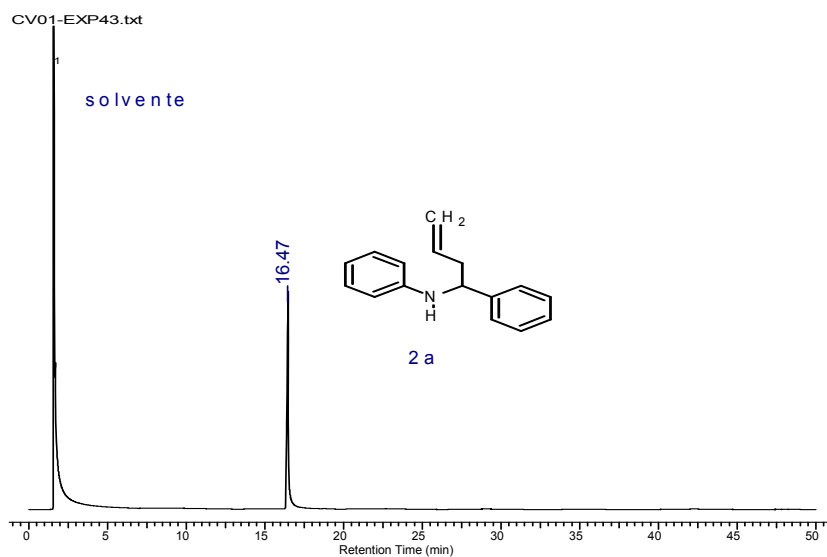


Anexo B2. Espectro FT-IR (ATR) de benciliden-4-metilanilina 1b.

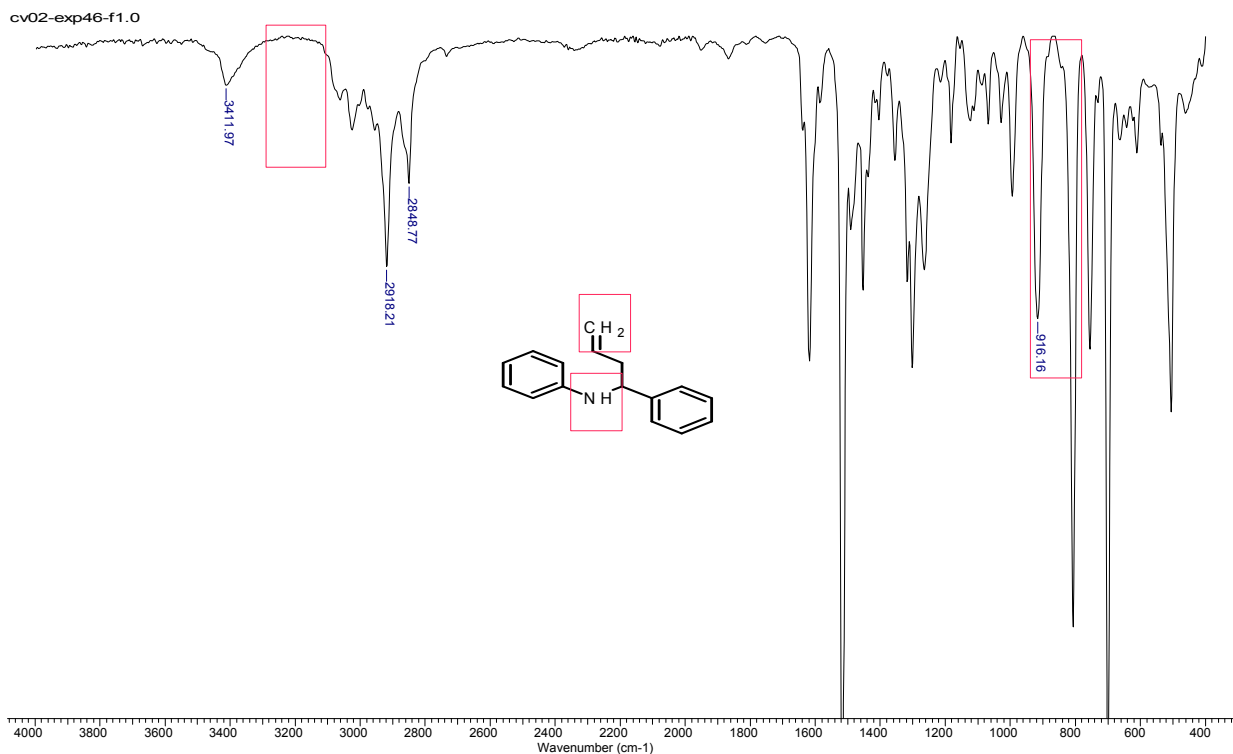


*Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental pág. 43.

Anexo C1. Cromatograma de gases de la *N*-(α -alilbencil)anilina 2a.*

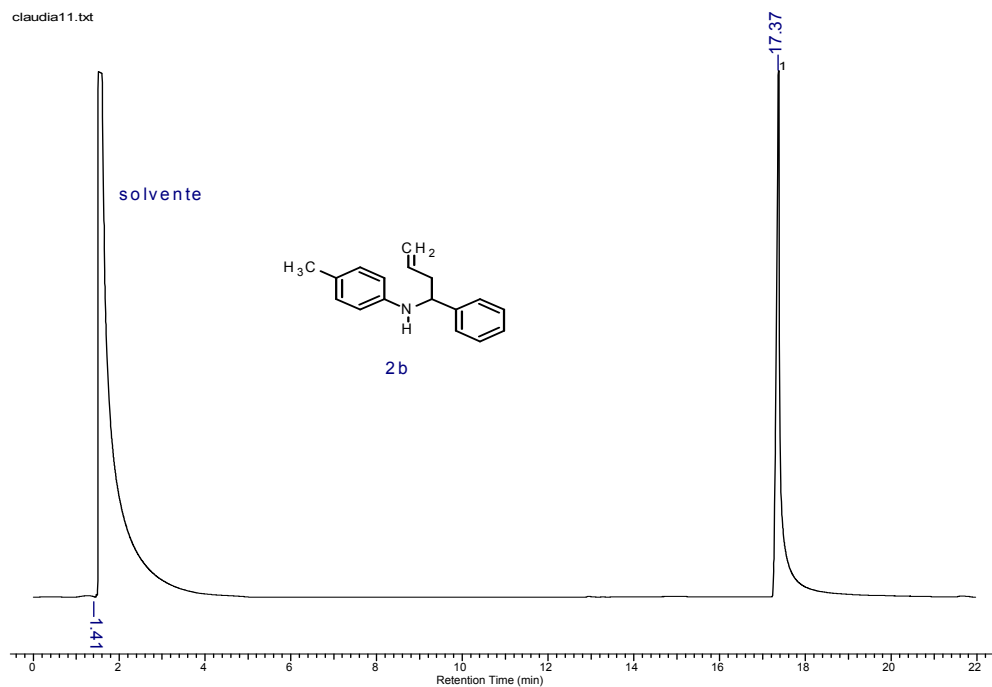


Anexo C2. Espectro FT-IR (ATR) de la *N*-(α -alilbencil)anilina 2a.

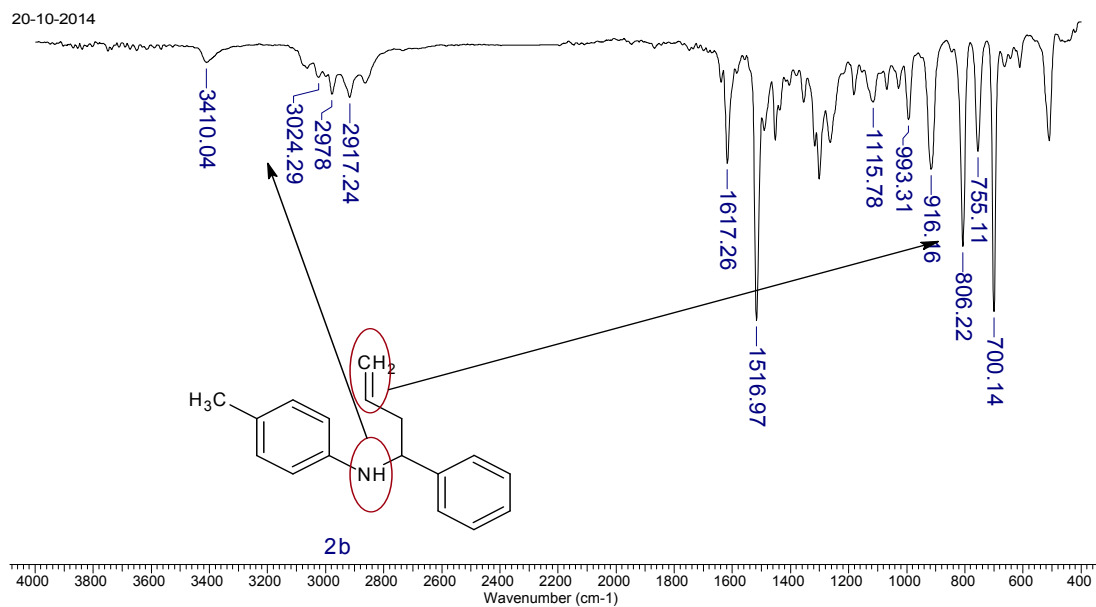


* Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental pág. 43.

Anexo D1. Cromatograma de gases de la *N*-(α -alilbencil)-4-toluidina 2b.*

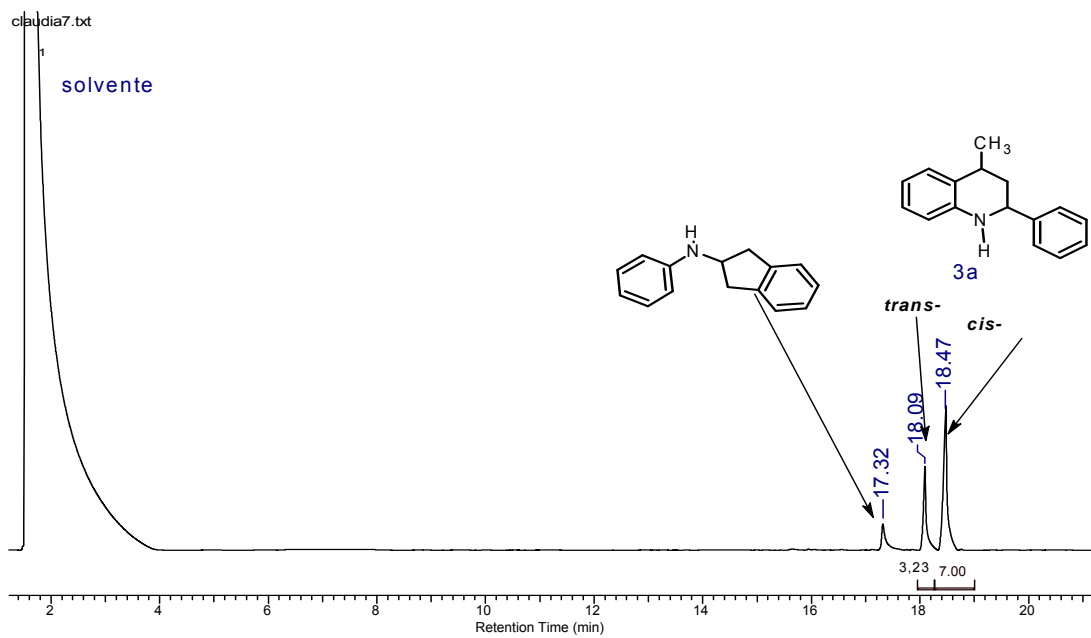


Anexo D2. Espectro FT-IR (ATR) de *N*-(α -alilbencil)-4-toluidina 2b.

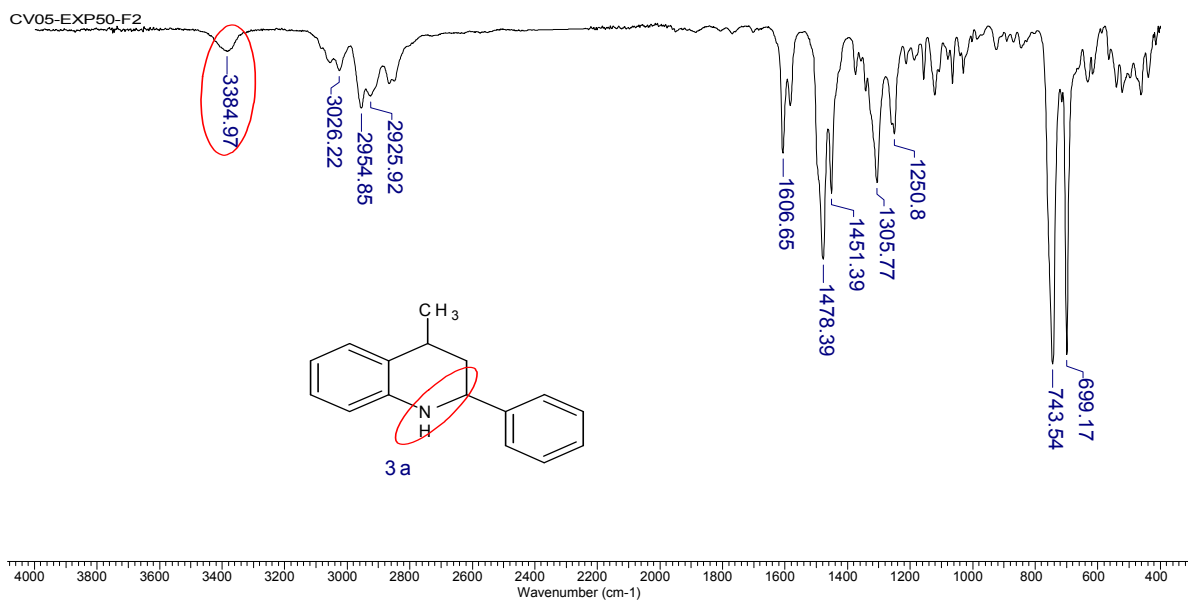


* Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental, pág. 43

Anexo E1 Cromatograma de gases de la 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3a.*

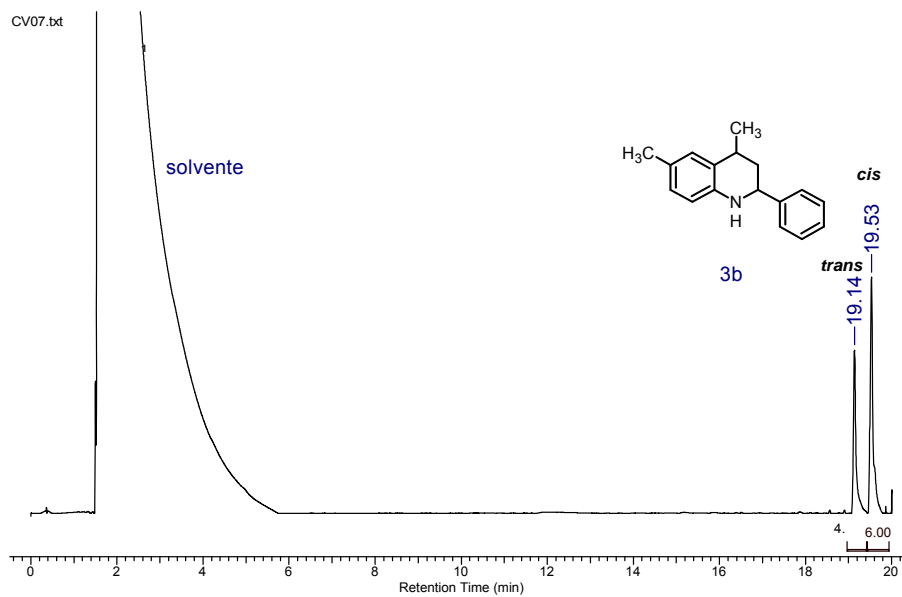


Anexo E2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3a.

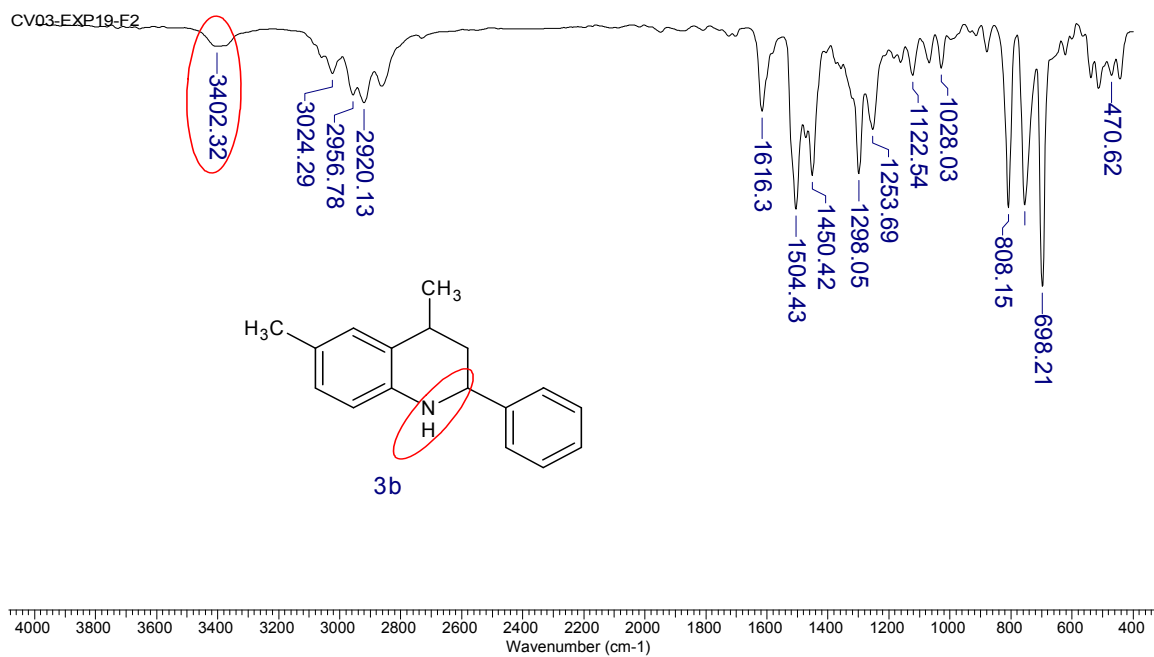


* Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental pág. 43

Anexo F1. Cromatograma de gases de la 2-fenil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3b.*

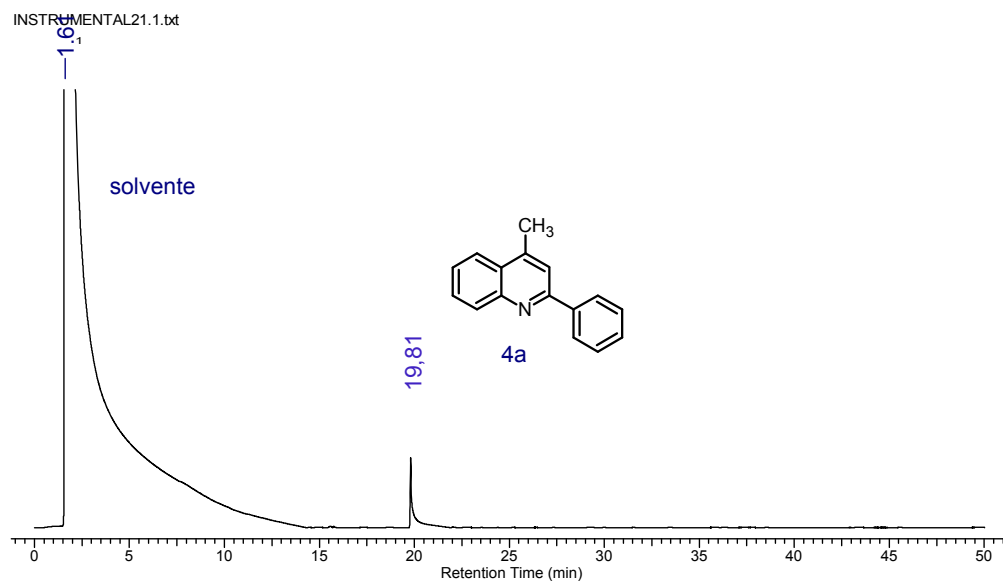


Anexo F2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil-6-metil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3b.

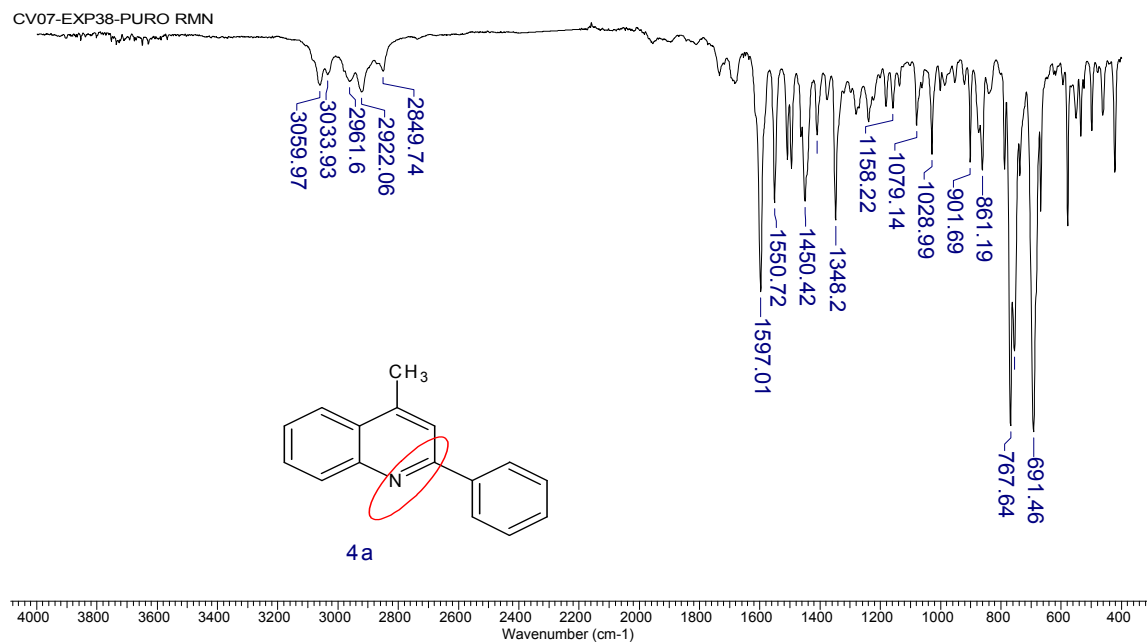


* Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental, pág. 43.

Anexo G1. Cromatograma de gases de la 2-fenil lepidina 4a.*

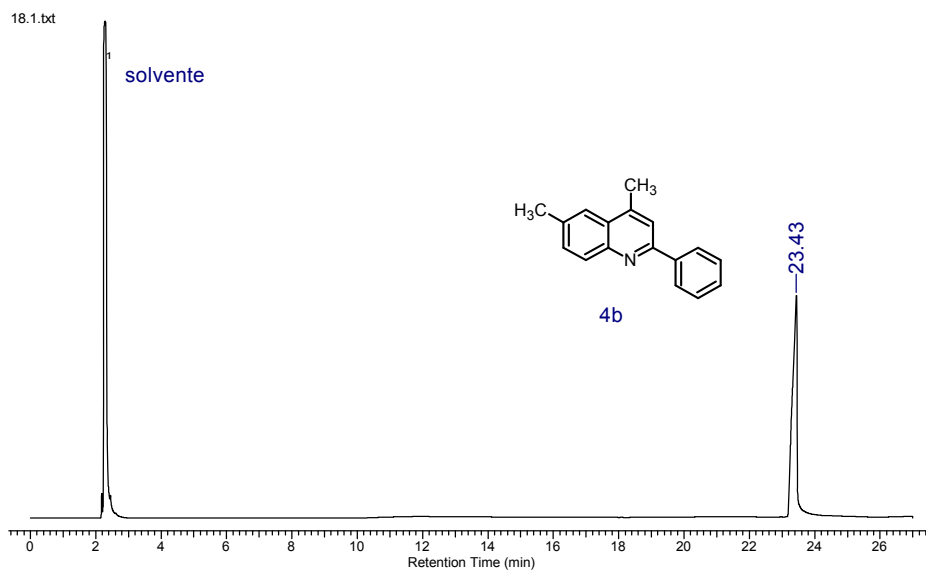


Anexo G2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil lepidina 4a.



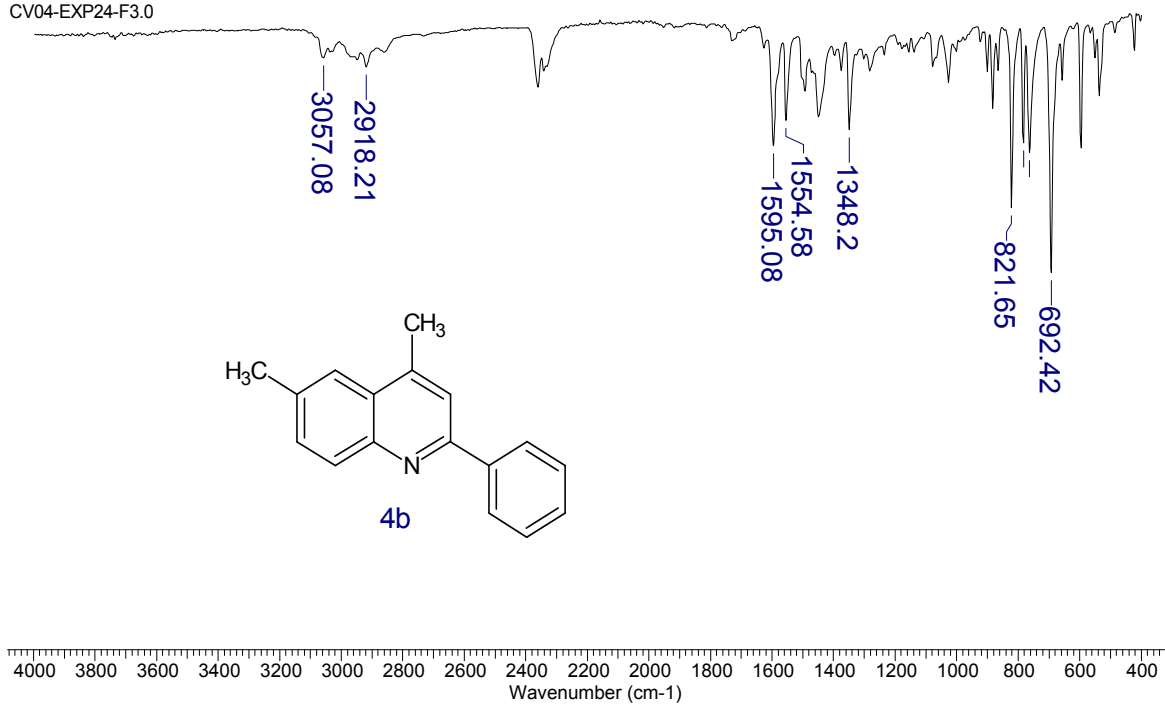
* Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental, pág. 43.

Anexo H1. Cromatograma de gases de la 2-fenil-6-metil lepidina 4b.*



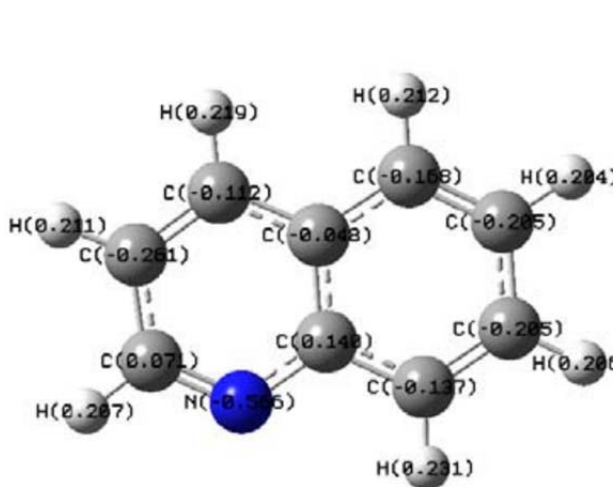
Anexo H2. Espectro FT-IR (ATR) de la 2-fenil-4-metil lepidina 4b.

CV04-EXP24-F3.0

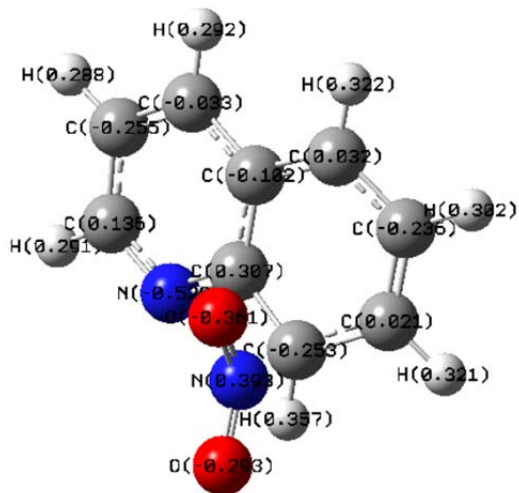


* Los parámetros del experimento se describen en la parte experimental, pág. 43.

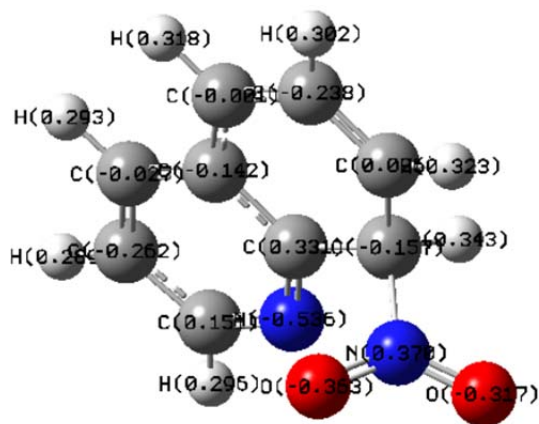
Anexo I1. Estructuras calculadas para el estudio de la formación del complejo de Wheland en la posición 8 de la quinolina (imagen tomada de la referencia ¹¹⁴)



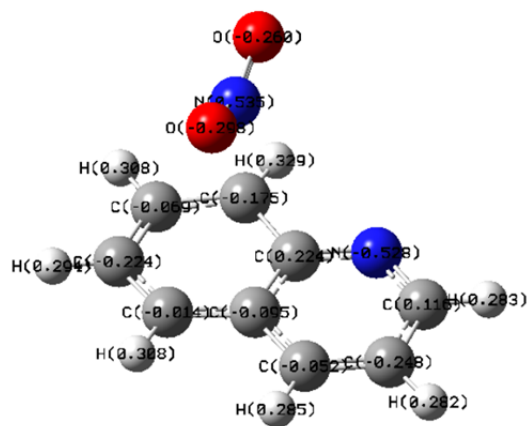
Quinolina.



Complejo Reactivo

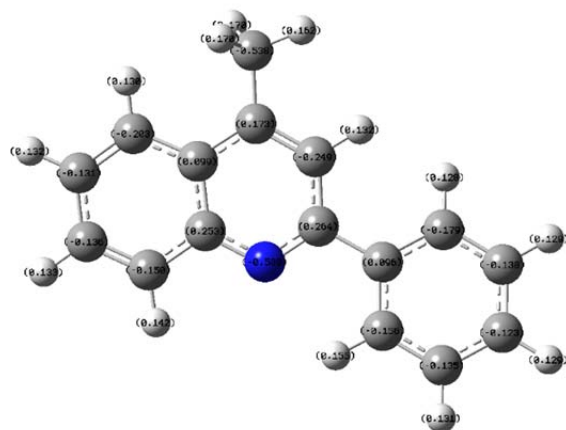


Complejo de Wheland

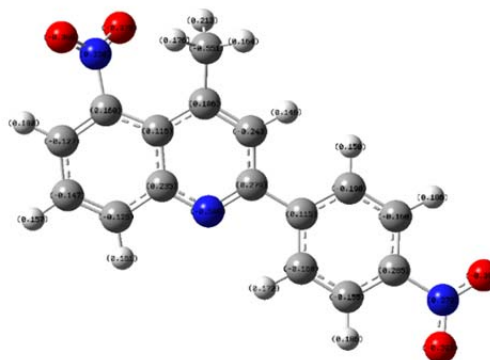


Estado de transición

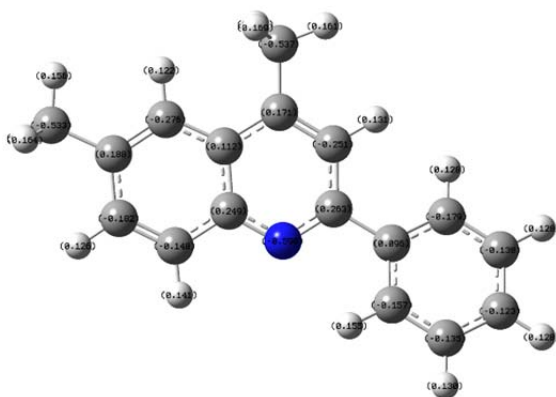
Anexo J. Cargas de Mulliken calculadas para los compuestos 2-fenil lepidina 4a, 5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina 5a, 2-fenil- 6-metil lepidina 4b.



2-fenil lepidina (4a)



5-nitro-2-(4'-nitrofenil) lepidina (5a)



2-fenil- 6-metil lepidina (4b)