

**SINTÉSIS DIASTEREOSELECTIVA DE NUEVAS N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE TIPO DOMINÓ Y SU POTENCIAL USO EN LA SINTÉSIS DE ALCALOIDES JULOLIDÍNICOS**

**CESAR JULIAN ORTIZ ARENIZ**

**Cód. 2042579**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUÍMICA  
BUCARAMANGA  
2010**

**SINTÉSIS DIASTEREOSELECTIVA DE NUEVAS N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE TIPO DOMINÓ Y SU POTENCIAL USO EN LA SINTÉSIS DE ALCALOIDES JULOLIDÍNICOS**

**Autor:**

**CESAR JULIAN ORTIZ ARENIZ**

**Cód. 2042579**

**Trabajo de Grado para Optar por el título de Químico**

**Director:**

**VLADÍMIR V. KOUZNETSOV, *Ph.D, D.Sc***

**Co-director:**

**DIEGO ROLANDO MERCHAN ARENAS, *Qco, MSc***



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2010**

## **DEDICATORIA**

Quiero dedicar este logro a mi familia:

Esas tres personas que más amo en la vida, a mis papas Martha y Julio quienes con sus consejos, regaños y enseñanzas me formaron de la mejor manera y permitieron que esto fuera posible, gracias por siempre estar a mi lado espero poder brindarles mil satisfacciones más. A mi hermana Jenifer, esa mujer hermosa que mi Dios me regalo para acompañarme siempre, flaca muchas gracias por su paciencia por sus regaños por ser ese angelito que nunca me deja morir.

Por último de manera muy especial, a esas dos personas que ya no están conmigo. Mis abuelos Blanca y Julio, que me recibieron en su casa en los primeros años de mi carrera universitaria, y me brindaron su apoyo y su cariño.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi jefe, el profesor Vladimir Kouznetsov muchas gracias por permitirme hacer parte del mejor laboratorio de la UIS, gracias por sus enseñanzas sus consejos y sus palabras de apoyo en momentos difíciles de mi vida.

A Diego Merchan mi codirector, DM doy gracias a Dios por haberte puesto en mi camino, sos un ejemplo a seguir, gracias por tus consejos tus preguntas todos esos detalles que permitieron que hoy ya sea un químico.

A mis amigos. A Piru mi compañero de laboratorios, parciales, trabajos y un sinfín de actividades durante toda la carrera, A Diego mi compañero de estudio y de farras borracheras y demás, muchas gracias por siempre recibirme en su casa, a Jose el “negro” mi patrocinador oficial de farras y uno de mis mejores amigos.

A mis amigas. Vanesa, Eva, Ligia Laurita, Adriana, Diana, Juliana, Pili, Andrea, Mairita muchas gracias por brindarme su amistad.

A los amigos del laboratorio a fercho, karime, maira, carlos, por muchos momentos felices que compartimos en el lab, y a los miembros del LQOBio que ya no están carlos mario, amner, arnold, diego amado muchas gracias a todos

## TABLA DE CONTENIDO

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| INTRODUCCIÓN  | 19          |
| 1. ESTADO DEL ARTE  | 21          |
| 1.1. QUINOLINAS Y 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS  | 21          |
| 1.2. LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER   | 29          |
| 1.3. REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER   | 31          |
| 1.3.1. Ácidos de Lewis como catalizadores en la síntesis de las THQ   | 33          |
| 1.3.2. Ácidos de Brønsted, catalizadores “verdes” en la síntesis de las THQ   | 35          |
| 1.4. LAS JULOLIDINAS  | 38          |
| 1.4.1. Estrategias sintéticas en la síntesis de análogos del alcaloide julolidina   | 41          |
| 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA   | 45          |
| 3. OBJETIVOS  | 47          |
| 3.1. GENERAL  | 47          |
| 3.2. ESPECÍFICOS  | 47          |
| 4. PARTE EXPERIMENTAL   | 49          |
| 4.1. ESTUDIO DE LAS MEJORES CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE | 50          |
| 4.1.1. Utilización de ácidos de Brønsted (AB) promotor (catalizador de carácter ácido) para la obtención de las THQ   | 50          |
| 4.2. SÍNTESIS DE UNA NUEVA SERIE DE N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS  | 53          |

|   |     |
|---|-----|
| 4.3. SÍNTESIS DE NUEVAS THQ N SUSTITUIDAS 7A-C  | 57  |
| 4.4. PREPARACIÓN DE LA N-(3,7-DI-METIL-5-OXO-1,2,3,5,6,7-<br>HEXAHIDROPIRIDO[3,2,1-IJ]QUINOLIN-1-IL) ACETAMIDA 8A                               | 60  |
| 4.5. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EQUIVALENTE<br>AL TROLOX® DE LAS NUEVAS N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-<br>4-IL) ACETAMIDAS | 61  |
| 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS  | 63  |
| 5.1. ESTUDIO DE LAS MEJORES CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA<br>SÍNTESIS DE N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL)<br>ACETAMIDAS            | 64  |
| 5.2. SÍNTESIS DE UNA NUEVA SERIE DE N-(2-METIL-1,2,3,4-<br>TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS  | 76  |
| 5.3. SÍNTESIS DE NUEVAS N-(1-BUT-2-ENOIL)-2-METIL-1,2,3,4-<br>TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS   | 89  |
| 5.4. PREPARACIÓN DE UN ANÁLOGO DE JULOLIDINA, N-(3,7-DI-METIL-<br>5-OXO-1,2,3,5,6,7-HEXAHIDROPIRIDO[3,2,1-IJ] QUINOLIN-1-IL)<br>ACETAMIDA       | 94  |
| 5.5. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EQUIVALENTE<br>AL TROLOX® DE LAS N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL)<br>ACETAMIDAS (5A-G)  | 97  |
| 6. CONCLUSIONES   | 102 |
| 7. RECOMENDACIONES  | 104 |
| BIBLIOGRAFIA  | 105 |

## LISTA DE FIGURAS

|  | <b>Pág.</b> |
|--|-------------|
| Figura 1. La quinolina y su análogo reducido la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.   | 21          |
| Figura 2. Análogos quinolínicos usados como fármacos contra la malaria.  | 22          |
| Figura 3. Híbridos moleculares de 4-aminoquinolinas.   | 23          |
| Figura 4. Compuestos tetrahydroquinolínicos de origen natural.   | 23          |
| Figura 5. Alcaloides quinolínicos aislados de la <i>Vepris punctata</i> .  | 24          |
| Figura 6. Principales alcaloides aislados de la <i>Haplophyllum A Juss.</i>  | 24          |
| Figura 7. Alcaloides tetrahydroquinolínicos aislados de la especie <i>Galipea</i> .  | 25          |
| Figura 8. Alcaloides quinolínicos aislados del insecto la <i>Oreophoetes peruana</i> .   | 25          |
| Figura 9. Quinolina TMC 207 activa contra <i>Mycobacterium tuberculosis</i> .  | 26          |
| Figura 10. Esqueleto general de las julolidinas.   | 39          |
| Figura 11. Alcaloides julolidínicos aislados de plantas del genero <i>Lycopodium</i> .   | 39          |
| Figura 12. Estructura molecular del (S)-(-)-nadifluoxacin (65).  | 40          |
| Figura 13. Estructura molecular de la DCVJ (66) y la FCVJ (67).  | 41          |
| Figura 14. Comparación entre el rendimiento y el pKa de los ácidos de Brönsted utilizados.   | 66          |
| Figura 15. Espectro de infrarrojo para la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a).  | 70          |
| Figura 16. Corriente iónica total (CIT) y espectro de masas para la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il acetamida) (5a).                    | 71          |
| Figura 17. Espectro de <sup>1</sup> H RMN de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a).  | 72          |
| Figura 18. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN de <sup>1</sup> H de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a).  | 73          |
| Figura 19. Ampliación de la zona alifática del espectro de RMN de <sup>1</sup> H de la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a). | 74          |

|   |     |
|---|-----|
| Figura 20. Disposición espacial de los protones diastereotópicos presentes en la posición C-3.  | 75  |
| Figura 21. Estructura propuesta para la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a).                                       | 76  |
| Figura 22. Espectro de IR para la N-(8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5d).                                     | 78  |
| Figura 23. Espectro de IR para la N-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5g).                                    | 79  |
| Figura 24. CIT para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5b).  | 81  |
| Figura 25. Espectro de masas para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5b).                                  | 81  |
| Figura 26. CIT para la N-(6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5e.   | 83  |
| Figura 27. Espectro de masas para la N-(6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5e.                                   | 83  |
| Figura 28. Espectro de <sup>1</sup> H RMN para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5b).                     | 85  |
| Figura 29. Espectro de <sup>1</sup> H RMN para la N-(8-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5g).                    | 85  |
| Figura 30. Espectro de IR para el compuesto (7a).   | 90  |
| Figura 31. CIT para la N-crotonil acetamida (7a).   | 92  |
| Figura 32. Espectro de <sup>1</sup> H RMN del producto 7a.  | 93  |
| Figura 33. CIT para N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-1-il) acetamida (8a)                              | 95  |
| Figura 34. Espectro de <sup>1</sup> H RMN de la N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,4-ij]quinolin-1-il) acetamida (8a). | 97  |
| Figura 35. Fotografías de equipo lector Versamax de Molecular Devices y microplacas utilizadas en el análisis.                            | 100 |

## LISTA DE TABLAS

|   | <b>Pág.</b> |
|---|-------------|
| Tabla 1. Condiciones probadas en la síntesis de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas.   | 51          |
| Tabla 2. Nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) ) acetamidas (5a-g) y pirrolidin-2-ona (5h).  | 53          |
| Tabla 3. pKa de los diferentes ácidos de Brönsted probados en la síntesis de THQ.   | 65          |
| Tabla 4. Solventes utilizados en la reacción imino Diels-Alder tipo dominó.   | 67          |
| Tabla 5. Estudio de la cantidad de promotor ácido utilizado en la reacción imino DA.  | 69          |
| Tabla 6. Síntesis de una nueva serie de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y pirrolidin-2-ona (5h).  | 76          |
| Tabla 7. Propiedades físicas de la nueva serie de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y pirrolidin-2-ona (5h).  | 77          |
| Tabla 8. Características espectrales de IR para las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y –pirrolidin-2-ona (5h).   | 80          |
| Tabla 9. Tiempo de retención, ion molecular y peso molecular de las nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y –pirrolidin-2-ona (5h).  | 80          |
| Tabla 10. Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y constantes de acoplamiento (Hz) para los espectros de $^1\text{H}$ de las nuevas N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona (5h). | 87          |

|   |     |
|---|-----|
| Tabla 11. Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para los espectros de RMN de $^{13}\text{C}$ de las nuevas N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona (5h). | 88  |
| Tabla 12. Preparación de nuevas N-(1-But-2-enoil) acetamidas tetrahydroquinolínicos 7a-c.   | 89  |
| Tabla 13. Propiedades físicas los productos N-acetilados (7a-c).  | 89  |
| Tabla 14. Características espectrales (IR) para las nuevas N-(1-But-2-enoil) acetamidas THQ (7a-c).   | 91  |
| Tabla 15. Datos de CG-EM de las nuevas N-(1-But-2-enoil) acetamidas THQ (7a-c).   | 91  |
| Tabla 16. Valores de TEAC para las N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g).   | 100 |

## LISTA DE ESQUEMAS

|  | Pág. |
|--|------|
| Esquema 1. Obtención de nuevas 2-amino-5-oxa-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolinas.             | 26   |
| Esquema 2. Obtención de THQ empleando homoalilaminas.  | 27   |
| Esquema 3. Obtención de THQ mediadas por CAN.  | 28   |
| Esquema 4. Obtención de THQ a través de la reacción imino DA multicomponente.                  | 28   |
| Esquema 5. Tipos de cicloadición [4+2].  | 29   |
| Esquema 6. Posibles mecanismos para la reacción de Diels-Alder.                                | 31   |
| Esquema 7. Iminas, sustratos importantes en la reacción imino DA.                              | 31   |
| Esquema 8. Análisis retrosintético de las THQ.   | 33   |
| Esquema 9. Obtención de THQ mediante la reacción imino Diels-Alder.                            | 33   |
| Esquema 10. Coordinación del AL con el azadieno.   | 34   |
| Esquema 11. Síntesis de nuevos derivados THQ catalizado por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ . | 34   |
| Esquema 12. Síntesis diastereoselectiva de THQ (54).   | 35   |
| Esquema 13. Utilización de ácidos de Brønsted en la síntesis de las THQ.                       | 36   |
| Esquema 14. Síntesis de THQ empleando catalizadores derivados fosfatados del BINOL.            | 37   |
| Esquema 15. Síntesis de THQ a partir de ácidos de Brønsted soportados sobre gel de sílice.     | 38   |
| Esquema 16. Primer reporte para la síntesis de julolidina.                                     | 41   |
| Esquema 17. Síntesis de julolidinas a través de benzotriazoles.                                | 42   |
| Esquema 18. Síntesis de julolidinas trimetilsilil sustituidas.                                 | 43   |
| Esquema 19. Uso de THQ en la síntesis de análogos julolidínicos.                               | 43   |
| Esquema 20. Síntesis de nuevas THQ N sustituidas.  | 58   |
| Esquema 21. Síntesis de nuevos análogos de alcaloides julolidínicos.                           | 60   |

|   |    |
|---|----|
| Esquema 22. Búsqueda del ácido de Brønsted más eficiente.   | 64 |
| Esquema 23. Proceso dominó que involucra las dos etapas de Ad <sub>Nu</sub> y cicloadición [4+2].   | 67 |
| Esquema 24. Posible ruta de fragmentación para la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a).                             | 72 |
| Esquema 25. Posible ruta de fragmentación para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5b).                     | 82 |
| Esquema 26. Posible ruta de fragmentación para la N-(6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5e).                    | 84 |
| Esquema 27. Posible ruta de fragmentación para el producto (7a).  | 93 |
| Esquema 28. Síntesis de N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido [3,2,1-ij] quinolin-1-il) acetamida.                            | 94 |
| Esquema 29. Ruta de fragmentación propuesta para la N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,4-ij] quinolin-1-il) acetamida. | 96 |
| Esquema 30. Generación del catión radical ABTS <sup>+</sup> .   | 99 |

## LISTA DE ABREVIATURAS

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <b>AB:</b>                 | Ácido de Brönsted.   |
| <b>AL:</b>                 | Ácido de Lewis.  |
| <b>BINOL:</b>              | 1,1'-Bi-2-naftol.  |
| <b><sup>13</sup>C RMN:</b> | Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13.                |
| <b>CCF:</b>                | Cromatografía en capa fina                                 |
| <b>CDCl<sub>3</sub>:</b>   | Cloroformo deuterado.                                      |
| <b>CG-EM:</b>              | Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas. |
| <b>d:</b>                  | Doblete.   |
| <b>DA:</b>                 | Diels-Alder.   |
| <b>DCVJ:</b>               | 2-Dicianovinil-julolidina.                                 |
| <b>dd:</b>                 | Doblete doblete.   |
| <b>ddd:</b>                | Doble doblete doblete.                                     |
| <b>DIE:</b>                | Demanda inversa de electrones.                             |
| <b>dqd:</b>                | Doblete quartete doblete.                                  |
| <b>FCVJ:</b>               | 2-Carboxi-2-cianovinil-julolidina.                         |
| <b>GAE:</b>                | Grupo atractor de electrones.                              |
| <b>GDE:</b>                | Grupo donador de electrones.                               |
| <b>Hz:</b>                 | Hertz.   |
| <b><sup>1</sup>H RMN:</b>  | Resonancia Magnética Nuclear de protón.                    |
| <b>m:</b>                  | Multiplete.  |
| <b>m/z:</b>                | Relación masa carga.                                       |
| <b>P.f.:</b>               | Punto de fusión.   |
| <b>PMA:</b>                | Ácido fosfomolibdico.                                      |
| <b>ppm:</b>                | partes por millón.   |
| <b>R<sub>f</sub>:</b>      | Factor de retención.                                       |

|             |                         |
|-------------|-------------------------|
| <b>s:</b>   | Singulete.              |
| <b>TFA:</b> | Ácido trifluoroacético. |
| <b>THQ:</b> | Tetrahydroquinolina.    |
| <b>TMS:</b> | Tetrametilsilano.       |
| <b>δ:</b>   | Desplazamiento químico. |

## RESUMEN

**TITULO:** SINTÉSIS DIASTEREOSELECTIVA DE NUEVAS N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE TIPO DOMINÓ Y SU POTENCIAL USO EN LA SINTÉSIS DE ALCALOIDES JULOLIDÍNICOS<sup>†</sup>

**Autor:** Ortiz Areniz. Cesar Julián.<sup>††</sup>

**Palabras claves:** Reacción imino Diels-Alder, tetrahydroquinolinas, julolidinas, ciclación intramolecular

### Contenido.

Los alcaloides (tetrahydro)quinolínicos continúan siendo objeto de estudios sintéticos, teóricos y biomédicos. El diseño molecular de este farmacóforo se ha visto precedido por diversas rutas en síntesis orgánica, donde la cicloadición [4+2], imino Diels-Alder (iDA) y su versión novedosa iDA tipo dominó presentan mayor acogida debido a su robustez y versatilidad. De igual forma la los deseos de implementar parámetros acordes con los principios de la química verde, ubican este protocolo en una posición favorable. Por otra parte el uso de estos análogos (tetrahydro)quinolínicos como intermediarios en la síntesis de heterociclos más complejos, les da una mayor importancia a la síntesis de este tipo de compuestos.

Por tal razón en el presente trabajo se llevo a cabo un estudio tratando de encontrar las mejores condiciones de reacción que permitieran la síntesis diastereoselectiva de una nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas vía reacción imino Diels-Alder tipo dominó. Productos cuya estructura se elucidó por métodos instrumentales como espectroscopia infrarroja, cromatografía de fases acoplada a espectrometría de masa y resonancia magnética nuclear. La evaluación de la actividad antioxidante de los compuestos obtenidos reveló que su capacidad captadora de radicales libres era semejante a la presentada por las sustancias de referencia: vitamina E, BHA y BHT.

Por último, se demostró el potencial sintético de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos, como intermediarios, en la síntesis eficiente de nuevos análogos julolidínicos.

---

<sup>†</sup> Trabajo de grado

<sup>††</sup> Facultad de Ciencias, Escuela de Química. *Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.*

## SUMMARY

**TITLE: DIASTEREOSELECTIVE SYNTHESIS OF NEW N-(2-METHYL-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLIN-4-YL) ACETAMIDES THROUGH THE MULTICOMPONENT DOMINO IMINO DIELS-ALDER REACTION AND THEIR POTENTIAL USE IN THE SYNTHESIS OF JULOLIDINE ALKALOIDS<sup>†</sup>**

**Author:** Ortiz Areniz. Cesar Julián.<sup>††</sup>

**Keywords:** Imino Diels-Alder reaction, tetrahydroquinolines, julolidines, intramolecular cyclization

### Content.

The (tetrahydro)quinolinics alkaloids are still being object of many synthetic, theoretical and biomedical studies. The molecular design of this pharmacophore have been preceded for various routes in organic synthesis, where the [4+2] imino Diels-Alder cycloaddition (iDA) and its new version: the domino type iDA reaction, are the relevant methodologies due to their versatility and robustness. In the same order, the desires to implement all the parameters based on the principles of the green chemistry put this protocol in a favorable position. By the other side, the use of these (tetrahydro)quinolinics analogues as a intermediates in the synthesis of complex heterocyclic systems, give them a high importance in the preparation of these kind of compounds.

For this reason in the present work, a study trying to find the best Reaction conditions that allow the diastereoselective synthesis of new N-(2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl) acetamides through the domino/imino Diels-Alder reaction was carried out. The structure of the products was elucidated by instrumental methods like infrared spectroscopy, gas chromatography-mass spectrometry and nuclear magnetic resonance. The evaluation of the antioxidant activity of the obtained compounds revealed that their free radical trap capacity was similar to the one presented by the references substances: Vitamin E, BHA and BHT

Finally, the synthetic potential of the new (tetrahydro)quinolinics derivatives was demonstrated, as a intermediates, in the efficient synthesis of new julolidinics analogues.

---

<sup>†</sup> Work of Grade

<sup>††</sup> Faculty of Sciences, School of Chemistry. *Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D., DSc.*

## INTRODUCCIÓN

Desde los inicios de la civilización el hombre ha propuesto la naturaleza como solución a las diferentes patologías que enfrenta. Es así como a través de la etnobotánica ha logrado suplir necesidades biomédicas, ampliando la expectativa de vida del ser humano. De los diversos extractos empleados en medicina popular, se han aislado e identificado gran variedad de compuestos naturales. Una de las familias más conocidas de dichos principios activos son los alcaloides. Éstos se exhiben en la naturaleza con una amplia variedad estructural, destacando en la mayoría de los casos moléculas con un nitrógeno endocíclico, proporcionado por rutas metabólicas secundarias y paralelas a las de algunos aminoácidos. Los alcaloides como metabolitos secundarios, juegan un rol de importancia en la protección de la especie y en su proceso de reproducción. Dos ejemplos bien conocidos de estas sustancias son la morfina, aislada en 1815 de la flor *Papaver somniferum*, y la quinina, alcaloide quinolínic, aislado en 1820 del árbol de *Quina*. Se sabe que estos compuestos y sus análogos muestran una excelente actividad actuando como antipalúdicos, antiprotozoarios, antiinflamatorios, antialérgicos, antimicrobianos, antivirales, entre otras.

El continuo desarrollo de análogos de estos alcaloides involucra gran diversidad de metodologías en síntesis orgánica. Sin embargo, los principales obstáculos en la obtención de estos compuestos, recae en el difícil aislamiento de su fuente natural, bajos rendimientos, generación de subproductos, entre otros. Además cabe mencionar la dificultad para incluir dentro del producto final el heteroátomo de nitrógeno y la cantidad de pasos necesarios para conseguir la molécula objetivo. En este sentido, diversas líneas científicas como la biología, la química orgánica, la química medicinal, la bioquímica, entre otras, se han dirigido hacia la

búsqueda de nuevos productos naturales y sintéticos de interés. El LQOBio rinde sus esfuerzos en el diseño de moléculas bioactivas, a través de la (hemí) síntesis, teniendo como modelo a seguir, la naturaleza y los agentes farmacofóricos conocidos. En este estudio se desea incluir motivos estructurales como la tetrahydroquinolina y la julolidina, buscando nuevas moléculas con características fármaco-biológicas sobresalientes.

Es así como la bondad de la reacción de Diels-Alder (DA) en su versión imino DA multicomponente y ciclaciones intramoleculares, fueron consideradas herramientas eficaces que permitieron la consecución de nuestras tetrahydroquinolinas y julolidinas. La versatilidad que ofrecen estas vías de síntesis (la reacción imino DA y la ciclación intramolecular), se hace evidente en la generación de compuestos con una amplia diversidad estructural, a partir de sustratos económicos y fácilmente asequibles, entre los que se destacan las anilinas, (het)arilaldehídos y alquenos activados (enamidas cíclicas y acíclicas/éter vinílico).

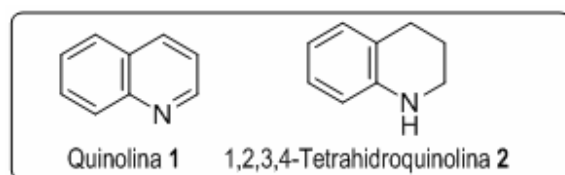
De igual forma, sin perder de vista el compromiso social de nuestros estudios, se implementaron caminos “verdes” en la química orgánica, aplicando los principios de la química sostenible para lograr la característica de inocuidad de los solventes y productos empleados, ampliando la quimioteca de compuestos con carácter fármaco-biológico de interés.

## 1. ESTADO DEL ARTE

### 1.1. QUINOLINAS Y 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS

La naturaleza nos provee de moléculas con arquitectura estructural fascinante. Un amplio grupo de dichos metabolitos secundarios son aquellas especies químicas que incluyen el átomo de nitrógeno en su topología carbonada. Diversidad de ordenamientos atómicos son observados, pero sin lugar a duda, los alcaloides sobresalen como productos naturales con propiedades bioquímicas especiales. Unos de los más importantes, son los alcaloides heterocíclicos, particularmente la quinolina y su derivado reducido la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina (THQ) (figura 1). Estas moléculas se mantienen actualmente como objeto de estudio debido a su amplio espectro de aplicación biológica.<sup>1</sup>

Figura 1. La quinolina y su análogo reducido la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

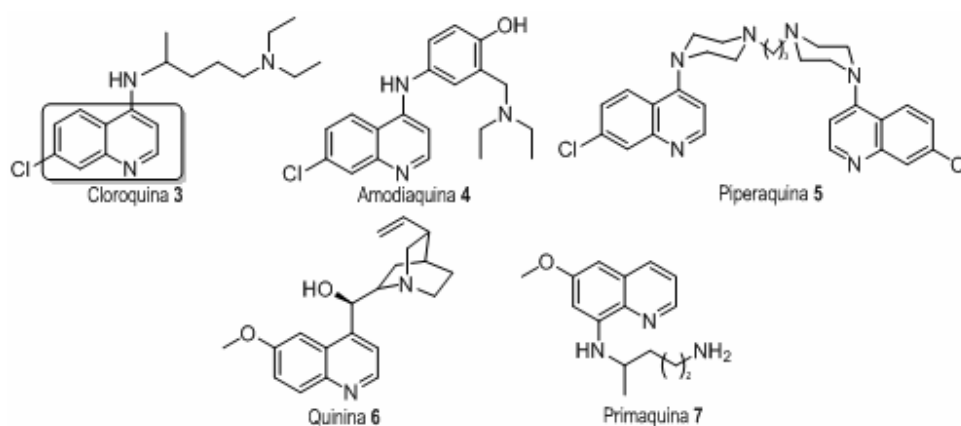


La importancia de estos heterociclos y su gran variedad de derivados se encuentra ligada a su gran aplicación en química y medicina. Las quinolinas, por ejemplo han sido utilizadas históricamente contra el parásito del género *Plasmodium* causante de la malaria, conociendo que esta enfermedad afecta alrededor de 250 millones

<sup>1</sup> Kouznetsov, V. V. and Gómez-Barrio, A. "Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation". *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3091-3113.

de personas en todo el mundo. A lo largo del siglo 20 el análogo estructural más importante de este grupo, la cloroquina (**3**), fue utilizada como fármaco para la erradicación de esta enfermedad. Sin embargo, con el paso del tiempo se empezaron a observar cepas resistentes al fármaco, por lo que se desarrollaron nuevos análogos estructurales como la quinina (**6**), amodiaquina (**4**), piperquina (**5**), primaquina (**7**), entre otros<sup>2</sup> (figura 2). Actualmente algunos de estos fármacos siguen siendo utilizados y existe el reto actual de la química orgánica por desarrollar nuevos análogos que presenten una mejor actividad.

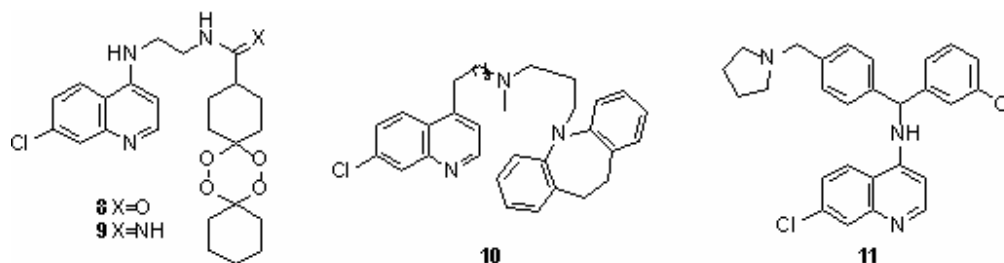
**Figura 2. Análogos quinolínicos usados como fármacos contra la malaria.**



Con base a esto, estudios recientes muestran a los híbridos moleculares (combinación de dos grupos farmacofóricos de los fármacos) como una alternativa viable, que permite afrontar el problema creado a la resistencia de los fármacos actuales. Un ejemplo de estos híbridos son las 4-aminoquinolinas (**8-11**) (figura 3), las cuales presentan una mayor actividad contra el parásito *Plasmodium falciparum* y mejor solubilidad en agua, principal problema de las moléculas altamente activas contra el parásito.<sup>2</sup>

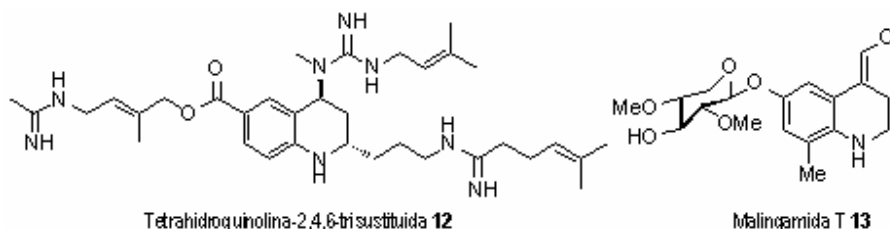
<sup>2</sup> Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. and Jain, R. "Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials". *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3245-3264.

Figura 3. Híbridos moleculares de 4-aminoquinolinas.



De igual manera las THQ muestran una alta actividad biológica y medicinal. Es así como se han podido aislar derivados como la tetrahydroquinolina-2,4,6 trisustituida (**12**), obtenida de la especie *Matinella iquitosensis* y la malingamida T (**13**), extraída e identificada de la especie *Lyngba majuscula*.<sup>3</sup> Estos compuestos han demostrado poseer propiedades potentes, resaltando su actividad como antagonista de receptores  $\alpha$ -adrenérgicos, histaminérgicos y muscarínicos<sup>4</sup> (figura 4).

Figura 4. Compuestos tetrahydroquinolínicos de origen natural.



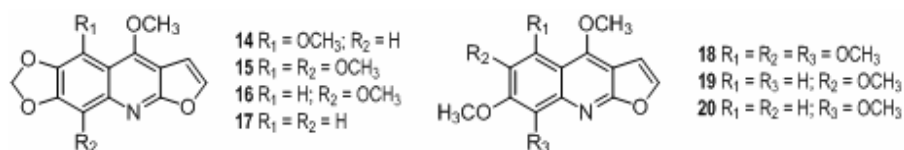
Cabe destacar que la mayoría de compuestos quinolínicos y tetrahydroquinolínicos, en muchas ocasiones se encuentran como metabolitos secundarios de las plantas pertenecientes a la familia *Rutaceae*.<sup>3</sup> Un ejemplo específico son los alcaloides quinolínicos (**14-20**), aislados de la planta *Vepris*

<sup>3</sup> (a) Michael, J. "Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids". *Nat. Prop. Rep.* 2004, 21, 650-668. (b) M. Lisa.; and Gerwick, W. "Diverse Secondary Metabolites from a Puerto Rican Collection of *Lyngbya Majuscula*". *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 217-22.

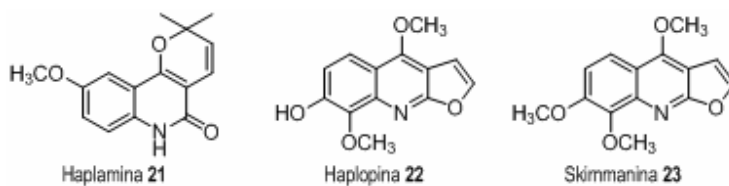
<sup>4</sup> Katritzky, A. L.; Rachwal, S. and Rachwal, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *Tetrahedron.* 1996, 52, 15031-15070.

*punctata* (figura 5), los cuales mostraron una gran actividad citotóxica presentando un IC<sub>50</sub> de 25.5 mg/mL contra la línea celular A2780, pertenecientes a células estabilizadas causantes del cáncer de ovario.<sup>5</sup> Además se lograron aislar 14 nuevos alcaloides quinolínicos de la planta *Haplophyllum A Juss*,<sup>6</sup> donde se destacan los compuestos haplamina (**21**), haplopina (**22**) y skimmanina (**23**), que demostraron alta actividad citotóxica contra la línea celular *HeLa* causante del cáncer cervical (figura 6). Estas moléculas mostraron un IC<sub>50</sub> de 36.50, 29.37 y 11.55 µM, respectivamente.<sup>6</sup> Aunque estos compuestos son menos eficaces que el agente citotóxico de referencia, pueden ser utilizados como compuestos modelos para el desarrollo de análogos que permitan mejorar estos niveles de citotoxicidad.

**Figura 5. Alcaloides quinolínicos aislados de la *Vepris punctata*.**



**Figura 6. Principales alcaloides aislados de la *Haplophyllum A Juss*.**



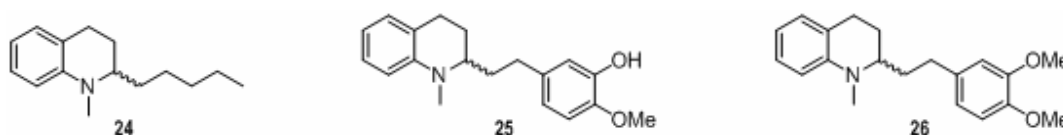
También se lograron aislar nuevos alcaloides tetrahydroquinolínicos (**24-26**) a partir de la especie *Galipea officinalis*. Estas moléculas resultaron ser eficaces contra

<sup>5</sup> Chaturvedula, V.; Schilling, J.; Miller, J. Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. and Kingston, D. "New Cytotoxic Alkaloids from the Wood of *Vepris punctata* from the Madagascar Rainforest". *J. Nat. Prod.* 2003, 66, 532-534.

<sup>6</sup> Jansen, O.; Akhmedjanova, V.; Angenot, L.; Balansard, G.; Chariot, A.; Ollivier, E.; Tits, M. and Frédérich, M. "Screening of 14 alkaloids isolated from *Haplophyllum A. Juss.* for their cytotoxic properties". *J. Ethnopharm.* 2006, 241-245.

parálisis, dispepsias y diarrea crónica<sup>7</sup> (figura 7). De igual modo y mostrando la diversidad de especies en las que podemos encontrar los derivados quinolínicos, Eisner y col. lograron aislar la quinolina e isoquinolina del insecto *Oreophoetes peruana*, el cual generaba la quinolina (**1**) e isoquinolina (**27**) como sistema de defensa contra sus depredadores<sup>8</sup> (figura 8).

**Figura 7. Alcaloides tetrahydroquinolínicos aislados de la especie *Galipea*.**



**Figura 8. Alcaloides quinolínicos aislados del insecto la *Oreophoetes peruana*.**



Debido a este desempeño biológico por parte de estos sistemas heterocíclicos, investigaciones actuales buscan desarrollar nuevos análogos de esta clase de compuestos, con el fin de mejorar sus propiedades biológicas y a su vez disminuir posibles efectos tóxicos que presenten estos análogos. Un ejemplo sobresaliente es el estudio realizado por Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, quienes desarrollaron un análogo quinolínico conocido como diarilquinolina TMC207 (**28**) (figura 9), el cual en la actualidad se encuentra en

<sup>7</sup> Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I. and Moulis, C. "Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*". *Phytochemistry*, 1999, 51, 1167-1169.

<sup>8</sup> Eisner, T.; Morgan, R.; Attygalle, A.; Scott, R.; Herath, K. and Meinwald, J. "Defensive production of quinoline by a phasmid insect (*Oreophoetes peruana*)". *J. Exp. Biol.* 1997, 200, 2493-2500.

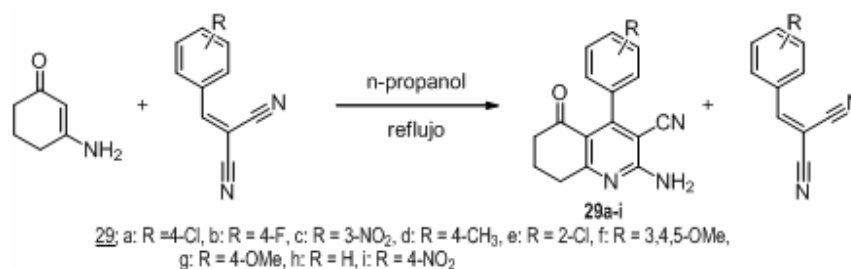
ensayos clínicos fase II contra la *Mycobacterium tuberculosis* resistente a fármacos.<sup>9</sup>

Figura 9. Quinolona TMC 207 activa contra *Mycobacterium tuberculosis*.



Otras investigaciones como la desarrollada por Gholap y col. mostró una vez más la versatilidad de las THQ como compuestos biológicamente activos.<sup>10</sup> En este caso en particular se preparó una serie de nuevas 2-amino-5-oxa-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolinas (**29a-i**) (esquema 1), las cuales exhibieron propiedades antifúngicas contra los hongos *Candida albicans*, *Fusarium oxysporum* y *Mucor saprophyte*. Se encontraron valores de IC<sub>50</sub> entre 40-100 µg/mL, valores similares al compuesto de referencia, la ciclohexamida.

Esquema 1. Obtención de nuevas 2-amino-5-oxa-4-fenil-5,6,7,8-tetrahidroquinolinas.

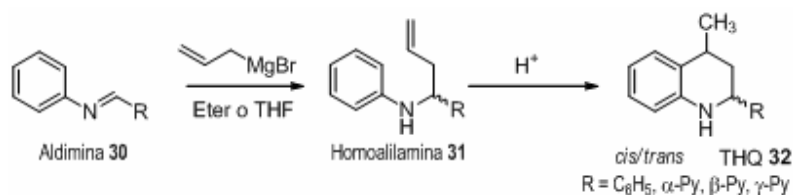


<sup>9</sup> Souza, M.; Pais, K.; Kaiser, C.; Peralta, M.; Ferreira, M. and Lourenço, M. "Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives". *Bioorg. & Med. Chem.* 2009, 17, 1474–1480.

<sup>10</sup> Gholap, A.; Toti, K.; Shirazi, F.; Kumari, R.; Bhat, K.; Deshpande, M. and Srinivasana, V. "Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues". *Bioorg. & Med. Chem.* 2007, 6705-6715.

Por otra parte el inmediato deseo por construir los sistemas (tetrahydro)quinolínicos debido a sus bondades terapéuticas, llevó a los químicos orgánicos a emplear diversas metodologías en la creación de nuevos heterociclos. Se destaca la reacción diseñada por Kouznetsov y col.<sup>11</sup> (esquema 2), donde se aprovecha las bondades sintéticas de las aldiminas (**30**) y homoalilaminas (**31**) para la obtención de nuevos análogos (tetrahydro)quinolínicos (**32**). Actualmente en el LQOBio se desarrollan reacciones de cicloadición [3+2] y [4+2], tipo Diels-Alder para la construcción de sistemas heterocíclicos de seis miembros. Esto teniendo presente las herramientas disponibles en las cuales se puede inferir en la mejora de los medios de reacción.<sup>12,13</sup>

**Esquema 2. Obtención de THQ empleando homoalilaminas.**



De igual forma, otros estudios se enfocan a la obtención de THQ (**35**) vía reacción imino DA (reacción de Povarov), mediante el uso de las N-ariliminas (**33**) y la N-vinilpirrolidona (**34**), catalizada por amonio nitrato de cerio (IV) (CAN) en acetonitrilo a temperatura ambiente<sup>14</sup> (esquema 3). La acción de este sistema catalítico ha sido estudiada dentro de un sistema redox.

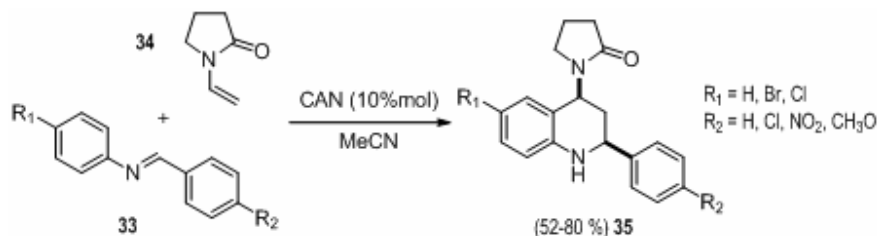
<sup>11</sup> Kouznetsov, V.; Aliev, E. and Prostavkov, S. "Synthesis of 2-alkyl(aryl, hetaryl)-4-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines". *Chem. Het. Comp.* 1994, 30, 73-78.

<sup>12</sup> Kouznetsov, V.; Méndez, L.; Sortino, M.; Vásquez, Y.; Gupta, M.; Freile, M.; Enriz, R. and Zacchino S. "Antifungal and cytotoxic activities of some N-substituted aniline derivatives bearing a hetaryl fragment". *Bioorg. Med. Chem.* 2008, 16, 794-809.

<sup>13</sup> Kouznetsov, V.; Merchan, D. and Romero, A. "PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole". *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3097-3100.

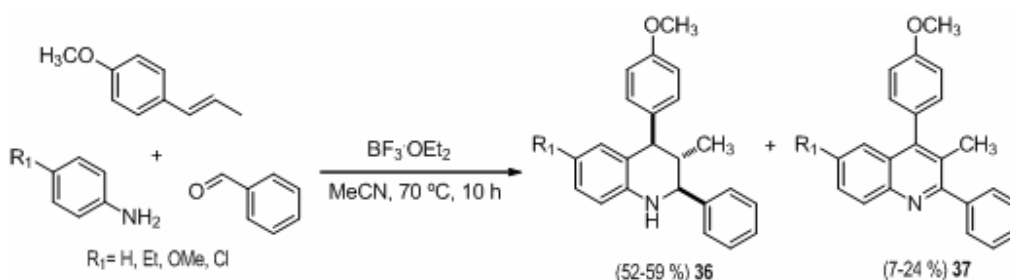
<sup>14</sup> Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z. and Yu, W. "A CAN-initiated aza Diels-Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 3545-3547.

### Esquema 3. Obtención de THQ mediadas por CAN.



La obtención de THQ (36) y la quinolina (37) vía reacción imino DA multicomponente se ha llevado a cabo mediante el uso de anilinas, aldehídos y algunos alquenos poco convencionales como el anetol; su catálisis se llevó a cabo empleando BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> en MeCN<sup>15</sup> (esquema 4).

### Esquema 4. Obtención de THQ a través de la reacción imino DA multicomponente.



Algunos modelos mostraron una alta actividad de inhibición en la replicación del VIH, ya que se cree que estas moléculas inhiben la proteína (SP-1) fuertemente ligada con este proceso.<sup>16</sup> Según todas las expresiones naturales relacionadas con la actividad de las THQ y los modelos sintéticos obtenidos por diversos métodos que han presentado actividad biomédica, se continúan usando e

<sup>15</sup> Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R. and Stashenko, E. E. "Three-component imino Diels–Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 8855-8860.

<sup>16</sup> Bedoya, L. M.; Abad, M. J.; Calonge, E.; Saavedra, L. A.; Gutierrez, M.; Kouznetsov, V. V.; Alcami, J. and Bermejo, P. "Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF- $\kappa$ B and SP1 inhibition". *Antiviral. Res.* 2010, 87, 338-344.

implementando reacciones novedosas y clásicas para el diseño de heterociclos alcaloidales. Es así como hoy en día existen rutas sintéticas desde las más elaboradas a través de múltiples pasos hasta síntesis *one-pot* y reacciones tipo dominó que permiten el fácil acceso a estos sistemas.

## 1.2. LA REACCIÓN DE DIELS-ALDER

Desde el descubrimiento de la reacción de DA emerge un sin fin de publicaciones que demuestran su utilidad. La versatilidad de esta cicloadición constata su importancia en el acceso a arquitecturas moleculares interesantes; moléculas con aplicaciones farmacológicas, en alimentos, en nuevos materiales han sido obtenidas. Esta reacción permite la formación de dos nuevos enlaces  $\sigma$  a expensas de seis electrones  $\pi$  (esquema 5). La reacción DA procede de forma sencilla y dependiendo la naturaleza de los precursores (dieno y dienófilo), se pueden obtener diferentes clases de (hetero)ciclos de seis miembros, los cuales pueden contener átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno o azufre.<sup>17</sup>

Esquema 5. Tipos de cicloadición [4+2].



Las reacciones de cicloadición son controladas por la simetría de los orbitales de frontera. En éstas intervienen el orbital molecular ocupado de mayor energía

<sup>17</sup> Carey, F. and Sundberg, R. "Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis". Kluwer, Academic/Plenum Publishers. 2001, Chapter 6, pp 331-359.

(HOMO) y el orbital molecular desocupado de menor energía (LUMO). Según sus interacciones, la reacción de DA puede clasificarse en tres tipos: normal HOMO<sub>dieno</sub> controlada, neutra y la demanda inversa de electrones (DIE) o LUMO<sub>dieno</sub> controlada. De estas se destaca la reacción DIE conocida como reacción de Povarov o reacción imino DA, que ofrece cicloaductos con un alto regio- y estereocontrol. Esto debido básicamente al uso de sistemas heteroaromáticos, en los que se destaca un 2-azadieno electrónicamente deficiente y un alqueno (dienófilo) activado (rico electrónicamente), superando estas limitaciones que restringían el uso de la cicloadición [4+2].<sup>18,19</sup>

En la actualidad se proponen tres posibles mecanismos para la reacción de DA, (esquema 6). El mecanismo (a) indica un solo paso y no existen intermediarios pero existe un estado de transición hexacíclico (ET). Por otra parte el mecanismo (b) considera que uno de los extremos del dieno se une al dienófilo para dar lugar a un di-radical (I) que luego en un segundo paso conlleva a la formación de un enlace sencillo y así al sistema hexacíclico; por último, el mecanismo (c) que es similar al mecanismo (b) donde el enlace inicial y el siguiente se forman por el movimiento de electrones, con un intermediario iónico (I, zwitter-ion). Sin embargo, gran mayoría de estudios proponen que la reacción ocurre por el mecanismo (a).

20

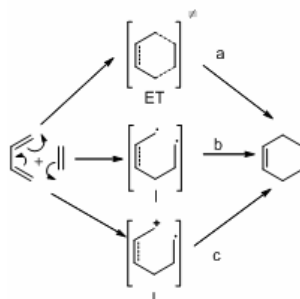
---

<sup>18</sup> Bounora, P.; Olsen, J. C. and Oh, T. "Recent developments in imino Diels-Alder reactions". *Tetrahedron*. 2001, 57, 6099-6138.

<sup>19</sup> Kouznetsov, V. "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids". *Tetrahedron*. 2009, 65, 2721-2750.

<sup>20</sup> March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure*. John Wiley & Sons, 6<sup>a</sup> Ed. New York 2007, 1194-1205.

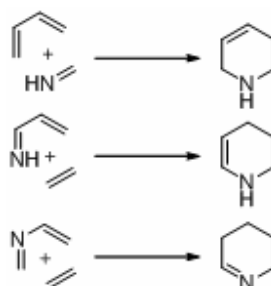
Esquema 6. Posibles mecanismos para la reacción de Diels-Alder.



### 1.3. REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER

La reacción de imino DA es un subgrupo de las cicloadiciones aza DA. Estas herramientas sintéticas hetero Diels-Alder involucran átomos diferentes a carbono dentro del cicloaducto, en este caso específico, un átomo de nitrógeno. En general, existen tres variantes básicas de la reacción imino DA: en la primera en la cual la imina es utilizada como dienófilo, mientras que las otras dos las iminas son utilizadas como dieno con estructuras 1-azadieno o 2-azadieno<sup>17</sup> (esquema 7).

Esquema 7. Iminas, sustratos importantes en la reacción imino DA.



El desarrollo de la reacción imino DA comenzó con los estudios realizados por Povarov 1967,<sup>21</sup> con los cuales fue posible demostrar que las N-ariliminas pueden jugar el papel de componentes azadiénicos como elementos electrodeficientes en la reacción de DIE para la obtención de THQ. La diversidad estructural de los compuestos obtenidos a través de la reacción de Povarov es fundamentada igualmente por la amplia gama de dienos y dienófilos, principal ventaja que ofrece la reacción imino DA en la síntesis de THQ. Éstos permiten la funcionalización del esqueleto heterocíclico en todas las posiciones del anillo (tetrahydro)quinolínico. Según el análisis retrosintético sencillo, la tetrahydroquinolina (**38**) se sintetiza a través de un dieno (aldimina) (**39**) y un dienófilo (**40**) (esquema 8). Este permite la funcionalización del anillo en las posiciones C-3 y C-4, según la regioselectividad hacia la consecución del cicloaducto de seis miembros. Por otro lado, la aldimina (**39**) es pre-formada a partir de precursores simples como aminas (**41**) y aldehídos (**42**) comercialmente disponibles, con gran variedad de sustituyentes con carácter tanto donador de electrones (GDE) como atractor de electrones (GAE). De este modo, es permisible la funcionalización en las posiciones, C-2, C-5, C-6, C-7 y C-8 de la THQ. De igual forma, el amplio desarrollo de esta herramienta se basa en la gran disponibilidad de precursores, y sus alcances dentro de las metodologías “one-pot”, lo cual ha permitido un desarrollo constante de nuevas moléculas donde el anillo quinolínico y tetrahydroquinolínico hacen parte de su estructura. Estas posibilidades ofrecen más opciones en la generación de una diversidad de análogos (tetrahydro)quinolínicos que permitirán en estudios paralelos de bioensayos aumentar las posibilidades de hallar un compuesto líder o compuesto cabeza de serie para el desarrollo de sistemas activos biológicamente. Es así como surgen moléculas que se destacan por presentar acción antifúngica, actividad contra diferentes líneas celulares causantes del cáncer y contra algunas enfermedades como el Alzheimer y leishmaniasis.

---

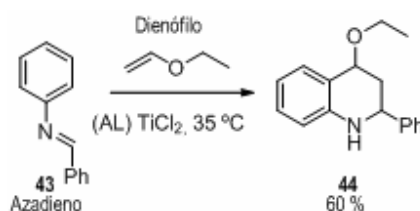
<sup>21</sup> L. S. Povarov.; “ $\alpha$   $\beta$ -Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis”. *Russ. Chem. Rev.* 1967, 36, 656-665.

Esquema 8. Análisis retrosintético de las THQ.



En adición a sus bondades en la diversificación del anillo, esta ruta de síntesis resultó ser catalizada por la adición de ácidos de Lewis (AL) o Brønsted (AB)<sup>16</sup> (esquema 9). Según se plantea en estudios teóricos y experimentales, la interacción entre el nitrógeno y el catalizador, aumenta la electrodeficiencia del dieno. De esta forma los niveles energéticos entre los orbitales frontera HOMO-LUMO permiten un solapamiento efectivo.<sup>22</sup>

Esquema 9. Obtención de THQ mediante la reacción imino Diels-Alder.



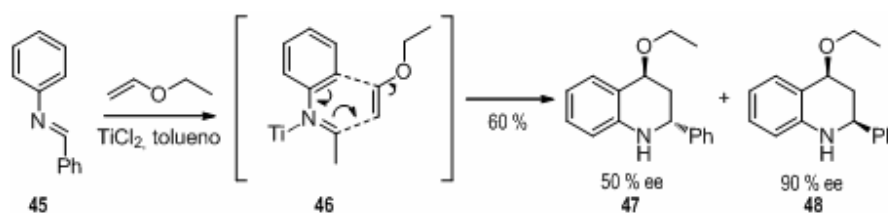
### 1.3.1. Ácidos de Lewis como catalizadores en la síntesis de las THQ

Los ácidos de Lewis (AL) han sido ampliamente empleados en la síntesis de THQ y los primeros reportes muestran al profesor Povarov como pionero en utilizar AL como catalizadores de esta reacción.<sup>21</sup> Estudios recientes demuestran que los AL permiten aumentar la electrodeficiencia del dieno (**45**) al coordinar con el nitrógeno

<sup>22</sup> Yates, P. and Eaton, P. "Acceleration of the Diels-Alder reaction by aluminum Chloride". *J. Am. Chem. Soc.* 1960, 82, 4436-4437.

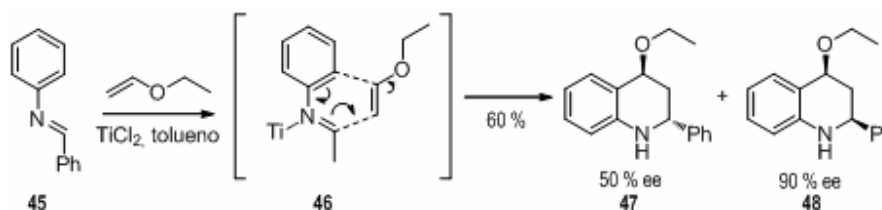
azometínico, incrementando así sus propiedades electrofílicas<sup>23</sup> (esquema 10). Por tanto, este modo de interacción del AL con la imina disminuye la barrera energética entre los orbitales HOMO-LUMO permitiendo un solapamiento más efectivo entre las dos especies, dieno y dienófilo.

**Esquema 10. Coordinación del AL con el azadieno.**



Significativa variedad de AL han sido empleados para esta reacción. Algunos ejemplos como el desarrollado por el LQOBio muestran el uso del dieterato de trifluoruro de boro (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>), bajo condiciones “verdes” de reacción. En su estudio Kouznetsov y col. lograron la síntesis de nuevos derivados THQ, partiendo de anilinas, benzaldehídos comerciales y dienófilos presentes en la naturaleza como es el caso del anetol (**49**) y el isoeugenol (**50**)<sup>13</sup> (esquema 11).

**Esquema 11. Síntesis de nuevos derivados THQ catalizado por BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>.**

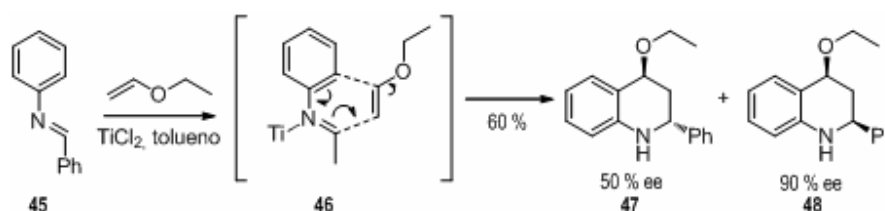


Por otra parte, Srinivasa y col. lograron la síntesis diastereoselectiva de THQ funcionalizadas con el fragmento de la pirrolidona y aldiminas (**51-53**), derivadas de diferentes anilinas y benzaldehídos. En este caso en particular se emplearon

<sup>23</sup> Sundararajan, G.; Prabaragan, N. and Varghese, B. “First asymmetric synthesis of quinoline derivatives by inverse demand (IED) Diels-Alder reaction using Ti(IV) complex”. *Org. Lett.* 2001, 3, 1973-1976.

sales de antimonio como el sulfato de antimonio (III)<sup>24</sup>, agente catalítico al 15 % en mol. Esta metodología permitió la obtención mayoritaria del producto *cis* (**54**), la cual ocurre a temperatura ambiente (esquema 12).

Esquema 12. Síntesis diastereoselectiva de THQ (**54**).



Por otra parte, algunos autores reportan la síntesis de las THQ a través del uso de CAN como catalizador de la reacción.<sup>12,25,26</sup> Sin embargo, el uso de esta sal de cerio, aunque ofrece muy buenos rendimientos, tiene grandes desventajas como su alta toxicidad, difícil manipulación y descomposición en presencia de agua. Estas razones han llevado a utilizar diferentes ácidos como el  $\text{TiCl}_2$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{AlCl}_3$ , entre otros.<sup>15</sup> Además, los costos de estos catalizadores conllevan a implementar nuevos sistemas como catalizadores, incluyendo ácidos de Brønsted y catalizadores soportados, que se destacan por su economía, disponibilidad y baja toxicidad.

### 1.3.2. Ácidos de Brønsted, catalizadores “verdes” en la síntesis de las THQ

El desarrollo continuo de novedosos sistemas y medios catalíticos inclinan el interés de los químicos orgánicos hacia el empleo de parámetros que no atenten

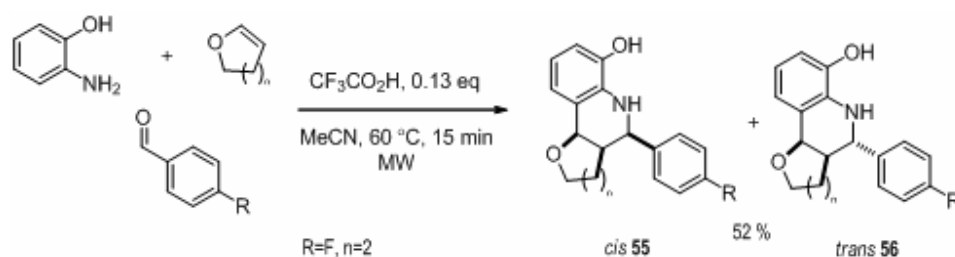
<sup>24</sup> Srinivasa, A.; Mahadevan, K. and Hulilak, V. “Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of 2-Aryl-4-(2'-oxopyrrolidinyl-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolines catalyzed by Antimony(III) Sulfate”. *Monatsh Chem.* 2008, 139, 255-259.

<sup>25</sup> Sridharan, V.; Avendaño, C. and Menéndez, C. “CAN-catalyzed three-component reaction between anilines and alkyl vinyl ethers: stereoselective synthesis of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization”. *Tetrahedron Lett.* 2007, 63, 673-681.

<sup>26</sup> Sridharan, V.; Avendaño, C. and Menéndez, C. “Convenient, two-step synthesis of 2-styrylquinolines: an application of the CAN-catalyzed vinylogous type-II Povarov reaction”. *Tetrahedron.* 2010, 66, 913-917.

contra el medio ambiente y el ser humano. En este sentido los ácidos de Brønsted surgen como una alternativa viable para la síntesis de las THQ<sup>27</sup> bajo condiciones ambientalmente amigables. Algunos reportes como el desarrollado por Xing y col., demuestra la aplicación de ácido trifluoroacético (TFA, CF<sub>3</sub>COOH) como agente catalítico en la reacción de imino-DA. Sin embargo, una de las principales ventajas de esta metodología es la formación de diasterómeros *cis* (**55**) y *trans* (**56**) con una relación 16:84 (esquema 13).

**Esquema 13. Utilización de ácidos de Brønsted en la síntesis de las THQ.**



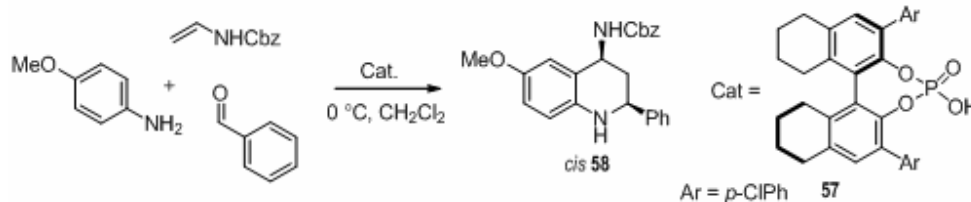
Otros estudios en los que se usan ácidos de Brønsted como agentes catalíticos reportan la obtención de nuevas furano-tetrahydroquinolinas en presencia ácido fosfomolibdico (PMA, H<sub>3</sub>[P(Mo<sub>3</sub>O<sub>10</sub>)<sub>4</sub>] $\cdot$ xH<sub>2</sub>O). Sin embargo, se observaba nuevamente la presencia de isómeros *cis* y *trans*.<sup>28</sup> Por otro lado, infiriendo en la enantioselectividad de la reacción imino DA multicomponente, fueron empleados sistemas catalíticos derivados del BINOL hacia la síntesis asimétrica de tetrahydroquinolinas 4-acetamido sustituidas. En este estudio se llevó a cabo inicialmente la síntesis de diversos catalizadores, los cuales fueron evaluados con

<sup>27</sup> Xing, X.; Wu, J. and Dai, W. "Acid-mediated three-component aza-Diels–Alder reactions of 2-aminophenols under controlled microwave heating for synthesis of highly functionalized tetrahydroquinolines. Part 9: Chemistry of aminophenols". *Tetrahedron*. 2006, 62, 11200-11206.

<sup>28</sup> Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Rao, S.; Vashishta, G. and Yadav, J. "Phosphomolybdic acid-catalyzed efficient one pot three-component aza-Diels–Alder reactions under solvent-free conditions: a facile synthesis of trans-fused pyrano- and furanotetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* 2006, 47, 4409-4413.

el fin obtener THQ de forma más selectiva. Liu y col.<sup>29</sup> sintetizaron ácidos de Brønsted quirales derivados fosfatados del BINOL (**57**) que fueron implementados como catalizadores en la síntesis de *cis* THQ (**58**) obteniendo rendimientos entre el 57-87 % y excesos enantioméricos del 99 % (esquema 14).

**Esquema 14. Síntesis de THQ empleando catalizadores derivados fosfatados del BINOL.**



A pesar que la literatura química sobre los agentes promotores de la reacción de Povarov es muy amplia, se continúan las investigaciones sobre sistemas catalíticos que converjan hacia la disponibilidad, economía, inocuidad y consumo energético. Es así como la búsqueda de catalizadores que permitan ser reutilizados, ha llevado a anclar ácidos de Brønsted sobre diferentes materiales porosos, dentro de los cuales se encuentra la alúmina, la gel de sílice, carbones, glicoles y celitas. Estos soportes surgen como una alternativa viable para la síntesis catalizada de las THQ. Estudios recientes en esta área destacan los trabajos desarrollados por Talukdar y col.<sup>30</sup> quienes soportaron benzotriazoles sobre glicoles logrando la síntesis de nuevas THQ, y el desarrollado por Kamble y col. quienes soportaron ácido perclórico sobre gel de sílice<sup>31</sup> (esquema 15) logrando la síntesis de nuevas THQ (**59,60**) con rendimientos hasta del 90 % y excesos diastereoméricos del 90 %.

<sup>29</sup> Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P. and Zhu, J. "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 4598-4599.

<sup>30</sup> Talukdar, S.; Chen, R.; Chen, C.; Lo, L. And Fang, J. "Polymer-Supported Benzotriazoles as Catalysts in the Synthesis of Tetrahydroquinolines by Condensation of Aldehydes with Aromatic Amines". *J. Comb. Chem.* 2001, 3, 341-345.

<sup>31</sup> Kamble, V.; Davane, B.; Chavan, S.; Muley, D. and Atkore, S. "Imino Diels-Alder reactions: One-pot synthesis of tetrahydroquinolines". *Chin. Chem. Lett.* 2010, 21, 265-268.

**Esquema 15. Síntesis de THQ a partir de ácidos de Brønsted soportados sobre gel de sílice.**



Por otro lado, en el diseño de nuevas moléculas prototipo con perfil farmacológico, se busca incluir motivos estructurales que potencialicen su acción biológica. Es así como se desea implementar las nuevas THQ como precursores en la obtención de julolidinas, alcaloides interesantes en el diseño bio-orgánico desarrollado en el LQOBio. Por tanto, otros elementos necesarios en nuestro estudio son las diferentes rutas sintéticas para la obtención de esta clase de compuestos.

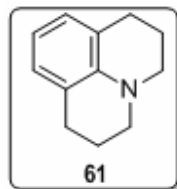
#### 1.4. LAS JULOLIDINAS

Las julolidinas (**61**) (figura 10) son alcaloides que se caracterizan por tener una estructura tricíclica, donde su base estructural es la THQ. Estos compuestos se conocen hace más de un siglo, pero en la última década han surgido como sistemas ideales en estudios de interés médico. Estas moléculas han presentado diversas actividades biológicas, resaltando su uso como sustancias quimioluminiscentes, sustratos cromogénicos en el análisis de reacciones redox, potenciales anti depresores y tranquilizantes,<sup>32</sup> y algunos con actividad antifúngica.<sup>33</sup>

<sup>32</sup> Katrizky, A.; Rachwal, B. and Rachwal, S. "Convenient Synthesis of Julolidines Using Benzotriazole Methodology". *J. Org. Chem.* 1996, 61, 3117-3126.

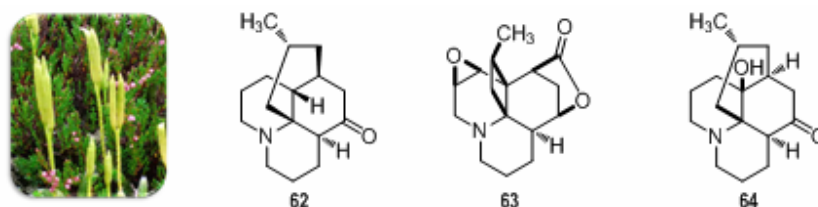
<sup>33</sup> Kouznetsov, V. "Desarrollo de estrategias y tácticas en la síntesis de los alcaloides y sus análogos". *Scientia et Technica.* 2007, 33, 1-4.

Figura 10. Esqueleto general de las julolidinas.



Estos alcaloides son aislados en su mayoría de las plantas del género *Lycopodium*, y en los últimos años se han logrado aislar análogos julolidínicos como la lycopódina (**62**), alcaloide mayoritario del extracto de la planta *Lycopodium clavatum* L.,<sup>34</sup> el cual mostró una actividad anti-inflamatoria significativa de 6.06 µg/mL. Por otra parte, se lograron aislar los alcaloides annotinina (**63**) y licodolina (**64**) de la planta *Lycopodium annotinum*. Estos alcaloides mostraron actividad inhibitoria contra la acetilcolinesterasa (AChE)<sup>35</sup> (Figura 11).

Figura 11. Alcaloides julolidínicos aislados de plantas del genero *Lycopodium*.



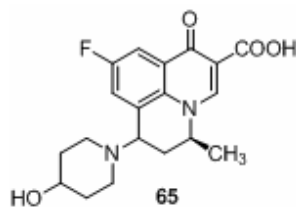
De esta gran familia de compuestos se destaca el (S)-(-)-nadifloxacina<sup>36</sup> (**65**) (figura 12), análogo julolidínico que posee una alta actividad antibacteriana contra bacterias gram-positivas, específicamente la *Propionibacterium acnes*.

<sup>34</sup> Orhan, I.; Küpeli, E.; Şener, B. and Yesilada, E. "Appraisal of anti-inflammatory potential of the clubmoss, *Lycopodium clavatum* L". *J. Ethnopharm.* 2007, 109, 146-150.

<sup>35</sup> Halldorsdottir, E.; Jaroszewski, J. and Olafsdottir, E. "Acetylcholinesterase inhibitory activity of lycopodane-type alkaloids from the Icelandic *Lycopodium annotinum* ssp. Alpestre". *Phytochemistry.* 2010, 71, 149-157.

<sup>36</sup> Morita, S.; Otsubo, K.; Matsubara, J.; Ohtani, T. and Uchida, M. "An efficient synthesis of a key intermediate towards (S)-(-)-Nadifloxacina". *Tetrahedron. Asymm.* 1995, 6, 245-254.

Figura 12. Estructura molecular del (S)-(-)-nadifluoxacin (65).



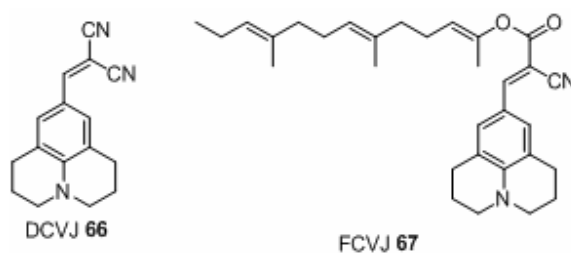
De igual modo en los últimos años, se han venido utilizando nuevas moléculas que permitan estudiar un parámetro muy importante en la fisiología celular como la viscosidad de la membrana. Estos estudios permiten conocer la facilidad de una molécula para movilizarse a través de la bicapa lipídica. Entre los métodos más comunes para medir cambios en la viscosidad de la membrana se encuentran: la recuperación por fluorescencia, la anisotropía de fluorescencia y, últimamente, se ha creado cierto interés sobre un grupo de fluoróforos sensibles conocidos como rotores moleculares.<sup>37</sup> Estos, se definen como moléculas fluorescentes que dependiendo el medio en el que se encuentren pueden emitir o no fluorescencia. Sin embargo, estudios demuestran que en ambientes de mayor viscosidad su emisión se ve altamente influenciada. Un primer estudio desarrollado por Haidekker y col.<sup>38</sup> demostraron que el uso del rotor molecular conocido como DCVJ (**66**) brindaba una nueva herramienta para investigaciones sobre la viscosidad de la membrana y que añadiendo posibles funcionalizaciones sobre el carbono vinílico, podrían mejorar las características de las moléculas. En base a esto, años más tarde Nipper y col.<sup>37</sup> desarrollaron un nuevo análogo conocido como la FCVJ (**67**) (figura 13) que fue expuesto a modelos de membranas con agentes de conocida influencia en su viscosidad, tales como alcoholes,

<sup>37</sup> Nipper, M.; Majd, S.; Mayer, M.; Lee, J.; Theodoarkis, E. and Haidekker, M. "Characterization of changes in the viscosity of lipid membranes with the molecular rotor FCVJ". *Bioc. Bioph. Acta.* 2008, 1778, 1148-1153.

<sup>38</sup> Haidekker, M.; Ling, T.; Anglo, M.; Stevens, H.; Frangos, J. and Theodoarkis, E. "New fluorescent probes for the measurement of cell membrane viscosity". *Chem. & Biol.* 2001, 8, 123-131

dimetilsulfóxido, ciclohexano, colesterol, entre otros. Se encontró que los cambios fueron consistentes con los esperados en la viscosidad de la membrana y llegando a la conclusión que la FCVJ puede ser utilizada de manera cuantitativa para estudiar los cambios de viscosidad en las bicapas de fosfolípidos.

**Figura 13. Estructura molecular de la DCVJ (66) y la FCVJ (67).**



Otros estudios de análogos julidínicos muestran sus propiedades foto-físicas y electroluminiscentes,<sup>39</sup> demostrando que éstos surgen como una alternativa viable para ser utilizados como posibles biomarcadores en diferentes procesos orgánicos.

#### **1.4.1. Estrategias sintéticas en la síntesis de análogos del alcaloide julolidina**

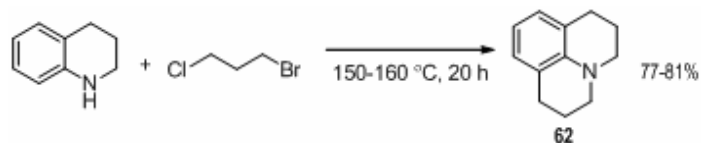
Las primeras síntesis del alcaloide julolidina (**61**) se reportan a través de la alquilación de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas con 3-cloro-1-bromopropano con posterior ciclación intramolecular<sup>40,41</sup> (esquema 16).

**Esquema 16. Primer reporte para la síntesis de julolidina.**

<sup>39</sup> Yao, Y.; Zhou, Q.; Wang, X.; Wang, Y. and Zhang, B. "Fine tuning of the photophysical and electroluminescent properties of DCM-type dyes by changing the structure of the electron-donating group". *J. Mat. Chem.* 2006, 16, 3512-3520.

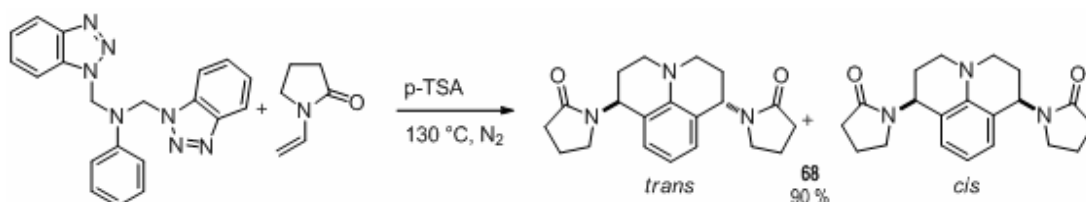
<sup>40</sup> Glass, B. and Weissberger, A. "Julolidine". *Org. Synth.* 1955, 3, 504.

<sup>41</sup> Katayama, H.; Abe, E. and Kaneko, K. "Synthesis of Julolidines from Anilines". *Heterocycl. Chem.* 1982, 19, 925.



Aunque se obtenían buenos rendimientos, se presentaban problemas debido a los largos tiempos de reacción y altas temperaturas necesarias para que la ciclación se pudiera llevar a cabo. Trabajos más recientes muestran metodologías un poco más amigables y el uso de diferentes precursores para la síntesis de estos importantes compuestos. Entre los trabajos más destacados se encuentran los desarrollados por Katritzky y col.<sup>32,42</sup> En su primer estudio lograron la síntesis de análogos julolidínicos (**68**) a través de la reacción de N,N-bis[(benzotriazol-1-yl)metilanilina con 1-vinil-2-pirrolidona con altos rendimientos (esquema 17).

**Esquema 17. Síntesis de julolidinas a través de benzotriazoles.**

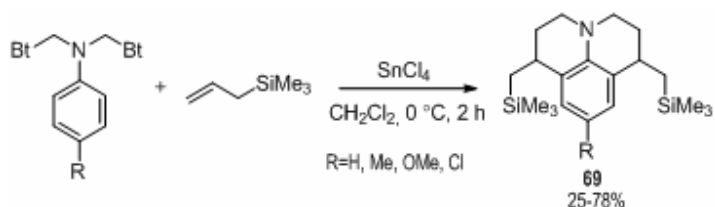


Adicional a los bajos rendimientos y la exigencia de las condiciones de reacción, estos análogos julolidínicos se obtenían en forma de diastereoisómeros con exceso mayoritario del producto *trans*. Por otro lado, algunos sistemas catalíticos como el ácido *p*-toluensulfónico se convierten en medios de reacción, haciendo la metodología poco agradable desde un punto de vista sintético. Años más tarde en un segundo estudio<sup>42</sup> se logró la síntesis de nuevos análogos julolidínicos (**69**) mediante condiciones mucho más suaves como diclorometano y temperatura ambiente. En este caso, se utilizó nuevamente N,N-bis[(benzotriazol-1-

<sup>42</sup> Katritzky, A.; Luo, Z. and Cui, X-L. "Synthesis of substituted piperidines from N,N-Bis [(benzotriazol-1-yl)methyl]amines". *J. Org. Chem.* 1999, 64, 3328-3331.

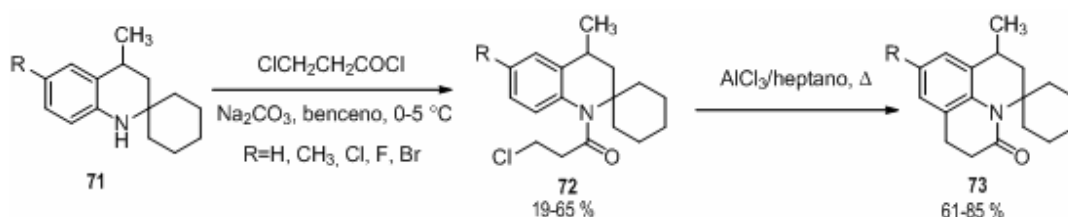
yl)metilanilina, aliltrimetilsilanos y tetracloruro de estaño como catalizador (esquema 18).

**Esquema 18. Síntesis de julolidinas trimetilsilil sustituidas.**



El desarrollo de esta clase de compuestos que se caracterizan por su variedad de aplicaciones científicas e industriales ha conllevado a emplear metodologías más sencillas, entre las que sobresale el uso de THQ o derivados de la anilina, como precursores para realizar una N-alkilación y una posterior ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts.<sup>43</sup> En relación a esto trabajos como el desarrollado por Kouznetsov y col.,<sup>44</sup> muestran la versatilidad de utilizar las THQ como sustratos de partida para la síntesis de estos compuestos, se empleaban como precursores espirodihidroquinolinas (**70**), obteniendo en una primera etapa moléculas (**71**) via N-acilación, que permitían la preparación del análogo julolidínico (**72**) mediante una ciclación intramolecular catalizada por tricloruro de aluminio en heptano (esquema 19).

**Esquema 19. Uso de THQ en la síntesis de análogos julolidínicos.**



<sup>43</sup> Palma, A.; Carrillo, C.; Stashenko, E.; Kouznetsov, V.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. "Unexpected and novel synthesis of spirojulolidines via intramolecular cyclization of N-carbethoxymethyl spirotetrahydroquinolines catalyzed by PPA". *Tetrahedron. Lett.* 2001, 42, 6247-6249.

<sup>44</sup> Palma, A.; Agredo, J.; Carrillo, C.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. "Studies directed to the synthesis of new C-5 spiroannulsted julolidines". *Tetrahedron.* 2002, 58, 8719-8727

Con los resultados obtenidos de la revisión bibliográfica se logró resaltar la importancia de los modelos moleculares a obtener. Por otro lado, con la novedad de las referencias planteadas se demuestra el continuo desarrollo sobre los métodos empleados para el diseño estructural de derivados alcaloidales de las THQ y las julolidinas.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El continuo desarrollo de análogos de los alcaloides involucra gran diversidad de metodologías en síntesis orgánica. Algunos reportes resaltan rutas sintéticas hacia la obtención de análogos estructurales objeto de nuestro estudio. Así las julolidinas, quinolinas y THQ han sido obtenidas por métodos convencionales. Sin embargo, los principales obstáculos en la obtención de estos compuestos, recae en el difícil aislamiento de la naturaleza, bajos rendimientos, subproductos y altos costos en los estudios sintéticos. En nuestra investigación se busca disminuir esfuerzos, costos y riesgos biológicos a través de metodologías eficaces y ambientalmente sostenibles. Una de las estrategias sintéticas a emplear es la reacción imino DA tipo dominó, disminuyendo los pasos de reacción en la obtención de las THQ.

Otro de los inconvenientes a enfrentar, es la dificultad para incluir dentro del producto final el heteroátomo de nitrógeno y la cantidad de pasos necesarios para conseguir la molécula objetivo. Es así como la bondad de la reacción de DA en su versión imino DA multicomponente y posterior ciclación intramolecular, se consideran herramientas poderosas, supliendo los requerimientos sintéticos en la consecución de nuestras THQ y julolidinas. La versatilidad que ofrecen estas vías de síntesis, se hace evidente en la generación de compuestos con una amplia diversidad estructural, a partir de sustratos económicos y fácilmente asequibles, entre los que se destacan las anilinas, (het)arilaldehídos y alquenos activados (enamidas cíclicas y acíclicas/éteres vinílicos).

De igual forma, sin perder de vista el compromiso social de nuestros estudios, se implementaron caminos más “verdes” en la química orgánica, aumentando la

característica de inocuidad de los productos y sin lugar a duda ampliando la quimioteca de compuestos con carácter fármaco-biológico de interés.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. GENERAL

Llevar a cabo la síntesis de nuevas N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)acetamidas, empleando la reacción imino Diels-Alder, bajo los parámetros de reacción que cumplan con los protocolos de la química sostenible. De igual forma, demostrar su utilidad sintética para la generación de novedosas julolidinas potencialmente bioactivas por medio de N-acilaciones y posterior ciclación intramolecular.

#### 3.2. ESPECÍFICOS

- ✓ Realizar el estudio de las condiciones necesarias para llevar a cabo la síntesis eficiente y simple de N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)acetamidas, evaluando diferentes ácidos de Brønsted como posibles promotores de la reacción y la proporción a emplear.
- ✓ Estudiar el comportamiento de la reacción, empleando diferentes medios de reacción como alcoholes, agua, co-solventes y polietilenglicol 400, dirigiendo la investigación hacia el uso de sistemas de reacción cada vez más inocuos.
- ✓ Teniendo los parámetros óptimos obtenidos en los apartados anteriores, se busca sintetizar una nueva serie de N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il)acetamidas polifuncionalizadas, partiendo de diferentes anilinas y aldehídos,

empleando la reacción imino DA con enamidas cíclicas y acíclicas como dienófilos activados.

- ✓ Llevar a cabo la reacción de N-acilación del sistema tetrahydroquinolínico, empleando condiciones anteriormente reportadas en la literatura.
- ✓ Sintetizar nuevas julolidinas polifuncionalizadas por medio de los compuestos acilados obtenidos en el paso anterior, y las condiciones de anulación apropiadas en la búsqueda de altos rendimientos.
- ✓ Realizar la actividad antioxidante por el método desarrollado en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, y preparar un panel de muestras seleccionadas para estudios de bioensayos en otros laboratorios que cooperan con el LQOBio.

Todos los compuestos obtenidos serán caracterizados por medio de métodos instrumentales como infrarrojo (IR), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) y resonancia magnética nuclear (RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ).

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### Reactivos de partida

Todos los reactivos de partida utilizados fueron de grado síntesis de las marcas Aldrich y Merck.

### Disolventes

Los solventes-éter de petróleo, hexano y acetato de etilo, utilizados como sistemas eluyentes en cromatografía en capa fina y cromatografía en columna, fueron destilados previamente a su uso. El acetonitrilo y el metanol utilizados como disolventes fueron secados previamente.

### Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se tomaron en el espectrofotómetro IR-FT Infracum FT-02, empleando pastillas de KBr, las bandas de absorción fueron reportadas en ( $\text{cm}^{-1}$ ).

### Cromatografía

La pureza de las sustancias y seguimiento de las reacciones se controlaron por cromatografía en capa fina (TLC) sobre placas de silufol UV<sub>254</sub> y analizadas utilizando luz UV de 254 y 366 nm. La cromatografía en columna se llevó a cabo utilizando como soporte sólido gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm). Los espectros de masas se registraron en un cromatografo de gases HP 5890A serie II acoplado al detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV).

## **Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de resonancia magnética nuclear ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) se registraron en un espectrómetro Bruker 400, utilizando tetrametilsilano (TMS) como referencia interna y dimetilsulfóxido o cloroformo deuterado como disolvente. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto a la referencia interna, y las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se expresan en Hertz (Hz).

## **Puntos de fusión**

Los puntos de fusión no corregidos se midieron en un fusiómetro Fisher-Johns.

## **4.1. ESTUDIO DE LAS MEJORES CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE**

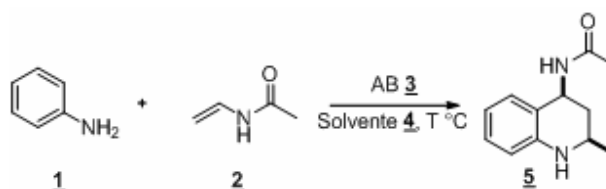
### **4.1.1. Utilización de ácidos de Brønsted (AB) promotor (catalizador de carácter ácido) para la obtención de las THQ**

#### **Metodología general**

En esta primera parte de la investigación se buscaron las condiciones óptimas de reacción y para esto se realizaron diferentes pruebas donde se variaba solvente, catalizador, cantidad de catalizador y temperatura. Teniendo en cuenta lo anterior se siguió la siguiente metodología: en un bulbo de reacción se agregó una solución de anilina (**1**) (1.0 mmol), N-vinil acetamida (2.3 mmol) (**2**) y el correspondiente ácido de Brønsted (**3**) (1 mmol) en un determinado solvente (**4**) (tabla 1). La mezcla correspondiente se agitó entre ocho y quince horas dependiendo del ácido de Brønsted, a temperatura ambiente. El curso de la

reacción fue monitoreado por TLC. Terminada la reacción se llevó a pH 9 con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Posteriormente, se concentró mediante vacío y el crudo correspondiente a la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5**) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando mezclas pertinentes de éter de petróleo acetato de etilo como eluyentes, con aumento gradual de la polaridad (2:1).

**Tabla 1. Condiciones probadas en la síntesis de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas.**



| Condiciones |   |                   |                  |            |        |
|-------------|---|-------------------|------------------|------------|--------|
| Ensayo      | AB/cantidad <b>3</b>                              | Solvente <b>4</b> | Temperatura (°C) | Tiempo (h) | Rto. % |
| 1           | Ácido $\text{SiO}_2\text{-O-SO}_3\text{H}$ / 20 % | Metanol anhidro   | T. ambiente      | 15         | 20     |
| 2           | Ácido benceno 1,2,4,5 tetracarboxílico / 1mmol    | Metanol anhidro   | T. ambiente      | 11         | 20     |
| 3           | Ácido benceno 1,2,4 tricarboxílico / 1mmol        | Metanol anhidro   | T. ambiente      | 10         | 32     |
| 4           | Ácido ftálico / 1mmol                             | Metanol anhidro   | T. ambiente      | 7          | 60     |
| 5           | TFA / 1mmol                                       | Metanol anhidro   | T. ambiente      | 6          | 54     |
| 6           | Ácido benzoico / 1mmol                            | Metanol anhidro   | T. ambiente      | -          | -      |
| 7           | Ácido benzoico/ 1mmol                             | Metanol anhidro   | T. ambiente      | -          | -      |
| 8           | Ácido ftálico/ 1mmol                              | Metanol           | T. ambiente      | 9          | 65     |

| Condiciones |                      |                   |                  |            |           |
|-------------|----------------------|-------------------|------------------|------------|-----------|
| Ensayo      | AB/cantidad <u>3</u> | Solvente <u>4</u> | Temperatura (°C) | Tiempo (h) | Rto. %    |
| 9           | Ácido ftálico/ 1mmol | Metanol:Agua 1:1  | T. ambiente      | 11         | 46        |
| 10          | Ácido ftálico/ 1mmol | Agua              | T. ambiente      | 11         | 44        |
| 11          | Ácido ftálico/ 1mmol | PEG 400           | T. ambiente      | 23         | 34        |
| 12          | Ácido ftálico/ 1mmol | <b>Metanol</b>    | <b>40</b>        | <b>6</b>   | <b>70</b> |
| 13          | Ácido ftálico/ 1mmol | Agua              | 40               | 7          | 49        |
| 14          | Ácido ftálico/ 1mmol | Metanol:Agua 1:1  | 40               | 6          | 52        |
| 15          | Ácido ftálico / 30 % | Metanol           | 40               | -          | -         |
| 16          | Ácido ftálico / 50 % | Metanol           | 40               | -          | -         |
| 17          | Ácido ftálico / 75 % | Metanol           | 40               | 12         | 25        |

- No hubo reacción.

#### **N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a con las condiciones encontradas**

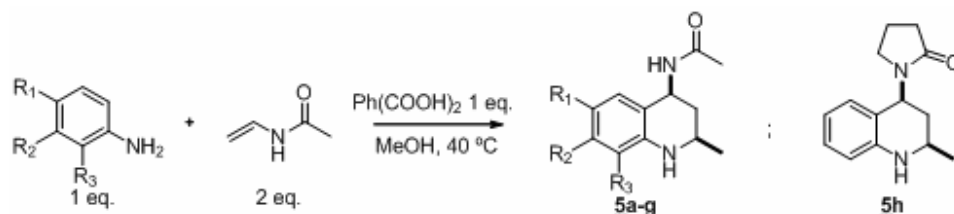
A partir de la anilina 0.23 g (2.44 mmol), N-vinil acetamida 0.48 g (4.88 mmol) y ácido ftálico 0.40 g (2.45 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por seis horas. Se obtuvo como sólido blanco 0.35 g ( 1.71 mmol, 70 %) 5a;  $R_f = 0.42$  (1:2-éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 170-172 °C. IR (KBr): 3335  $\nu_{(NH)}$ , 3247  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1640  $\nu_{(C=O)}$ , 1542  $\nu_{(C=C ar)}$ , 1311  $\nu_{(C-N)}$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ ), 1.39 (1H, dd,  $J = 23.7, 11.5$  Hz, 3-H), 2.02 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.22 (1H, ddd,  $J = 12.3, 6.0, 2.3$  Hz, 3H), 3.50 (1H, dqd,  $J = 12.3, 6.3, 2.2$  Hz, 2-H), 3.5 (1H, br. s, NH), 5.31 – 5.22 (1H, m, 4-H), 5.89 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz, NH), 6.46 (1H, dd,  $J = 8.0, 1.0$  Hz, 8-H), 6.65 (1H, td,  $J = 7.5, 1.1$  Hz, 7-H), 6.96-7.03 (1H, m, 6-H), 7.05 – 7.09 (1H, m, 5-H)  $^{13}C$  RMN (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.3, 145.3, 128.3, 127.0, 121.6, 117.7, 114.4, 46.7, 46.2, 38.0, 23.5, 22.3. CG-EM:  $t_R$ : 17.39 min;  $m/z$  (%): 204 ( $M^{+}$ ), 144 (73), 130 (100). Fórmula molecular:  $C_{12}H_{16}N_2O$  (P.M.: 204.13).

## 4.2. SÍNTESIS DE UNA NUEVA SERIE DE N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS

### Metodología general

En un bulbo de reacción se agregó una solución de diferentes anilinas (1.0 mmol) en metanol (20 mL) se le adicionó N-vinil acetamida (2.3 mmol) y del ácido ftálico (1 mmol). La mezcla correspondiente se agitó entre 6 y 10 horas a 40 °C. El curso de la reacción fue monitoreado por TLC. Terminada la reacción se llevó a pH 9 con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro, posteriormente se concentró en vacío. El crudo correspondiente a las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-g**) (tabla 2) se purificó por cromatografía en columna (CC) sobre gel de sílice, usando mezclas de éter de petróleo acetato de etilo como eluyentes. El compuesto (**5h**) se preparó igualmente usando la N-vinil-pirrolidin-2-ona (tabla 2).

Tabla 2. Nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-g**) y pirrolidin-2-ona (**5h**).



| THQ-4          | a | b  | c  | d  | e   | f   | g   |
|----------------|---|----|----|----|-----|-----|-----|
| R <sub>1</sub> | H | Cl | H  | H  | OMe | H   | H   |
| R <sub>2</sub> | H | H  | Cl | H  | H   | OMe | H   |
| R <sub>3</sub> | H | H  | H  | Cl | H   | H   | OMe |

N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida **5a**. (ver p. 33)

### **N-(6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5b**

A partir de la 4-cloroanilina 0.27 g (2.10 mmol), N-vinil acetamida 0.41 g (4.83 mmol) y ácido ftálico 0.35 g (2.10 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por 7.5 horas. Se obtuvo como sólido beige 0.25 g ( 1.05 mmol, 50%).  $R_f = 0.40$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 190-192 °C. IR (KBr): 3383  $\nu_{(NH)}$ , 3290  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1734  $\nu_{(C-Cl)}$ , 1635  $\nu_{(C=O)}$ , 1496  $\nu_{(C=C ar)}$ , 1342  $\nu_{(C-N)}$ , 725  $\nu_{(Cl-C)}$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.16 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ ), 1.36 (1H, dd,  $J = 23.7, 11.5$  Hz, 3-H), 2.03 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.16 (1H, ddd,  $J = 12.3, 6.0, 2.3$  Hz, 3H), 3.47 (1H, dqd,  $J = 12.3, 6.2, 2.2$  Hz, 2-H), 3.75 (1H, br. s, NH), 5.15 – 5.23 (1H, m, 4-H), 6.00 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz, NH), 6.36 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz, 8-H), 6.90 (1H, dd,  $J = 8.5, 2.3$  Hz, 7-H), 6.99 – 7.00 (1H, m, 5-H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.3, 145.3, 128.3, 127.0, 121.6, 117.7, 114.4, 46.7, 46.2, 38.0, 23.5, 22.2. CG-EM:  $t_R$ : 21.09 min;  $m/z$  (%): 238 ( $M^{+}$ ), 164 (100), 177 (51). Fórmula molecular:  $C_{12}H_{15}ClN_2O$  (P.M.: 238.09 g/mol).

### **N-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5c**

A partir de la 3 cloroanilina 0.27 g (2.10 mmol), N-vinil acetamida 0.41 g (4.83 mmol) y ácido ftálico 0.35 g (2.10 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por 7 horas. Se obtuvo como sólido beige 0.29 g ( 1.21 mmol, 58 %) del producto **5c**.  $R_f = 0.40$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 197-199 °C. IR (KBr): 3364  $\nu_{(NH)}$ , 3284  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1739  $\nu_{(C-Cl)}$ , 1637  $\nu_{(C=O)}$ , 1496  $\nu_{(C=C ar)}$ , 1342  $\nu_{(C-N)}$ , 725  $\nu_{(C-N)}$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.12 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz,  $CH_3$ ), 1.36 (1H, dd,  $J = 24.8, 11.9$  Hz, 3-H), 1.89 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.22 (1H, ddd,  $J = 12.3, 6.0, 2.3$  Hz, 3H), 3.36 (1H, s ancho, 2-H), 3.4 (1H, br. s, NH), 4.99 – 4.93 (1H, m, 4-H), 6.00 (1H, s ancho, NH), 6.36 (1H, d,  $J = 8.5, 8-H$ ), 6.90 (1H, dd,  $J = 8.6, 2.0$  Hz, 7-H), 7.00 – 6.98 (1H, m, 5-H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.3, 147.0, 131.7, 128.1, 120.3, 114.7, 112.0, 46.0, 44.7, 36.9, 22.7, 21.7. CG-EM:  $t_R$ : 21.47

min;  $m/z$  (%): 238 ( $M^{+}$ ), 177 (54), 164 (100). Fórmula molecular:  $C_{12}H_{15}ClN_2O$  (P.M.: 238.09 g/mol).

#### **N-(8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5d**

A partir de la 2-cloroanilina 0.27 g (2.10 mmol), N-vinil acetamida 0.41 g (4.83 mmol) y ácido ftálico 0.35 g (2.10 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por 7.5 horas. Se obtuvo como sólido beige 0.17 g ( 0.73 mmol, 35 %).  $R_f$  = 0.40 (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 203-205 °C. IR (KBr): 3374  $\nu_{(NH)}$ , 3273  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1731  $\nu_{(C-Cl)}$ , 1632  $\nu_{(C=O)}$ , 1490  $\nu_{(C=C ar)}$ , 1350  $\nu_{(C-N)}$ , 750  $\nu_{(Cl-C)}$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.27 (3H, d,  $J$  = 6.3 Hz,  $CH_3$ ), 1.45 (1H, dd,  $J$  = 23.6, 11.6 Hz, 3-H), 1.70 (1H, s, NH), 2.06 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.26 (1H, ddd,  $J$  = 12.3, 5.9, 2.2 Hz, 3H), 3.58 (1H, dqd,  $J$  = 12.5, 6.2, 2.2 Hz, 2-H), 5.28 – 5.35 (1H, m, 4-H), 5.68 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz, NH), 6.57 (1H, t,  $J$  = 7.8, 6-H), 7.01 (1H, d,  $J$  = 7.7 Hz, 5-H), 7.10 – 7.13 (1H, m, 7-H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  ( ppm): 170.2, 141.4, 128.3, 125.3, 123.0, 118.2, 117.1, 46.7, 46.4, 37.6, 23.6, 22.2. CG-EM:  $t_R$ : 22.66 min;  $m/z$  (%): 238 ( $M^{+}$ ), 177 (57), 164 (100). Fórmula molecular:  $C_{12}H_{15}ClN_2O$  (P.M.: 238.09).

#### **N-(6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5e**

A partir de la 4-metoxianilina 0.26 g (2.13 mmol), N-vinil acetamida 0.42 g (4.91 mmol) y ácido ftálico 0.35 g (2.13 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por 7.5 horas. Se obtuvo como sólido beige 0.34 g ( 1.45 mmol, 68 %).  $R_f$  = 0.41 (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 176-178 °C. IR (KBr): 3286  $\nu_{(NH)}$ , 3245  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1635  $\nu_{(C=O)}$ , 1504  $\nu_{(C=C ar)}$ , 1352  $\nu_{(C-N)}$ , 1240  $\nu_{(O-Me)}$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.18 (3H, d,  $J$  = 6.2 Hz,  $CH_3$ ), 1.40 (1H, dd,  $J$  = 23.7, 11.5 Hz, 3-H), 1.84 – 1.61 (1H, m, NH), 2.06 (3H, s,  $CH_3$ ), 2.28 (1H, ddd,  $J$  = 12.5, 6.3, 2.2 Hz, 3H), 3.42 – 3.51 (1H, m, 2-H), 3.72 (3H, s,  $OCH_3$ ), 5.30 (1H, dd,  $J$  = 16.5, 10.2 Hz, 4-H), 5.66 (1H, d,  $J$  = 8.7 Hz, NH), 6.47 (1H, d,  $J$  = 8.6 Hz, 8-H), 6.65 (1H, dd,  $J$  =

8.7, 2.9 Hz, 5-H), 6.70 (1H, d,  $J = 8.6$ , 7-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 Hz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 170.2, 152.4, 139.6, 123.0, 115.9, 114.5, 112.7, 56.0, 47.2, 46.6, 38.4, 23.7, 22.4. CG-EM:  $t_R = 20.60$  min,  $m/z$  (%): 234 (19,  $\text{M}^+$ ), 160 (100), 174 (54), 161 (20). Fórmula molecular:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M.: 234.14 g/mol).

#### **N-(7-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5f**

A partir de la 3-metoxianilina 0.26 g (2.13 mmol), N-vinil acetamida 0.42 g (4.91 mmol) y ácido ftálico 0.35 g (2.13 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por 7.5 horas. Se obtuvo como sólido beige 0.37 g ( 1.55 mmol, 73 %).  $R_f = 0.41$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 185-187 °C. IR (KBr): 3371 $\nu_{(\text{NH})}$ , 3286 $\nu_{(\text{NHC=O})}$ , 1631  $\nu_{(\text{C=O})}$ , 1504  $\nu_{(\text{C=C ar})}$ , 1352  $\nu_{(\text{C-N})}$ , 1247  $\nu_{(\text{O-Me})}$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.19 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.40 (1H, dd,  $J = 25.1$ , 11.7 Hz, 3-H), 1.67 – 1.79 (1H, br s, NH), 2.05 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.27 (1H, ddd,  $J = 12.6$ , 5.6, 2.2 Hz, 3-H), 3.49 – 3.57 (1H, m, 2-H), 3.73 (3H, s,  $\text{OCH}_3$ ), 5.19 – 5.28 (1H, m, 4-H), 5.58 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz, NH), 6.04 (1H, s, 8-H), 6.26 (1H, dd,  $J = 8.7$ , 1.9 Hz, 6-H), 7.00 (1H, d,  $J = 8.1$  Hz, 5-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.2, 160.0, 146.5, 128.1, 114.3, 104.0, 99.3, 55.3, 46.9, 46.0, 38.4, 23.7, 22.3. CG-EM  $t_R = 20.60$  min,  $m/z$  (%): 234 (19,  $\text{M}^+$ ), 160 (100), 174 (54), 161 (20). Fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ : (P.M.: 234.14 g/mol).

#### **N-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 5g**

A partir de la 2-metoxianilina 0.26 g (2.13 mmol), N-vinil acetamida 0.42 g (4.91 mmol) y ácido ftálico 0.35 g (2.13 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por 7.5 horas. Se obtuvo como sólido beige 0.35 g ( 1.49 mmol, 70 %).  $R_f = 0.41$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 184-186 °C. IR (KBr): 3371  $\nu_{(\text{NH})}$ , 3293  $\nu_{(\text{NHC=O})}$ , 1639  $\nu_{(\text{C=O})}$ , 1504  $\nu_{(\text{C=C ar})}$ , 1352  $\nu_{(\text{C-N})}$ , 1211  $\nu_{(\text{O-Me})}$   $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.24 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 1.44 (1H, dd,  $J = 23.7$ , 11.4 Hz, 3-H), 1.68 (1H, s, NH), 2.06 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ), 2.30 (1H, ddd,  $J = 12.6$ , 6.3, 2.2 Hz, 3H),

3.47 - 3.56 (1H, m, 2-H), 3.83 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 5.30 – 5.37(1H, m, 4-H), 5.65 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz, NH), 6.61 – 6.68 (2H, m, 6-H y 7-H), 6.77 (1H, dd,  $J = 6.8, 1.4$  Hz 5-H), <sup>13</sup>C RMN (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 170.2, 146.1, 135.2, 121.7, 118.9, 116.8, 108.0, 55.5, 46.5, 46.3, 37.9, 23.7, 22.2. CG-EM  $t_R = 20.60$  min, m/z (%): 234 (19, M<sup>+</sup>), 160 (100), 174 (54), 161 (20). Fórmula molecular C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: (P.M.: 234.14 g/mol).

### **N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) pirrolidona 5h**

A partir de la anilina 0.26 g (2.13 mmol), N-vinil pirrolidona 0.42 g (4.91 mmol) y ácido ftálico 0.35 g (2.13 mmol) en 20 mL de metanol a 40 °C y agitación por 7.5 horas. Se obtuvo como sólido beige 0.32 g ( 1.46 mmol, 67 %).  $R_f = 0.41$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 190-192 °C. IR (KBr): 3256  $\nu_{(NH)}$ , 3354  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1647  $\nu_{(C=O)}$ , 1504  $\nu_{(C=C ar)}$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.25 (1H, dd,  $J = 23.9, 11.9$  Hz, 3-H), 1.98 – 2.03 (2H, m, 5'H), 2.04 (3H, s, CH<sub>3</sub>), 2.18 (1H, ddd,  $J = 12.4, 6.3, 2.1$  Hz, 3H), 2.45 – 2.49 (2H, m 4'H), 3.26 - 3.29 (2H, m 4'H), 3.50 (1H, br.s NH) 3.51 (1H, dqd, 11.9, 6.3, 2.1 Hz 2-H), 5.26 (1H, ddd, 11.9, 6.3, 6.2 Hz, 4-H), 6.81 – 6.93 (1H, m, 7-H), 7.02 (1H, d 8.2 Hz, 8-H) 7.16 – 7.25 (2H, m, 6-H y 5-H). <sup>13</sup>C RMN (100 Hz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 170.1, 141.6, 135.8, 127.6, 119.0, 123.6, 122.3, 47.0, 44.6, 39.0, 35.2, 24.1 21.3, 15.6 CG-EM:  $t_R = 21.31$  min, m/z (%): 230 (19, M<sup>+</sup>), 130 (100), 144 (62), Fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O: (P.M.: 230.14 g/mol).

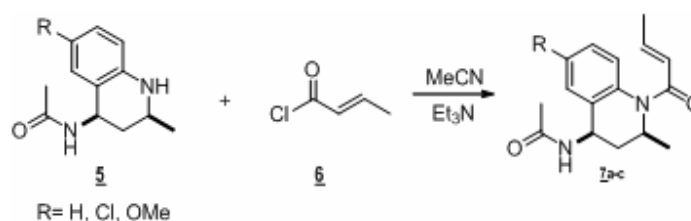
## **4.3. SÍNTESIS DE NUEVAS THQ N SUSTITUIDAS 7A-C**

### **Metodología general**

En un bulbo de reacción se agregó una solución de diferentes THQ (**5**) (1.0 mmol) en MeCN (20 mL) sobre un baño de hielo, se adicionó trietilamina (0.1 mmol) y

luego se adicionó lentamente por goteo el cloruro de *trans*-crotonilo (**6**) (2.0 mmol). La mezcla correspondiente se agitó entre 3 y 5 h, el curso de la reacción fue monitoreado por CCF. Terminada la reacción se llevó a pH 9 con una solución saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a las THQ N-crotonil sustituidas (**7a,b,c**) (esquema 20) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando mezclas de éter de petróleo acetato de etilo como eluyentes.

**Esquema 20. Síntesis de nuevas THQ N sustituidas.**



### **N-(1-But-2-enoil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida **7a****

A partir de la THQ **5a** 0.50 g (2.45 mmol), cloruro de crotonilo 0.50 g (4.8 mmol) y trietilamina en 20 mL de MeCN a 40 °C y agitación por 6 horas. Se obtuvo como sólido blanco 0.35 g ( 1.71 mmol, 70 %). R<sub>f</sub> = 0.30 (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 192-194 °C: IR (KBr): 3247  $\nu_{\text{(NHC=O)}}$ , 1640  $\nu_{\text{(C=O)}}$ , 1542  $\nu_{\text{(C=C ar)}}$ , 1311  $\nu_{\text{(C-N)}}$  cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 1.04 (3H, dd, *J* = 11.9, 6.4, Hz, CH<sub>3</sub>), 1.19 (1H, dd, 23.7, 11.4 Hz, 3-H), 1.76 (1H, d, 6.9 Hz, NH), 1.98 (3H, d, 1.13 Hz, CH<sub>3</sub>), 2.43 (1H, ddd, *J* = 12.3, 6.0, 2.3 Hz, 3H), 3.37 ( 3H, s, CH<sub>3</sub>), 4.50 – 4.74 (2H, m, 3'H y 4'H) 5.01 (1H, dd, *J* = 20.1, 13.8 Hz, 2-H), 5.31 (1H, m, 4-H), 7.17 (1H, d, *J* = 7.4, 8-H), 7.25, t, *J* = 7.7 Hz, 7-H), 7.28 – 7.33(2H, m, 6-H, 5-H). <sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 169.7, 144.5, 136.1, 133.2, 127.4, 126.6, 126.0, 123.7, 123.5, 117.7, 47.3, 47.1, 45.14, 22.30, 21.80, 18.2. CG-EM: t<sub>R</sub>: 22.24 min;

*m/z* (%): 272 ( $M^{+}$ ), 203 (47), 144 (90), 130 (100). Fórmula molecular:  $C_{16}H_{20}N_2O_2$  (P.M.: 272.15 g/mol).

#### **N-(1-But-2-enoil)-6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 7b**

A partir de la THQ **5b** 0.50 g (2.10 mmol), cloruro de crotonilo 0.50 g (4.8 mmol) y trietilamina en 20 mL de MeCN a 40 °C y agitación por 6 horas. Se obtuvo como sólido blanco 0.30 g ( 1.51 mmol, 60 %).  $R_f = 0.32$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 201-203 °C. IR (KBr): 3247  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1640  $\nu_{(C=O)}$ , 1542  $\nu_{(C=C ar)}$ , 1311  $\nu_{(C-N)}$ , 725  $\nu_{(C-N)}$   $cm^{-1}$ ;  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.07 (3H, dd,  $J = 11.8$ , 6.3, Hz,  $CH_3$ ), 1.22 (1H, dd, 23.2, 11.7 Hz, 3-H), 1.76 (1H, d, 6.9 Hz, NH), 1.96 (3H, d, 1.13 Hz,  $CH_3$ ), 2.40 (1H, ddd,  $J = 12.3$ , 6.0, 2.3 Hz, 3H), 3.32 ( 3H, s,  $CH_3$ ), 4.59 – 4.74 (2H, m, 3'H, 4'H) 5.10 (1H, dd,  $J = 20.1$ , 12.6 Hz, 2-H), 5.27 (1H, m, 4-H), 7.12 (1H, d,  $J = 7.2$ , 8-H), 7.25, t,  $J = 7.2$  Hz, 7-H), 7.27 – 7.32 (1H, m, 5-H).  $^{13}C$  RMN (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 170.3, 142.6, 136.1, 134.6, 127.4, 126.9 126.2 124.1, 123.0, 118.4, 47.9, 47.1, 46.2, 22.6, 21.2, 18.9. CG-EM:  $t_R$ : 22.21 min; *m/z* (%): 306 ( $M^{+}$ ), 237 (51), 177 (90), 164 (100). Fórmula molecular:  $C_{16}H_{19}ClN_2O_2$  (P.M.: 306.11 g/mol).

#### **N-(1-But-2-enoil)6-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida 7c**

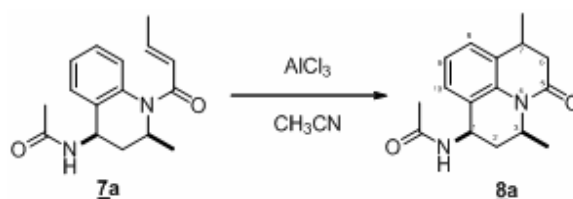
A partir de la THQ **5e** 0.50 g (2.13 mmol), cloruro de crotonilo 0.50 g (4.8 mmol) y trietilamina en 20 mL de MeCN a 40 °C y agitación por 6 horas. Se obtuvo como sólido blanco 0.30 g ( 1.51 mmol, 67 %).  $R_f = 0.25$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 208 - 210 °C; IR (KBr): 3240  $\nu_{(NHC=O)}$ , 1642  $\nu_{(C=O)}$ , 1504  $\nu_{(C=C ar)}$ , 1352  $\nu_{(C-N)}$ , 1240  $\nu_{(O-Me)}$   $cm^{-1}$ .  $^1H$  RMN (400 MHz,  $CDCl_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.04 (3H, dd,  $J = 6.5$ , 11.8 Hz,  $CH_3$ ), 1.17 (1H, dd, 22.9, 11.3 Hz, 3-H), 1.70 (1H, d, 6.9 Hz, NH), 2.0 (3H, d, 1.13 Hz,  $CH_3$ ), 2.40 (1H, ddd,  $J = 11.9$ , 6.0, 2.3 Hz, 3H), 3.32 ( 3H, s,  $CH_3$ ), 3.73 (3H, s,  $OCH_3$ ) 4.67 – 4.78 (2H, m, 3'H y 4'H) 5.05 (1H, dd,  $J = 20.1$ , 11.8Hz, 2-H), 5.20 (1H, m, 4-H), 7.20 (1H, d,  $J = 7.2$ , 8-H), 7.25, (1H, t,  $J = 7.7$  Hz, 7-H), 7.30-

7.37 (1H, m, 5-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 169.1, 141.9, 135.7, 132.8, 128.5, 127.2 127.1, 125.1, 121.9, 119.6, 47.3, 47.1, 46.1, 23.0, 22.1, 21.5, 19.2. CG-EM:  $t_R$ : 20.54 min;  $m/z$  (%): 302 ( $\text{M}^+$ ), 237 (51), 174 (90), 160 (100), Fórmula molecular:  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$  (P.M.: 302.2 g/mol).

#### 4.4. PREPARACIÓN DE LA N-(3,7-DI-METIL-5-OXO-1,2,3,5,6,7-HEXAHIDROPIRIDO[3,2,1-IJ]QUINOLIN-1-IL) ACETAMIDA **8a**

En un bulbo de reacción se agregó una solución del compuesto (**7a**) 0.30 g.(1.51 mmol) en MeCN (20 mL), se adicionó tricloruro de aluminio 0.05 g (10 % mmol). La mezcla correspondiente se agitó entre 3 y 5 h, el curso de la reacción fue monitoreado por CCF. Terminada la reacción se llevó a pH 9 con una solución saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). La fase orgánica se separó y se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , posteriormente se concentró mediante vacío. El crudo correspondiente a la julolidina (**8a**) (esquema 21) se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando mezclas de éter de petróleo acetato de etilo como eluyentes.

Esquema 21. Síntesis de nuevos análogos de alcaloides julolidínicos.



#### N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij]quinolin-1-il) acetamida

A partir de **7a** 0.30 g.(1.51 mmol), y tricloruro de aluminio 0.05 g (10 % mmol) en 20 mL de acetonitrilo temperatura ambiente y agitación por 4 horas. Se obtuvo

como sólido blanco 0.20 g (0.99 mmol, 66 %) del producto **8a**;  $R_f = 0.27$  (1:2 éter de petróleo / acetato de etilo); P.f. 178-180 °C. IR (KBr): 3247  $\nu_{(\text{NHC=O})}$ , 1640  $\nu_{(\text{C=O})}$ , 1542  $\nu_{(\text{C=C ar})}$ , 1311  $\nu_{(\text{C-N})}$   $\text{cm}^{-1}$ .  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.01 (1H, dd,  $J = 12.1, 6.2$  Hz, 6- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 1.13 (3H, d, 6.1 Hz, 3- $\text{CH}_3$ ), 1.17 (3H, d, 6.3 Hz, 7- $\text{CH}_3$ ), 1.33 (1H, dd,  $J = 23.2, 11.8$  Hz, 2- $\text{H}_{\text{ax}}$ ), 1.80 (3H, s, 3'- $\text{CH}_3$ ), 2.02 (1H, ddd, 12.1, 6.2, 2.1 Hz, 2- $\text{H}_{\text{ec}}$ ), 2.51 (1H, m, 6-H), 3.47 (1H, m, 3-H), 5.0 (1H, m, 1-H), 5.32 (1H, d, 8.4 Hz, 1'-NH), 6.84 (1H, t, 7.1 Hz, 9-H), 7.02 (1H, d, 6.6 Hz, 10-H), 7.09 (1H, d, 7.1 Hz, 8-H).  $^{13}\text{C}$  RMN (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 169.1, 139.3, 134.2, 132.8, 128.5, 128.2, 126.9, 125.1, 124.2, 121.0, 72.4, 43.5, 42.4, 26.9, 24.3, 19.1: CG-EM:  $t_R$ : 17.39 min;  $m/z$  (%): 204 ( $\text{M}^{++}$ ), 130 (100), 144 (73). Fórmula molecular:  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (P.M.: 272.13 g/mol).

#### 4.5. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EQUIVALENTE AL TROLOX<sup>®</sup> DE LAS NUEVAS N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS

Se determinó la capacidad antioxidante de las nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-f**), utilizando el ensayo de decoloración del catión-radical ABTS<sup>+</sup>, descrito por Re, *et al.*,<sup>45</sup> mediante espectroscopía UV-Vis a 734 nm. La solución del catión-radical ABTS<sup>+</sup> se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Re, *et al.*<sup>45</sup> con una variante: las mediciones se realizaron en microplacas que fueron leídas posteriormente en un lector Versamax (Molecular Devices). Esta metodología fue establecida en el LQOBio por los doctores en Química, Leonor Yamile Vargas y Amner Muñoz Acevedo<sup>46</sup>.

<sup>45</sup> Re, R.; Pellegrini, N. and Proteggente, A. "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay." *Free Rad. Biol. Med.*, 1999, 26, 1231-37.

<sup>46</sup> a) Muñoz, A.; Vargas, L.; Stashenko, E. y Kouznetsov, V. "Desarrollo de un método de cribado de alto rendimiento para la búsqueda de compuestos naturales y sintéticos con propiedades captadoras de radicales" Abstr. En XV

El porcentaje de inhibición de la absorbancia a 734 nm se calculó y se graficó como una función de la concentración de las sustancias evaluados con los datos de la sustancia de referencia (Trolox<sup>®</sup>) y para cada compuesto se determinó la *capacidad antioxidante equivalente al Trolox*, TEAC (mmol de Trolox/mmol antioxidante).

En ambos procedimientos se utilizó el Trolox<sup>®</sup> como compuesto de referencia y vitamina E, BHT y BHA, como sustancias “control”. Todos los ensayos se realizaron por triplicado.

---

Congreso Colombiano de Química, 29-31 de Octubre de 2008. Bogotá, Póster AG-19 (Noticias Químicas, 2008, 30 (82), p. 28. b) Vargas Méndez. L. Y. Tesis doctoral, UIS, 2009.

## 5. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los derivados tetrahydroquinolínicos sirven para la generación una importante librería de moléculas orgánicas que permiten la construcción de compuestos heterociclos de una mayor complejidad estructural, y que además presentan importantes actividades biológicas.<sup>1</sup> De éstas se destacan moléculas como las 2-(hetaril)-tetrahydroquinolinas y algunos derivados julolidínicos.<sup>12,34</sup> Estos compuestos han mostrado una importante actividad citotóxica y antifúngica.

Una manera fácil de acceder a esta clase de sistemas heterociclos es a través de la reacción de imino DA. Esta poderosa herramienta sintética permite no solo la síntesis de estos compuestos, sino que además brinda la posibilidad de funcionalizar el sistema tetrahydroquinolínico en casi todas sus posiciones. Por otro lado, las tendencias actuales de la síntesis orgánica apuntan al desarrollo de metodologías que estén orientadas a los parámetros de la química verde. Es así como el desarrollo de metodologías como la reacción imino DA en su versión multicomponente, surgen como una alternativa viable para la síntesis rápida y efectiva de nuevos sistemas tetrahydroquinolínicos, incluyendo el nitrógeno heterocíclico y ampliando la diversidad estructural.

De esta manera y teniendo en cuenta la importancia biológica y sintética del sistema 1,2,3,4-tetrahydroquinolínico, se planteó la síntesis tipo dominó de una nueva serie de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinol-4-il) acetamidas; la inclusión tanto de fragmentos metilo y amido en las posiciones de C-2 y C-4 del anillo tetrahydroquinolínico se puede llevar a cabo mediante múltiples etapas, condiciones drásticas y largos tiempos de reacción.<sup>47</sup> Por tanto, la síntesis de esos

---

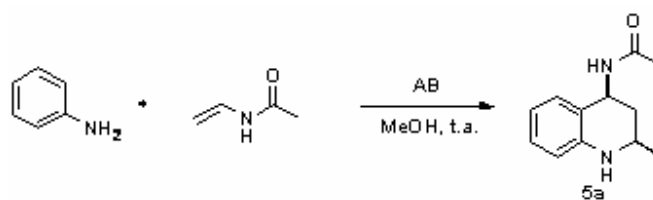
<sup>47</sup> Liu, J.; Wang, Y.; Sun, Y.; Marshall, D.; Miao, S.; Tonn, G.; Anders, P.; Tocker, J.; Tang, H. L.; and Medina, J. "Tetrahydroquinoline derivatives as CRTH2 antagonists". *Bioorg. & Med. Chem.* 2009, 19, 6840-6844.

compuestos en un solo paso es un logro valioso en la síntesis de estos sistemas. Por otra parte, y queriendo explorar las bondades sintéticas de las THQ como intermediarios de sistemas heterociclos más complejos, se propuso la síntesis de análogos del alcaloide julolidina debido a su complejidad estructural y a las propiedades biológicas sobresalientes que presenta.<sup>33,34</sup> Por último, y con la ideología que se mantiene en el LQOBio en la búsqueda de aplicaciones biológicas de las moléculas obtenidas, en este trabajo se hicieron algunas pruebas de la capacidad antioxidante equivalente al Trolox<sup>®</sup> de las diferentes THQ obtenidas con el fin de estudiar su acción como captadores de radicales libres.

### 5.1. ESTUDIO DE LAS MEJORES CONDICIONES DE REACCIÓN PARA LA SÍNTESIS DE N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS

Teniendo en cuenta nuestro primer objetivo de la investigación hacia la búsqueda de los parámetros óptimos de reacción para la síntesis de las nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas, se planeó un primer estudio que buscaba encontrar el mejor promotor ácido (ácido de Brønsted) que permitiera la consecución de las moléculas (**5a-h**) de forma más eficaz (esquema 22). Para esta etapa, y con base en los estudios realizados en el LQOBio se tomaron como punto de partida precursores económicos como la anilina (1 mmol) y la N-vinil acetamida (2.3 mmol) utilizando como disolvente metanol y diferentes ácidos de Brønsted (1 mmol) (tabla 3).

Esquema 22. Búsqueda del ácido de Brønsted más eficiente.



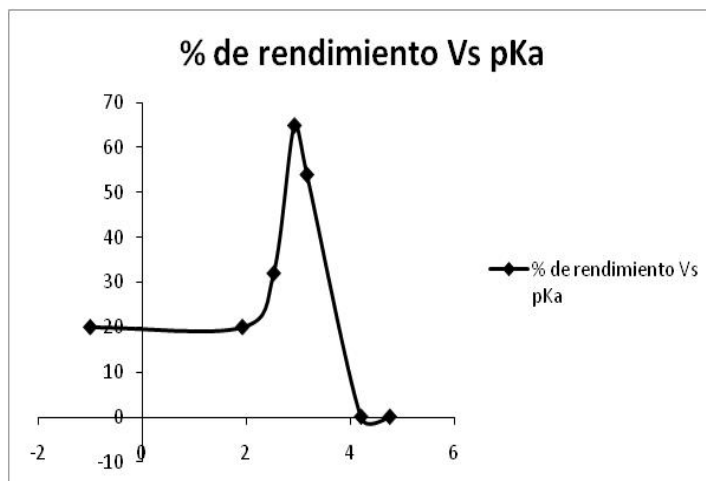
Los resultados obtenidos en esta primera etapa tabla 3, indican al ácido ftálico (ácido de Brönsted) como el mejor promotor ácido (ensayo 4) que permite la obtención de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5a**) con un rendimiento del 65%.

**Tabla 3. pKa de los diferentes ácidos de Brönsted probados en la síntesis de THQ.**

| <b>Ensayo</b> | <b>Ácido de Brönsted</b>                           | <b>pKa</b> | <b>Rendimiento (%)</b> |
|---------------|--|------------|------------------------|
| 1             | Ácido clorosulfónico soportado en SiO <sub>2</sub> | -1         | 20                     |
| 2             | Ácido benceno 1,2,4,5 tetracarboxílico             | 1.92       | 20                     |
| 3             | Ácido benceno 1,2,4 tricarboxílico                 | 2.52       | 32                     |
| 4             | Ácido ftálico                                      | 2.92       | 65                     |
| 5             | Ácido trifluoroacético                             | 3.16       | 54                     |
| 6             | Ácido benzoico                                     | 4.2        | 0                      |
| 7             | Ácido acético                                      | 4.75       | 0                      |

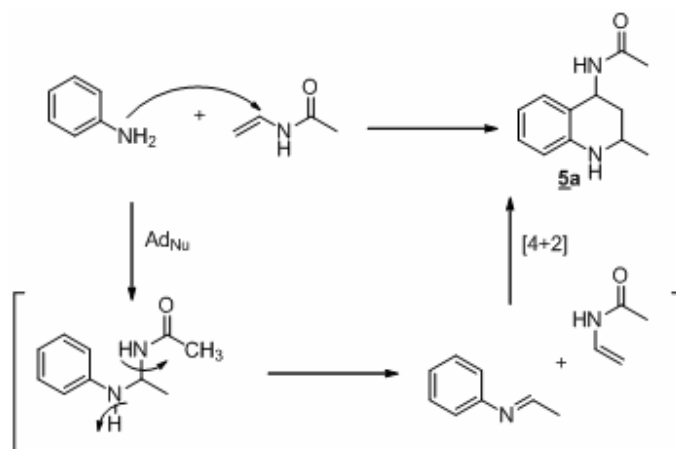
De los resultados de la tabla 3, se realizó una gráfica donde se correlaciona el pKa de los diferentes ácidos de Brönsted vs el rendimiento obtenido, con el fin de encontrar una posible relación entre el rendimiento y la fuerza de los diferentes ácidos estudiados (figura 14).

Figura 14. Comparación entre el rendimiento y el pKa de los ácidos de Brønsted utilizados.



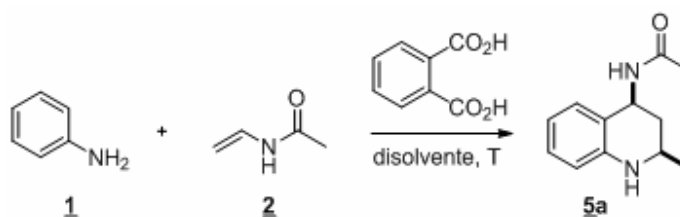
La figura 14 indicó que existe una relación evidente entre el valor de pKa de un ácido y el rendimiento del producto **5a**: los ácidos débiles con pKa mayor a 4.2 no cataliza este proceso (ensayo 6 y 7), mientras los ácidos fuertes con el pKa menor a 2.5 (ensayos 1-3), lo catalizan pero insuficientemente (rend. del producto **5a** 20-30%). Solo los dos ácidos con pKa “medianos” (2.9-3.2) garantizan el proceso eficiente para obtener el producto deseado (ensayos 4 y 5). Estos hechos se pueden explicar de la siguiente manera: alta concentración de ácido en el medio puede dificultar el ataque nucleofílico de la anilina al doble enlace de la enamida (N-vinil acetamida). Por otra parte, a pKa altos (acidez baja) la eliminación del grupo acetilo se vería imposibilitada ya que no habría en el medio la cantidad de protones necesaria para que se pudiera llevar a cabo la eliminación y posterior cicloadición. Estos resultados permiten proponer la ruta mecanística para la obtención del producto **5a** (esquema 23).

Esquema 23. Proceso dominó que involucra las dos etapas de Ad<sub>Nu</sub> y cicloadición [4+2].



Consecuentemente con la optimización de los parámetros de reacción promovida por ácido ftálico, se analizó el efecto del solvente en el transcurso de la reacción; para esto se probaron diferentes solventes que fueran en lo posible inocuos y que a la vez ofrecieran buenos rendimientos (tabla 4). Fue así como a partir nuevamente de anilina (1 mmol) (**1**) N-vinil acetamida (2.3 mmol) (**2**) y ácido ftálico (1 mmol) se realizó la síntesis del compuesto **5a** en diferentes solventes.

Tabla 4. Solventes utilizados en la reacción imino Diels-Alder tipo dominó.



| Condiciones | Disolvente              | Temperatura °C | % Rendimiento |
|-------------|-------------------------|----------------|---------------|
| 1           | Metanol <sub>seco</sub> | t.a.           | 60            |
| 2           | Metanol                 | t.a.           | 65            |
| 3           | Metanol:Agua<br>(1:1)   | t.a.           | 46            |

| Condiciones | Disolvente            | Temperatura °C | % Rendimiento |
|-------------|-----------------------|----------------|---------------|
| 4           | Agua                  | t.a.           | 44            |
| 5           | PEG 400               | t.a.           | 34            |
| 6           | Metanol               | 40 °C          | 70            |
| 7           | Agua                  | 40 °C          | 49            |
| 8           | Metanol:Agua<br>(1:1) | 40 °C          | 52            |

Los resultados obtenidos permitieron ver que el metanol era el mejor solvente de la reacción a una temperatura de 40 °C. Además el uso de solventes totalmente inocuos como agua y PEG 400 demostró una vez más la robustez de la reacción imino DA y da una luz en la búsqueda de medios de reacción que sean totalmente inocuos y que brinden buenos rendimientos. Sin embargo, la temperatura de reacción y la solubilidad de los precursores están directamente relacionados con este aspecto y son los principales inconvenientes que se deben afrontar.

En esta etapa la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5a**) fue obtenida nuevamente como un sólido beige con un punto de fusión definido y con un rendimiento entre el 34 y el 70%, la caracterización se realizó nuevamente por las técnicas instrumentales mencionadas anteriormente y confirmaron la estructura y la estereoquímica de la molécula.

Por último, en esta etapa de la optimización de los parámetros de reacción se estudió el efecto de la cantidad de promotor ácido en la reacción imino DA para la síntesis de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida. En este caso se partió de anilina (**1**) y N-vinil acetamida (**2**) en metanol como solvente de reacción a una temperatura de 40 °C. Se realizaron cuatro experimentos en las que se varió la cantidad de ácido ftálico adicionado en cada caso (tabla 5).

**Tabla 5. Estudio de la cantidad de promotor ácido utilizado en la reacción imino DA.**

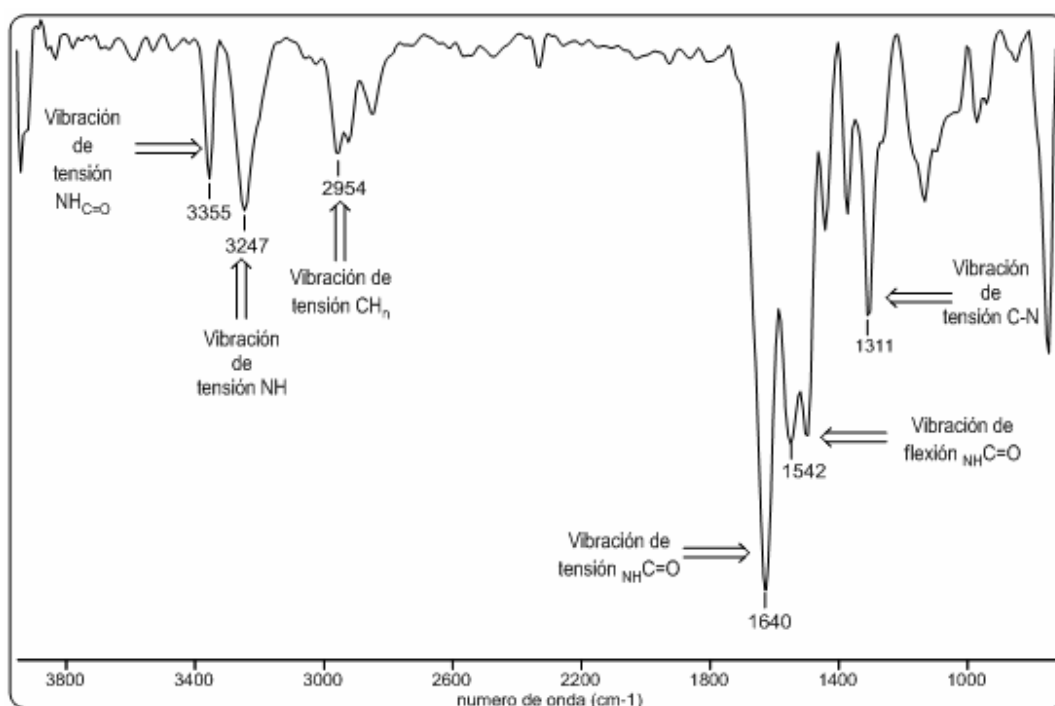
| Cantidad de promotor ácido | Rendimiento |
|----------------------------|-------------|
| %                          | %           |
| <b>30</b>                  | 0           |
| <b>50</b>                  | 0           |
| <b>75</b>                  | 25          |
| <b>100</b>                 | 70          |
| <b>120</b>                 | 70          |

Los resultados obtenidos permitieron concluir que el ácido ftálico no puede ser considerado como un catalizador ya que cantidades de 30-50% mol no promueven la reacción. Sin embargo, relaciones de 75-120% mol respecto a los precursores permiten que la reacción se lleve a cabo, por lo que el ácido ftálico es considerado como el promotor de la reacción. La N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**5a**) fue obtenida como un sólido beige con un punto de fusión definido igual al obtenido en las dos primeras etapas del estudio y con un rendimiento entre el 25 y el 70%. La caracterización se realizó por las técnicas instrumentales mencionadas anteriormente y confirmaron la estructura y la estereoquímica de la molécula.

La caracterización del compuesto final de esta reacción modelo se realizó en primer lugar por sus características físicas, luego a través de diferentes técnicas instrumentales como espectroscopia infrarroja, cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , que permitieron confirmar la estructura de la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**5a**).

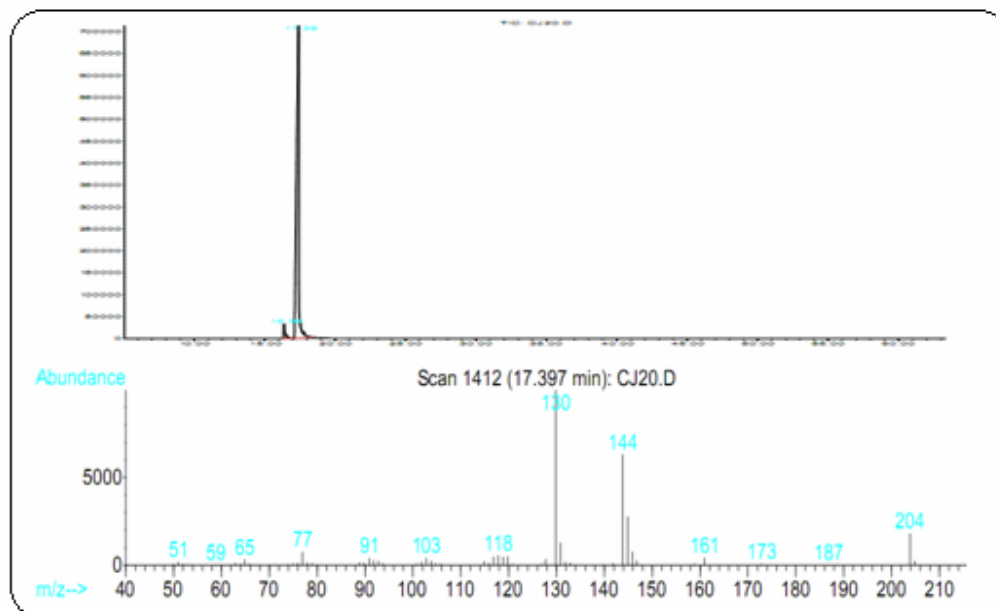
La N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (PM: 204.13 g/mol) se obtuvo como un sólido beige con un punto de fusión definido de 170 - 172 °C. El análisis por espectroscopía infrarroja permitió determinar bandas de absorción características para esta molécula. En el espectro de IR se destacan la banda de tensión de NH de la amida (3335  $\text{cm}^{-1}$ ) y la banda de tensión del enlace NH del anillo tetrahydroquinolínico (3247  $\text{cm}^{-1}$ ) (figura 15).

Figura 15. Espectro de infrarrojo para la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5a**).



La cromatografía de gases acoplada a un detector selectivo de masas (CG-EM), proporcionó la corriente iónica total reconstruida donde se observa un solo pico con un tiempo de retención ( $t_R$ ) de 17.39 min, su análisis por espectroscopía de masas mostró el ion molecular, con una relación  $m/z$  de 204 que coincidía con la masa correspondiente a la de la fórmula de la molécula sintetizada (**5a**) (figura 16).

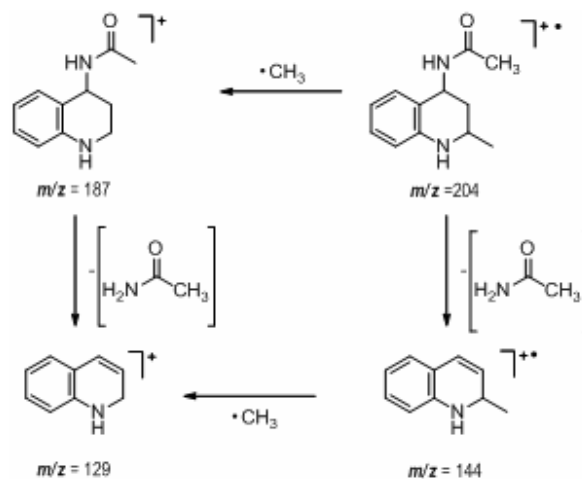
**Figura 16. Corriente iónica total (CIT) y espectro de masas para la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il acetamida) (5a).**



Según el espectro de masas obtenido, se observan algunas pérdidas lógicas de unidades de masa como el metilo ( $\text{CH}_3$ ) y el grupo acetamido ( $\text{NHCOCH}_3$ ). Una posible ruta de fragmentación que explique las dos rupturas más importantes sufridas por el ion molecular ( $\text{M}^+$ ) ( $m/z=204$ ). La primera correspondiente a la pérdida de 15 unidades, debido a la ruptura simple del metilo en la posición C-2 del anillo tetrahydroquinolínico. Generando el ion correspondiente  $m/z$  187, y la pérdida de 58 unidades, referente a la pérdida del grupo acetamido en la posición C-4 del anillo tetrahydroquinolínico, vía reordenamiento tipo McLafferty,<sup>48</sup> esta ruptura genera el ion correspondiente  $m/z$  145. Por último, el IPB  $m/z$  130 se puede explicar, ya sea a partir de la pérdida de 15 unidades del ion 145  $m/z$ , o a través de la pérdida de 58 unidades del ion  $m/z$  187 (esquema 24).

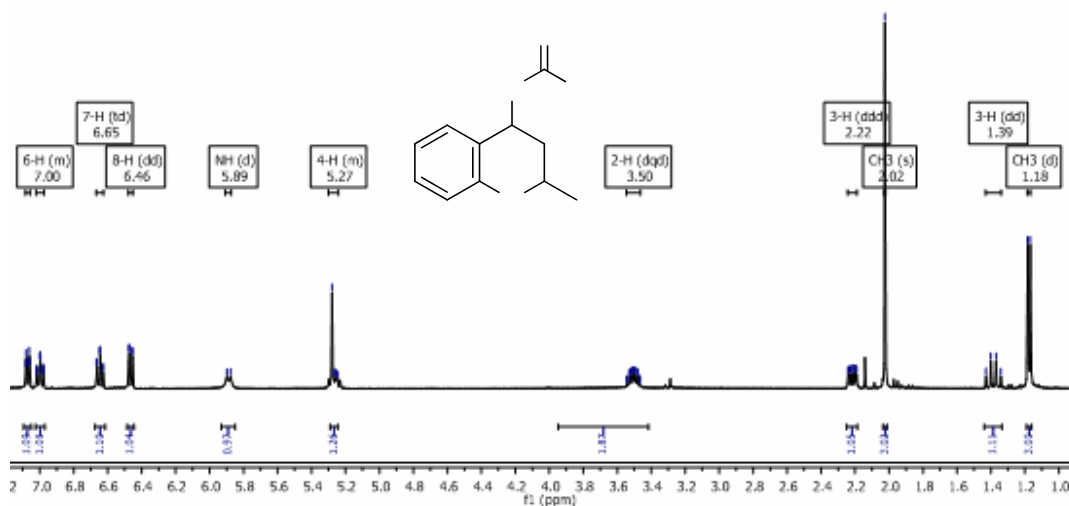
<sup>48</sup> F.W. McLafferty, F. Turecek.; "Interpretation of mass spectra". 1993, "University Science Books". United States of America 4ª edición. p.p. 35-38.

**Esquema 24. Posible ruta de fragmentación para la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il acetamida) (**5a**).**



Por último, el análisis de  $^1\text{H}$  RMN de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il acetamida) (**5a**) proporcionó datos que permitieron elucidar la estereoquímica de la molécula sintetizada (figura 17).

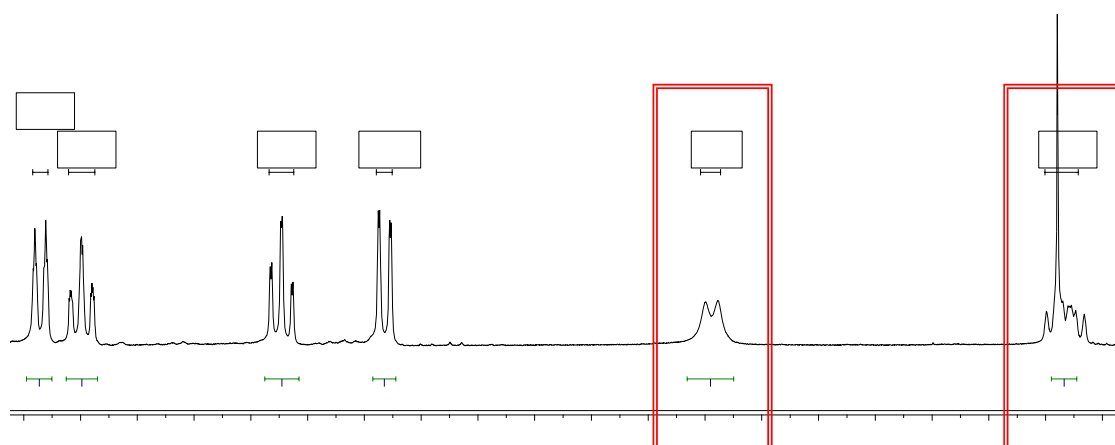
**Figura 17. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5a**).**



En primer lugar, los protones aromáticos (5-H, 6-H, 7-H y 8-H) se encuentran ubicados a 7.09 - 7.05, 7.03 - 6.96, 6.65 y 6.46, respectivamente, los protones 5-H

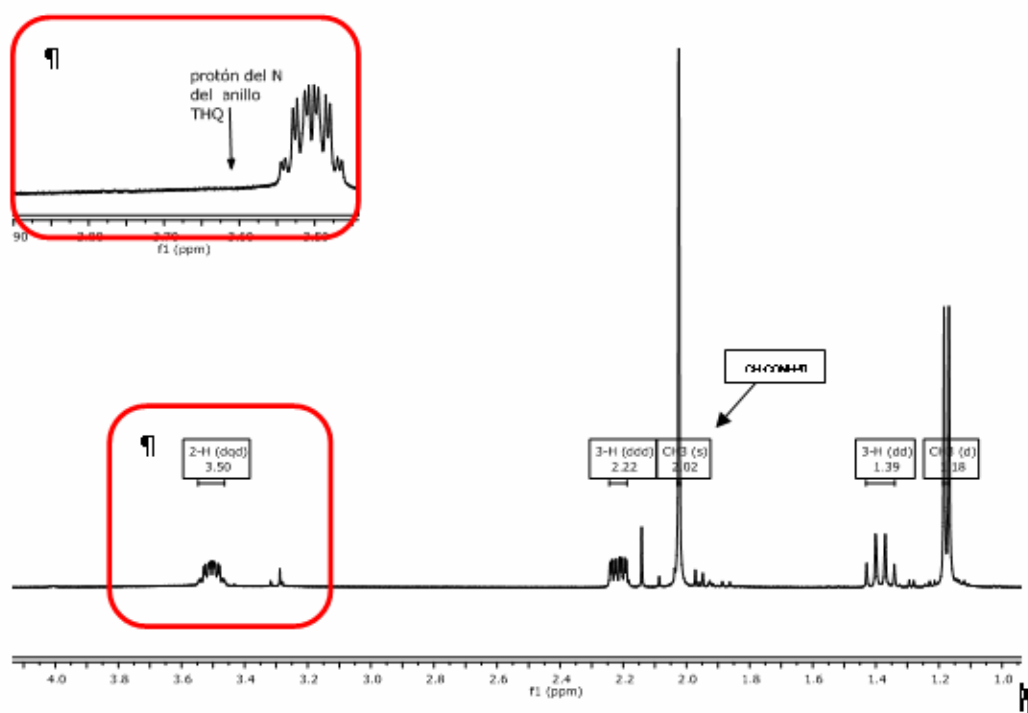
y 6-H aparecen a campos más bajos (frecuencias altas) debido a posibles alteraciones de su entorno químico con el sistema acetamídico. Por otro lado, el protón 7-H se observa como una *td* debido al efecto a corto alcance de los protones 6-H y 8-H con constante de acoplamiento de 7.5 Hz y una constante de acoplamiento pequeña de 1.1 Hz por efecto del protón 5-H. Por último en esta zona aromática el protón 8-H se observa como una *dd* debido a interacciones a corto alcance con el protón 7-H y 6-H con constantes de acoplamiento de 8.0 y 1.0 Hz. La expansión de la zona aromática nos permite identificar los protones asociados al nitrógeno amídico (5.89 ppm) y el C-4 del anillo tetrahydroquinolínico (5.27 ppm), ya que estos presentan un desapantallamiento dado que sus entornos químicos se ven afectados por átomos muy electronegativos (N y O en el caso del protón amídico y N en el caso del protón asociado a C-4) provocando que sus señales aparezcan a campos bajos. Por otra parte, el hecho de que la señal del protón amídico aparezca como una dupleta confirma nuestra teoría ya que este solo puede interaccionar con el protón presente en la posición C-4 del anillo (figura 18).

**Figura 18. Expansión de la zona aromática del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5a**).**



Por otra parte, la expansión de la zona alifática muestra datos interesantes. En primer lugar, se observa en 3.5 ppm el protón 2-H como una *dqd* con constantes de acoplamiento 12.5, 6.2 y 2.2 Hz, también se pueden observar los protones metílicos ubicados en C-2 del anillo a 1.18 ppm. Como una dupleta con constante de acoplamiento de 6.3 Hz. El metilo de la acetamida se observa un poco más desplazado en forma de un singulete a 2.02 ppm (figura 19).

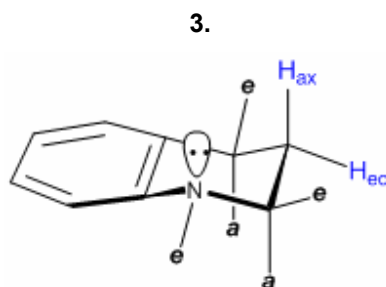
Figura 19. Ampliación de la zona alifática del espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5a**).



Sin embargo, los datos más interesantes son las señales a 1.39 y 2.22 ppm, pertenecientes a los dos protones presentes en la posición C-3 del anillo. Este hecho indica que estos protones están afectados por un ambiente químico

diferente, definiéndolos como protones diastereo-tópicos,<sup>49,50</sup> dándoles una ubicación diferente definida en el espacio (figura 20).

**Figura 20. Disposición espacial de los protones diastereotópicos presentes en la posición C-**



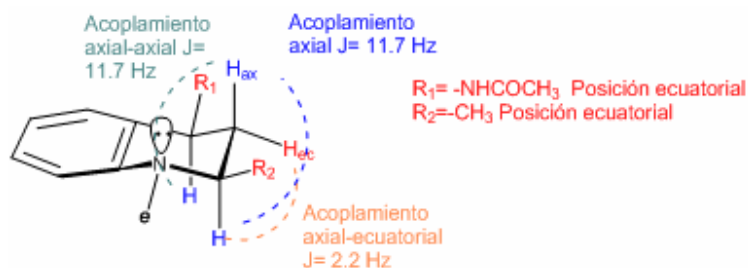
Teniendo en cuenta este hecho y basándonos en fundamentos teóricos,<sup>51</sup> es posible a través de los acoplamientos entre el protón 2-H y los protones 3-H asignar las señales para los protones 3-H<sub>ax</sub> y 3-H<sub>ec</sub>. Tomando como punto de partida la forma de *ddd* de la señal en 2.22 ppm con constantes de acoplamiento de 12.5, 6.0, 2.3 Hz, se puede observar que acopla con el protón 2-H<sub>ax</sub> con una  $J = 2.3$  Hz, es decir, que se presenta un acoplamiento de tipo *ecuatorial-axial*,<sup>49</sup> por lo que la señal en 2.22 ppm corresponde al protón 3-H<sub>ec</sub>, de modo que la señal en 1.39 ppm con constantes de acoplamiento 23.7 y 11.7 Hz correspondería al protón 3-H<sub>ax</sub> y debería acoplar con el protón 2-H<sub>ax</sub> manteniendo una constante de acoplamiento grande, común en acoplamientos de tipo *axial-axial*.<sup>49</sup> Esta teoría se comprobó al observar una constante de acoplamiento entre estos dos protones de 11.7 Hz. De igual modo, se analizaron los acoplamientos entre el protón 4-H y 3-H, encontrando una constante de acoplamiento de 11.7 Hz, perteneciente a un acoplamiento *axial-axial*. Así fue posible determinar la disposición espacial de los protones ubicados en las posiciones C-2, C-3 y C-4 del anillo tetrahidroquinolínico, además de determinar la ubicación espacial de los grupos sustituyentes en las posiciones C-2 y C-4 (figura 21).

<sup>49</sup> Carey, F. "Química orgánica" 3ª Ed, McGraw-Hill. Madrid, 1999, 462-463.

<sup>50</sup> Breitmaier, "Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry". 3ª ed. John Wiley & Sons, Germany, 2002, 43-46.

<sup>51</sup> Morrison, R. T.; Boyd, R. N. "Química Orgánica". 5ª edición Pearson, 1998, 572-575.

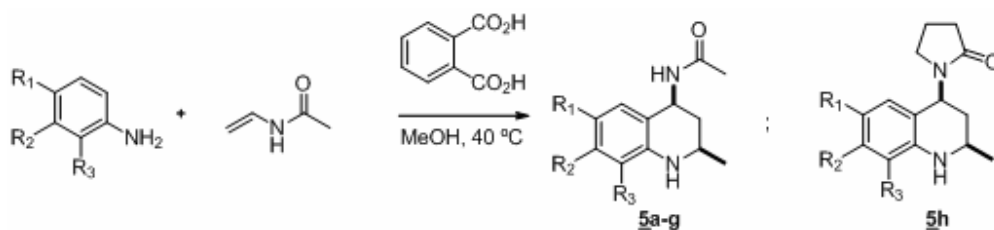
Figura 21. Estructura propuesta para la N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5a).



## 5.2. SÍNTESIS DE UNA NUEVA SERIE DE N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS

Luego de optimizar las condiciones de reacción para la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos se procedió a sintetizar una serie de nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-g**), mediante la reacción imino DA multicomponente. Para esto se utilizaron diferentes anilinas sustituidas y N-vinil acetamida o N-vinil pirrolidona como precursores. Se utilizó metanol como solvente y ácido ftálico como promotor ácido de la reacción, durante un tiempo entre seis a diez horas con agitación a una temperatura de 40 °C. La preparación de la molécula (**5h**) fue realizada utilizando la reacción imino DA tipo dominó entre anilina y N-vinil-pirrolidin-2-ona en las mismas condiciones que con N-vinil acetamida (tabla 6).

Tabla 6. Síntesis de una nueva serie de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-g**) y pirrolidin-2-ona (**5h**).



| Comp.          | <u>5a</u> | <u>5b</u> | <u>5c</u> | <u>5d</u> | <u>5e</u> | <u>5f</u> | <u>5g</u> | <u>5h</u> |
|----------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| R <sub>1</sub> | H         | Cl        | H         | H         | OMe       | H         | H         | H         |
| R <sub>2</sub> | H         | H         | Cl        | H         | H         | OMe       | H         | H         |
| R <sub>3</sub> | H         | H         | H         | Cl        | H         | H         | OMe       | H         |

Los compuestos sintetizados fueron obtenidos como sólidos estables de color beige con rendimientos entre el 50 y el 73% a excepción del compuesto (5d) que presentó un rendimiento del 35 %. (Tabla 7). Este rendimiento bajo puede ser debido por la presencia del átomo electronegativo en posición *orto* del grupo amino.

Tabla 7. Propiedades físicas de la nueva serie de N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y pirrolidin-2-ona (5h).

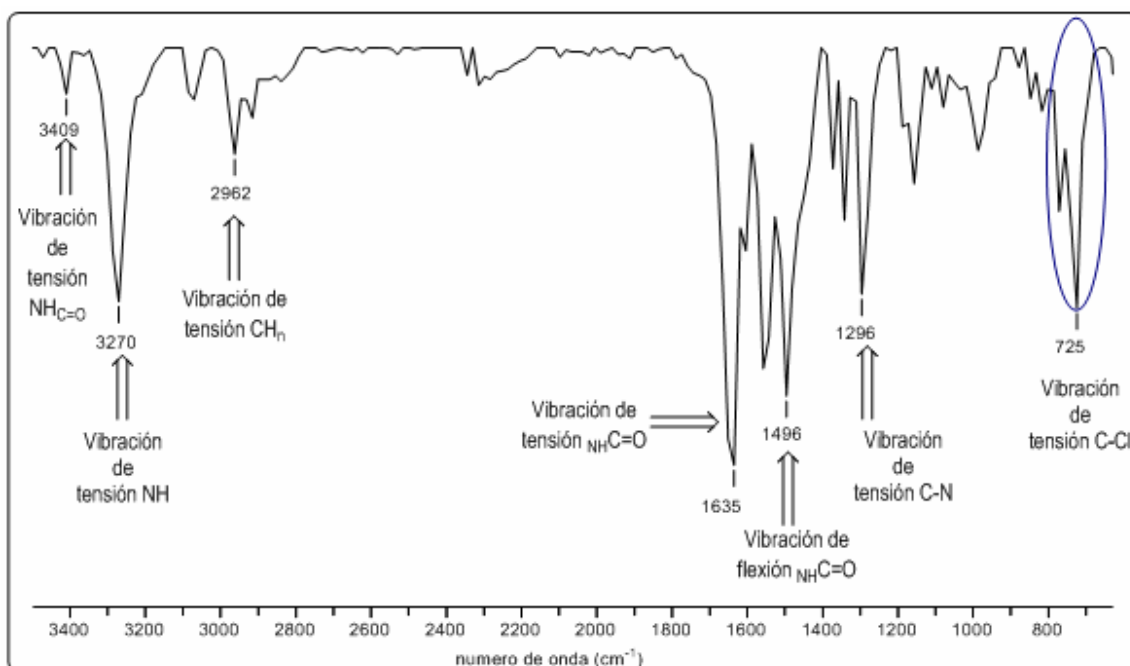
| Compuesto | Fórmula molecular   | PM (g/mol) | P.f. (°C) | Rto. (%) |
|-----------|---|------------|-----------|----------|
| <u>5a</u> | C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O              | 204.13     | 170-172   | 70       |
| <u>5b</u> | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O            | 238.09     | 190-192   | 50       |
| <u>5c</u> | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O            | 238.09     | 197-199   | 58       |
| <u>5d</u> | C <sub>12</sub> H <sub>15</sub> ClN <sub>2</sub> O            | 238.09     | 203-205   | 35       |
| <u>5e</u> | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 231.14     | 176-178   | 68       |
| <u>5f</u> | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 231.14     | 185-187   | 63       |
| <u>5g</u> | C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 231.14     | 184-186   | 70       |
| <u>5h</u> | C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O              | 230.14     | 190-192   | 67       |

El análisis por espectroscopia infrarroja permitió determinar grupos estructurales claves en la molécula. Basados en los datos de la literatura, estos grupos presentan bandas de absorción características,<sup>52</sup> -OCH<sub>3</sub> (1250 – 1130 cm<sup>-1</sup>), -NH (3500 – 3200 cm<sup>-1</sup>), -C-Cl (780 – 550 cm<sup>-1</sup>) y -NHCO 3300 – 3100 cm<sup>-1</sup>). En las figuras 22 y 23 se pueden ver claramente las bandas de absorción pertenecientes

<sup>52</sup> Conley, R. T. "Espectroscopia infrarroja", Alhambra. D.F. México, 1979, p 126-139 y 140-145.

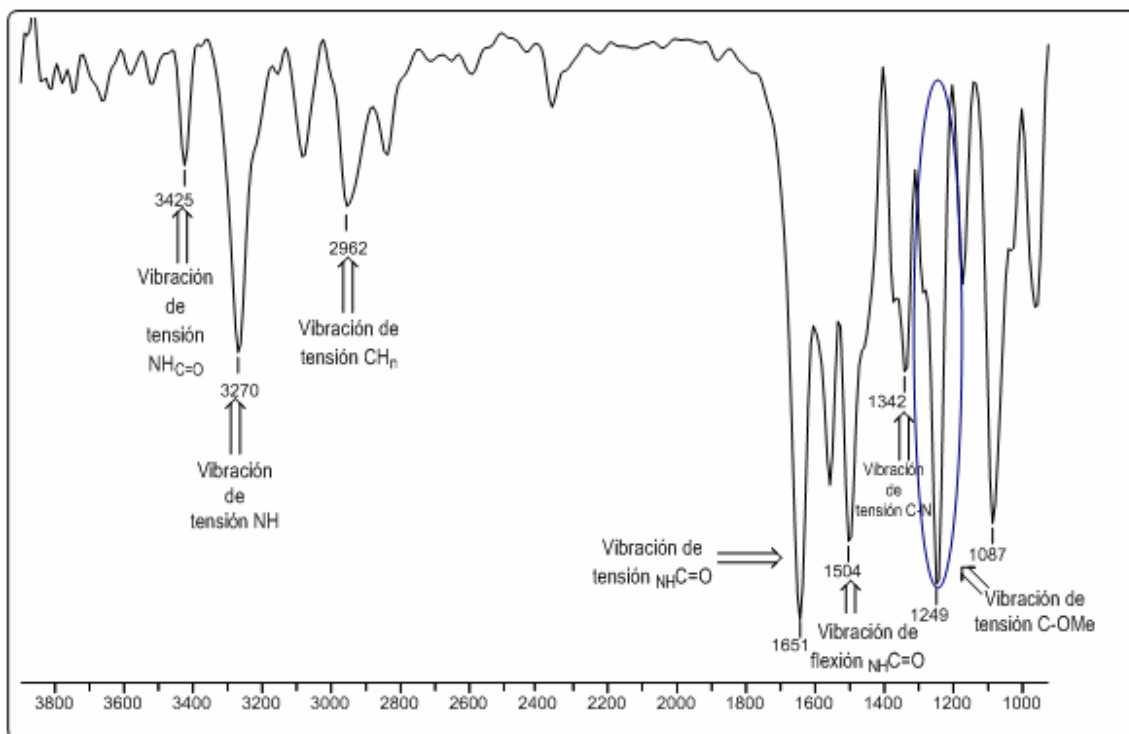
al enlace C-Cl y al -OMe de los compuestos **5d** y **5g**, respectivamente. Estas dos bandas nos permiten tener una idea clara de que se llevó a cabo la inclusión de estos grupos funcionales en el producto esperado. Este indicio permite inferir que la reacción con las diferentes anilinas utilizadas resulta ser efectiva.

**Figura 22. Espectro de IR para la N-(8-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (5d).**



Para el caso del espectro IR perteneciente a la N-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5g**), molécula que incluye el grupo metoxilo en la posición C-8, se observa una banda de absorción a  $1240\text{ cm}^{-1}$ , la cual se presenta generalmente como una dupleta o una señal ancha con un hombro característico.<sup>51</sup>

Figura 23. Espectro de IR para la N-(8-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5g**).



Este análisis IR fue realizado para toda la serie, entregando resultados coherentes con todos los sistemas moleculares sintetizados. En la tabla 8 se recopiló toda la información estructural proporcionada por este análisis para todas las moléculas **5a-h**. En general, los datos proporcionados se describen para grupos concluyentes de la obtención de las N-acetamidas y pirrolidin-2-ona.

Tabla 8. Características espectrales de IR para las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-g**) y -pirrolidin-2-ona (**5h**).

| Bandas (cm <sup>-1</sup> ) |          |          |      |      |     |
|----------------------------|----------|----------|------|------|-----|
| THQ                        | NH amida | NH amina | C=O  | OMe  | Cl  |
| <b>5a</b>                  | 3335     | 3247     | 1640 | ---  | --- |
| <b>5b</b>                  | 3383     | 3290     | 1635 | ---  | 725 |
| <b>5c</b>                  | 3364     | 3284     | 1637 | ---  | 733 |
| <b>5d</b>                  | 3409     | 3270     | 1634 | ---  | 725 |
| <b>5e</b>                  | 3425     | 3286     | 1635 | 1240 | --- |
| <b>5f</b>                  | 3371     | 3286     | 1631 | 1247 | --- |
| <b>5g</b>                  | 3425     | 3270     | 1651 | 1249 | --- |
| <b>5h</b>                  | 3354     | 3256     | 1647 | 1243 | --- |

Teniendo claro la identificación de los grupos funcionales más importantes para la serie de compuestos sintetizados, estos fueron analizados por cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas (CG-EM) donde se observaron resultados igualmente favorables, obteniendo los iones moleculares de cada una de las acetamidas y de igual forma se logró observar la pureza de la serie (Tabla 9).

Tabla 9. Tiempo de retención, ion molecular y peso molecular de las nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-g**) y -pirrolidin-2-ona (**5h**).

| Producto  | P.M. (g/mol) | $t_R$ (min) | $M^{+}$ (m/z) |
|-----------|--------------|-------------|---------------|
| <b>5a</b> | 204.13       | 17.39       | 204           |
| <b>5b</b> | 238.09       | 21.09       | 238           |
| <b>5c</b> | 238.09       | 22.67       | 238           |
| <b>5d</b> | 238.09       | 22.66       | 238           |
| <b>5e</b> | 234.14       | 20.60       | 234           |
| <b>5f</b> | 234.14       | 20.78       | 234           |
| <b>5g</b> | 234.14       | 21.38       | 234           |
| <b>5h</b> | 230.14       | 21.31       | 230           |

Un análisis detallado mostró la aparición de un solo pico con un tiempo de retención  $t_R$  de 21.09 min lo que nos permitía determinar que el compuestos estaba puro (figura 24). De igual modo, el espectro de masas obtenido nos permitió confirmar la presencia del Cl en las moléculas finales, **5b-d**. Esto debido a que, según los datos de la literatura, este átomo presenta dos isotopos <sup>35</sup>Cl y <sup>37</sup>Cl,

señalando al isótopo  $^{35}\text{Cl}$  como el más abundante y el isótopo  $^{37}\text{Cl}$  se encuentra en una abundancia relativa de 32.5%.<sup>53</sup> De este modo, en nuestro caso el ion molecular presentaría una señal a dos unidades de masa carga del ion molecular con una intensidad en relación 1:3 ( $^{35}\text{Cl}:$  $^{37}\text{Cl}$ ) (figura 25).

Figura 24. CIT para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5b**).

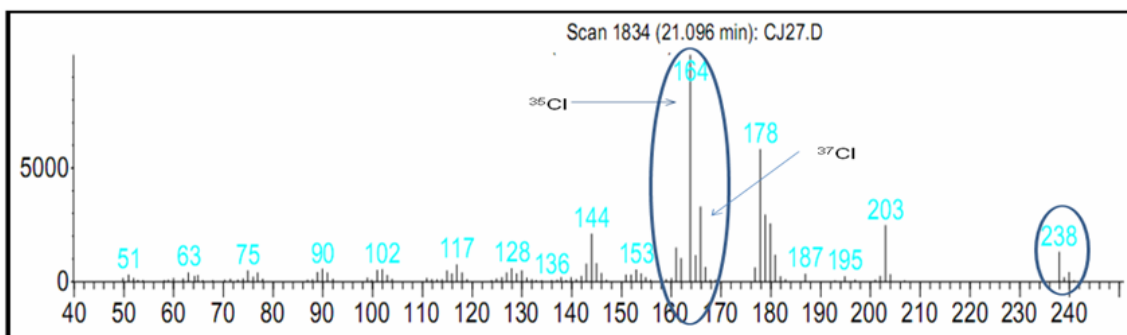
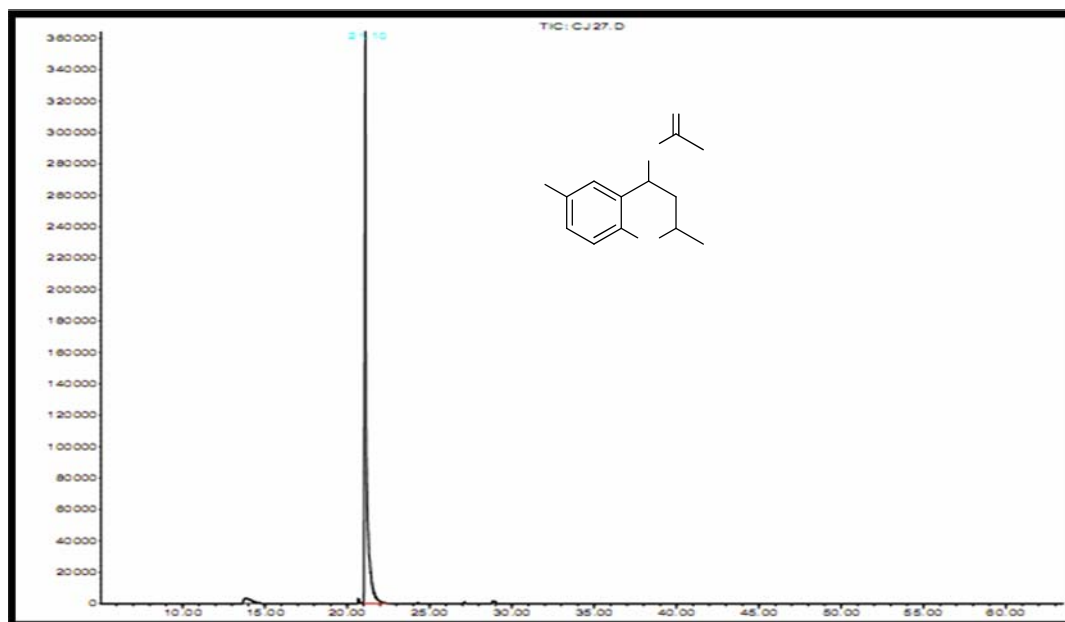


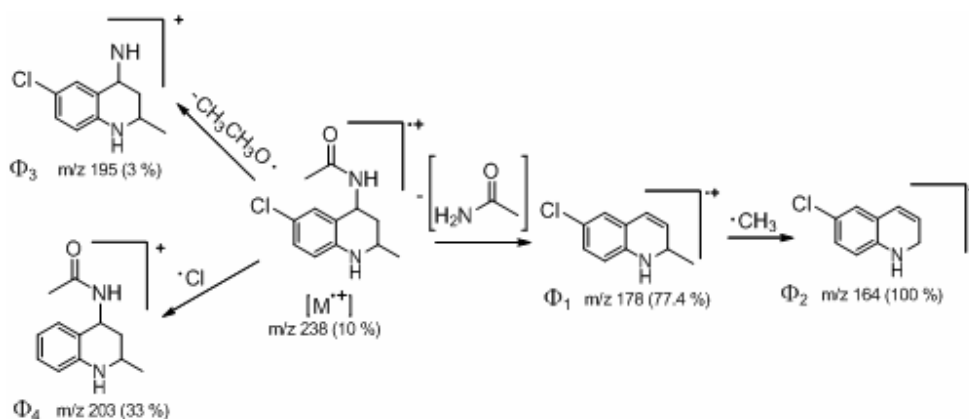
Figura 25. Espectro de masas para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5b**).



<sup>53</sup> Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Nieman, T. A.; "Principios de análisis instrumental". 5ª Ed. Mc Graw Hill. Madrid, 2001, p 544-547.

Estas apreciaciones junto con algunos picos que son atribuidos a pérdidas coherentes de fragmentos de la molécula (esquema 23), nos permitió confirmar la presencia del Cl en la molécula.

**Esquema 25. Posible ruta de fragmentación para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5b**).**



Esta posible ruta de fragmentación propuesta en el esquema 25 permite encontrar pérdidas que se pueden explicar a través de fragmentos moleculares lógicos. En primera instancia ( $\Phi_1$ ) es atribuida a una estructura estable como la 6-cloro-2-metil-1,2-dihidroquinolina generada a través de una pérdida tipo McLafferty de la acetamida. Esta posteriormente por la eliminación de 15 genera a ( $\Phi_2$ ) la cual es el ion pico base (IPB). Por otra parte, la especie ( $\Phi_3$ ) se explica por la pérdida de 35 unidades perteneciente al Cl radical. Estas tres rupturas nos permiten confirmar que este espectro de masas puede ser perteneciente a la N-(6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5b**).

De igual modo y continuando con el análisis de los espectros de CG-EM, la corriente iónica total reconstruida para el producto **5e** permitió comprobar la pureza del compuesto (figura 26). Por otro lado, el espectro de masas permitió

determinar que el ion molecular del espectro concordaba con el peso molecular del compuesto (figura 27).

Figura 26. CIT para la N-(6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida **5e**.

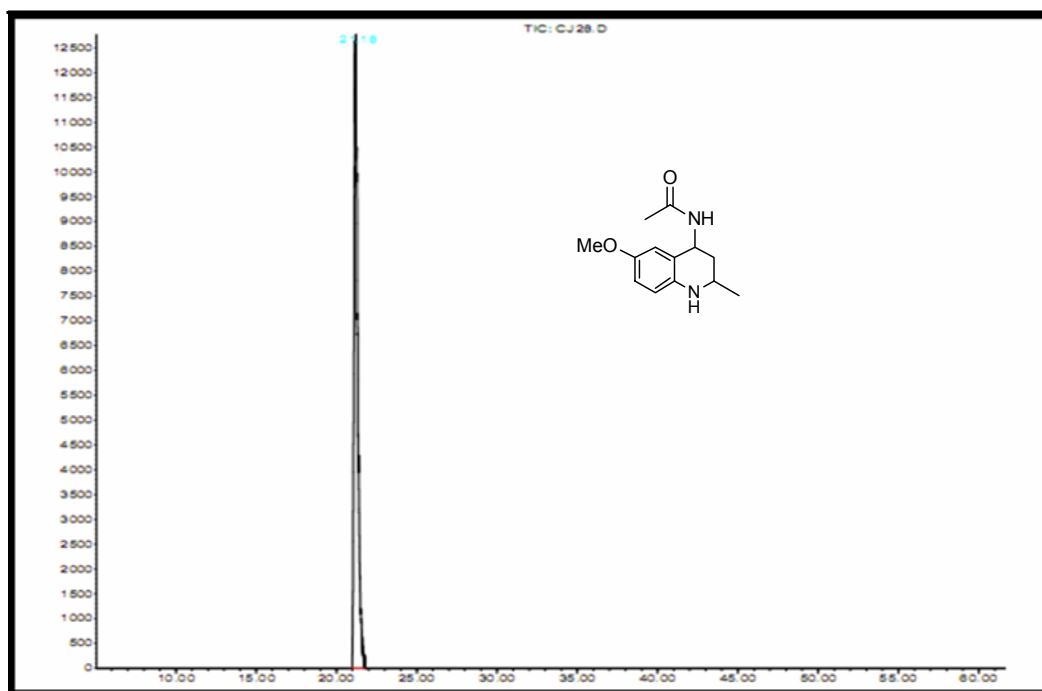
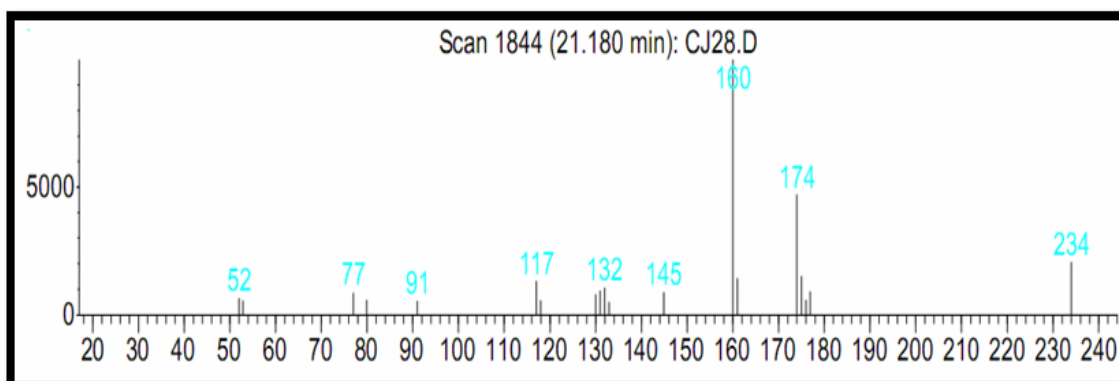
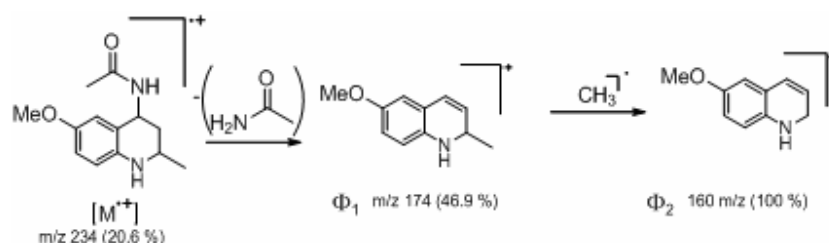


Figura 27. Espectro de masas para la N-(6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida **5e**.



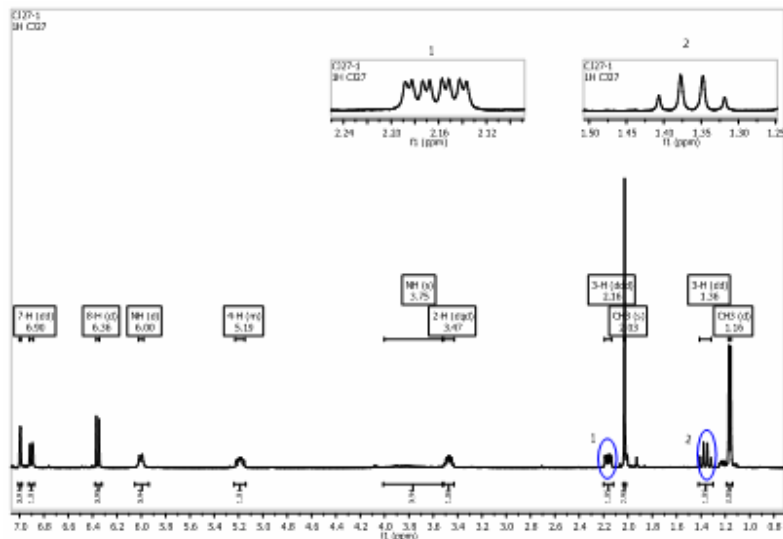
Una posible ruta de fragmentación propuesta para este espectro se muestra en el esquema 26, en la cual se explican a través de pérdida de moléculas lógicas los picos 174 y 160. La generación del fragmento ( $\Phi_1$ ) se explica a través de una pérdida tipo McLafferty de la acetamida, mientras la pérdida de  $m/z$  15 de este catión radical generan el IPB, fragmento ( $\Phi_2$ )

**Esquema 26. Posible ruta de fragmentación para la N-(6-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5e**).**



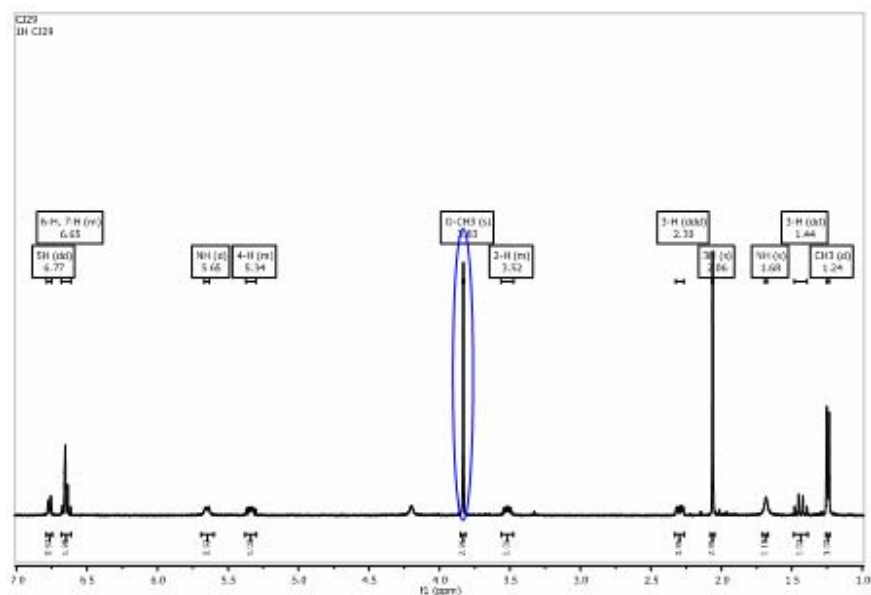
El análisis por resonancia magnética nuclear confirmó la estructura química de las nuevas N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas. A partir de los datos obtenidos y basándonos en la elucidación estructural de la molécula **5a**, se pudo encontrar la disposición espacial de todas las moléculas. Tomando a modo de ejemplo el espectro de  $^1\text{H}$  RMN del compuesto **5b** (figura 28), se observa nuevamente la aparición de dos señales correspondientes a los protones ubicados en C-3. Una comparación con las constantes de acoplamiento del protón ubicado en C-2 permitió encontrar un acoplamiento tipo axial-axial con una constante de acoplamiento de 12 Hz y un acoplamiento axial-ecuatorial con una constante de acoplamiento de 2.3 Hz permitiendo así definir la estereoquímica de la molécula.

Figura 28. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN para la N-(6-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5b**).



Por otro lado, otro hecho interesante en los espectros de los compuestos **5d-f** fue la aparición de una señal (3.72 ppm) que integraba para tres protones y que aparecía como un singulete. Este hecho permitió confirmar la presencia del grupo metoxilo en la estructura de la molecular (figura 29).

Figura 29. Espectro de  $^1\text{H}$  RMN para la N-(8-Metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida (**5g**).



La relación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para las señales de los compuestos sintetizados de los espectros  $^1\text{H}$  RMN y  $^{13}\text{C}$  RMN, se presentan en las tablas 10 y 11.

**Tabla 10. Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) y constantes de acoplamiento (Hz) para los espectros de  $^1\text{H}$  de las nuevas N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (**5a-g**) y N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona (**5h**).**

| Comp.     | Protones aromáticos |                     |                     |                | Protones alifáticos |                            |                            |                       |                            |                                     | 4-NHC(O)CH <sub>3</sub>                |                   |  |
|-----------|---------------------|---------------------|---------------------|----------------|---------------------|----------------------------|----------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------------|--|-------------------|--|
|           | 8-H                 | 7-H                 | 6-H                 | 5-H            | 1-NH                | 2-H <sub>ax</sub>          | 3-H <sub>ec</sub>          | 3-H <sub>ax</sub>     | 4-H <sub>ax</sub>          | CH <sub>3</sub>                     | 4-NH                                   | 2-CH <sub>3</sub> | OCH <sub>3</sub>                       |
| <b>5a</b> | 6.46 dd 8.0,<br>1.0 | 6.65 td 7.5,<br>1.1 | 7.03-<br>6.96 m     | 7.09-7.05<br>m | 3.5<br>br.s         | 3.50 dqd<br>11.7, 5.9, 2.2 | 2.22 ddd 11.7,<br>6.0, 2.3 | 1.39 dd<br>23.7, 11.7 | 5.31 ddd<br>11.7, 6.1, 6.0 | 1.18 d 6.3                          | 5.89 d<br>8.7                          | 2.02 s            | -                                      |
| <b>5b</b> | 6.36 d 8.5          | 6.90 dd 8.5,<br>2.3 | -                   | 7.00-6.99<br>m | 3.75<br>br.s        | 3.47 dqd<br>12.2, 6.2, 2.2 | 2.16 ddd 12.3,<br>6.0 2.3  | 1.36 dd<br>23.9, 12.0 | 5.21 ddd<br>12.2, 6.1, 6.0 | 1.16 d 6.3                          | 6.0 d<br>9.1                           | 2.03 s            | -                                      |
| <b>5c</b> | 6.53 td 7.7<br>1.0  | -                   | 6.48-<br>6.46 m     | 6.85 d 8.1     | 1.77 s              | 3.44 dqd<br>11.9, 6.3, 2.2 | 2.19 ddd 11.9,<br>6.1, 2.2 | 1.36 dd<br>23.6, 11.9 | 5.00 ddd<br>11.9, 6.2, 6.0 | 1.12 d 6.3                          | 6.01 s                                 | 1.89 s            | -                                      |
| <b>5d</b> | -                   | 7.13-7.10 m         | 6.57 t<br>7.8       | 7.01 d 7.7     | 1.70 s              | 3.58 dqd<br>12.3, 6.2, 2.2 | 2.26 ddd 12.3,<br>5.9, 2.2 | 1.45 dd<br>23.9, 12.1 | 5.35 ddd<br>12.1, 6.4, 6.2 | 1.27 d 6.3                          | 5.68 d<br>8.6                          | 2.06 s            | -                                      |
| <b>5e</b> | 6.47 d 8.6          | 6.65 dd 8.7,<br>2.9 | -                   | 6.70 d 8.6     | 1.84-<br>1.61 m     | 3.47 dqd<br>11.9, 6.3, 2.2 | 2.28 ddd 12.1,<br>6.2, 2.2 | 1.40 dd<br>23.7, 11.9 | 5.30 ddd<br>12.1, 6.5, 6.0 | 1.18 d 6.2                          | 5.66 d<br>8.7                          | 2.06 s            | 3.72 s                                 |
| <b>5f</b> | 6.04 s              | -                   | 6.26 dd<br>8.7, 1.9 | 7.00 d 8.1     | 1.79-<br>1.65 m     | 3.50 dqd<br>11.7, 6.3, 2.2 | 2.27 ddd 12.6,<br>5.6, 2.2 | 1.40 dd<br>25.1, 11.7 | 5.28 ddd<br>11.7, 6.3, 6.0 | 1.19 d 6.3                          | 5.58 d<br>7.2                          | 2.05 s            | 3.73 s                                 |
| <b>5g</b> |                     | 6.77 dd 6.8,<br>1.4 | 6.68-<br>6.61m      | 6.68-<br>6.61m | 1.68 s              | 3.52 dqd<br>11.8, 6.3, 2.3 | 2.30 ddd 12.6,<br>6.3, 2.2 | 1.44 dd<br>23.7, 11.6 | 5.33 ddd<br>11.8, 6.3, 6.2 | 1.24 d 6.3                          | 5.65 d<br>8.2                          | 2.06 s            | 3.83 s                                 |
| <b>5h</b> | 7.02 d 8.2          | 6.83.6.93 m         | 7.16-<br>7.25 m     | 7.16-7.25<br>m | 3.5<br>br.s         | 3.51 dqd<br>11.9, 6.3, 2.1 | 2.18 ddd 12.4<br>6.3, 2.1  | 1.25 dd<br>23.9, 11.9 | 11.9, 6.3, 6.2             | 4'H <sub>pirr</sub> 3.26-<br>3.30 m | 3'H <sub>pirr</sub><br>2.45-<br>2.49 m | 2.04 d            | 5'H <sub>pirr</sub><br>1.98-<br>2.03 m |

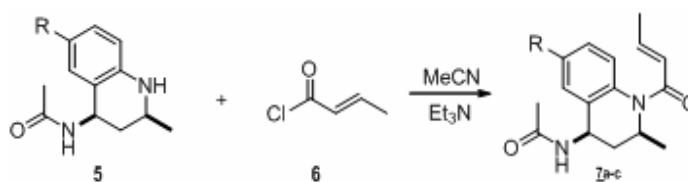
Tabla 11. Desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para los espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  de las nuevas N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g) y N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona (5h).

| Comp      | Desplazamientos químicos para el anillo tetrahydroquinolínico (ppm) |                   |      |       |       |       |       |       |       |                                | 4-NHC(O)CH <sub>3</sub> |                            | O-CH <sub>3</sub>          |                            |
|-----------|---|-------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------------------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
|           | 2-C   | 2-CH <sub>3</sub> | 3-C  | 4-C   | 4a-C  | 5-C   | 6-C   | 7-C   | 8-C   | 8a-C                           | C=O                     | CH <sub>3</sub>            |                            |                            |
| <u>5a</u> | 46.2  | 22.3              | 37.9 | 46.7  | 145.3 | 114.4 | 117.7 | 126.9 | 128.3 | 121.6                          | 170.3                   | 23.5                       | -                          |                            |
| <u>5b</u> | 46.3  | 22.1              | 37.5 | 46.5  | 141.3 | 117.0 | 118.1 | 125.1 | 128.2 | 122.9                          | 170.0                   | 23.5                       | -                          |                            |
| <u>5c</u> | 44.7  | 21.7              | 36.9 | 46.0  | 147.0 | 112.0 | 114.7 | 128.1 | 131.7 | 120.3                          | 169.3                   | 22.7                       | -                          |                            |
| <u>5d</u> | 46.4  | 22.2              | 37.6 | 46.6  | 141.4 | 117.1 | 118.2 | 125.3 | 128.3 | 123.0                          | 170.2                   | 23.6                       | -                          |                            |
| <u>5e</u> | 46.58   | 22.3              | 38.4 | 47.16 | 152.4 | 112.8 | 114.5 | 115.9 | 139.6 | 123.0                          | 170.2                   | 23.7                       | 56.0                       |                            |
| <u>5f</u> | 46.0  | 22.3              | 39.4 | 46.8  | 159.9 | 99.3  | 103.9 | 114.4 | 146.6 | 128.0                          | 170.2                   | 23.7                       | 55.3                       |                            |
| <u>5g</u> | 46.2  | 22.2              | 37.9 | 46.5  | 146.1 | 107.9 | 116.8 | 118.9 | 135.2 | 121.7                          | 170.2                   | 23.6                       | 55.51                      |                            |
| <u>5h</u> | 44.6  | 21.3              | 39.6 | 47.0  | 141.6 | 119.0 | 123.6 | 127.6 | 135.8 | C=O <sub>(pirr)</sub><br>122.3 | 170.1                   | 3'C <sub>pir</sub><br>15.6 | 4'C <sub>pir</sub><br>24.1 | 5'C <sub>pir</sub><br>35.2 |

### 5.3. SÍNTESIS DE NUEVAS N-(1-BUT-2-ENOIL)-2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS

Luego de obtener los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos, se llevó a cabo la N-crotonilación de las acetamidas (**5a,b,e**). Para esto se disolvieron, en acetonitrilo y se adiciono cloruro de crotonilo y trietilamina, durante un tiempo de reacción entre tres y cinco horas (tabla 12).

Tabla 12. Preparación de nuevas N-(1-But-2-enoil) acetamidas tetrahydroquinolínicos **7a-c**.



| Comp. | <b>7a</b> | <b>7b</b> | <b>7c</b> |
|-------|-----------|-----------|-----------|
| R     | H         | Cl        | OMe       |

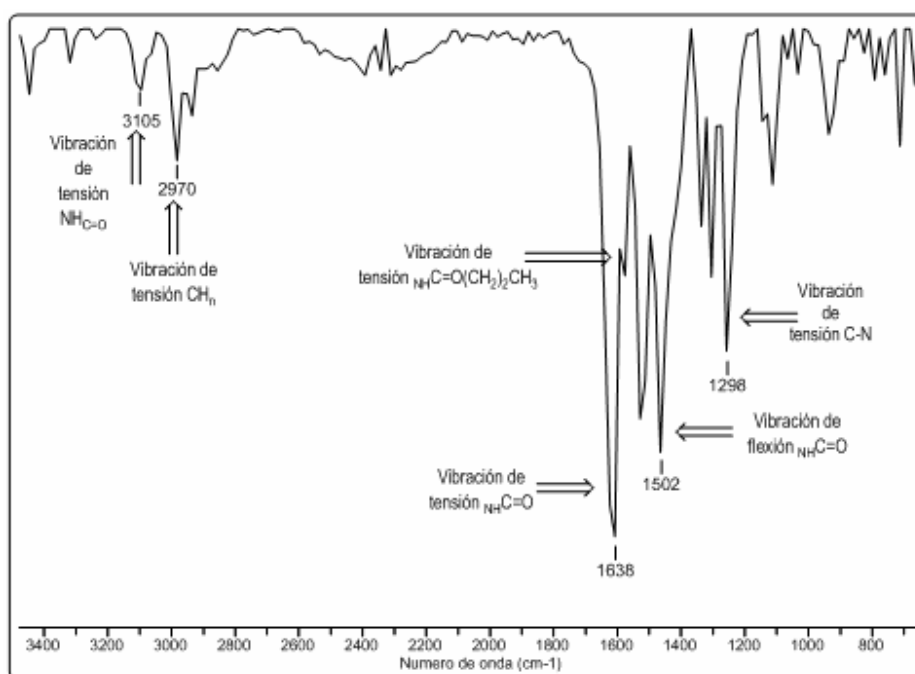
Los compuestos sintetizados **7a-c** fueron obtenidos como sólidos blancos con rendimientos entre 60 y el 70% (tabla 13).

Tabla 13. Propiedades físicas los productos N-acetilados (**7a-c**).

| Compuesto | Fórmula molecular   | PM (g/mol) | P.f. (°C) | Rto. (%) |
|-----------|---|------------|-----------|----------|
| <b>7a</b> | C <sub>16</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>   | 272.15     | 192-194   | 70       |
| <b>7b</b> | C <sub>16</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> | 306.19     | 201-203   | 60       |
| <b>7c</b> | C <sub>17</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>   | 302.20     | 208-210   | 67       |

El análisis por espectroscopia infrarroja mostró indicios que el fragmento crotonilo se había incorporado a la molécula. Tomando como ejemplo el espectro del compuesto **7a**, se puede observar la desaparición de la banda de la amina secundaria perteneciente al anillo tetrahydroquinolínico, además de encontrar absorciones características como la banda de tensión del carbonilo y la vibración de tensión del nitrógeno amídico (figura 30).

**Figura 30. Espectro de IR para el compuesto (7a).**



Las principales bandas de absorción para los compuestos **7a-c** se presentan en la tabla 14.

**Tabla 14. Características espectrales (IR) para las nuevas N-(1-But-2-enoil) acetamidas THQ (Za-c).**

| <b>Bandas (cm<sup>-1</sup>)</b> |                 |            |           |            |
|---------------------------------|-----------------|------------|-----------|------------|
| <b>Comp.</b>                    | <b>NH amida</b> | <b>C=O</b> | <b>Cl</b> | <b>OMe</b> |
| <b><u>7a</u></b>                | 3286            | 1638       | ---       | ---        |
| <b><u>7b</u></b>                | 3383            | 1635       | 725       | ---        |
| <b><u>7c</u></b>                | 3364            | 1637       | ---       | 1240       |

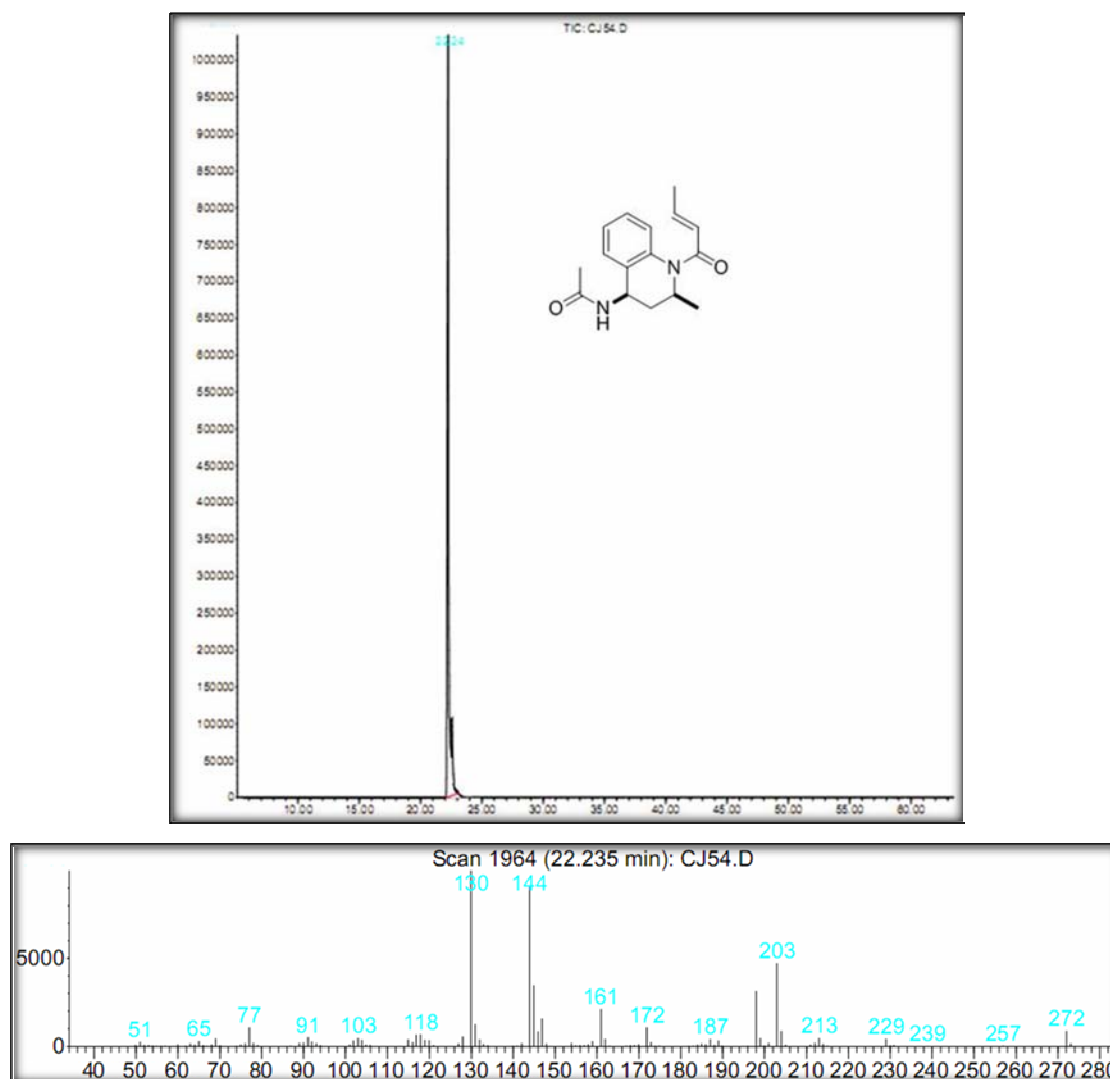
Con una idea clara del éxito en la síntesis de los compuestos **7a-c**, éstos fueron analizados por CG-EM, donde se pudo observar la pureza de los compuestos y iones moleculares acordes con el peso molecular de cada una de las moléculas (Tabla 15).

**Tabla 15. Datos de CG-EM de las nuevas N-(1-But-2-enoil) acetamidas THQ (Za-c).**

| <b>Comp.</b>     | <b>P.M. (g/mol)</b> | <b>t<sub>R</sub>(min)</b> | <b>M<sup>+</sup> (m/z)</b> |
|------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| <b><u>7a</u></b> | 272.15              | 22.24                     | 272                        |
| <b><u>7b</u></b> | 306.11              | 22.21                     | 306                        |
| <b><u>7c</u></b> | 302.20              | 20.54                     | 302                        |

Tomando como ejemplo el compuesto **7a**, el análisis por cromatografía de gases mostró un solo pico con un tiempo de retención t<sub>R</sub> de 22.04 min (figura 31).

Figura 31. CIT para la N-crotonil acetamida (**7a**).

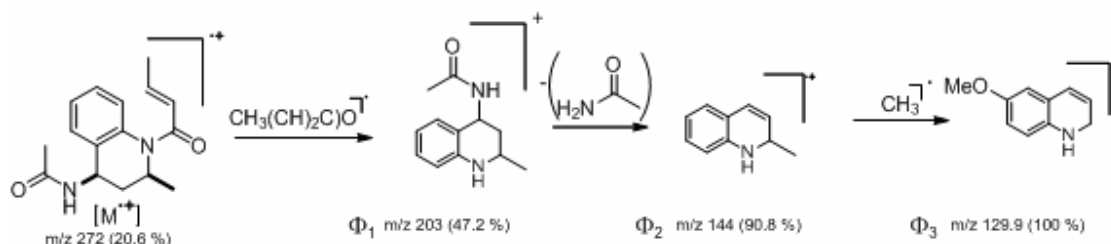


De igual manera, el espectro de masas obtenido del compuesto **7a** nos permitió observar el ion molecular con una relación  $m/z$  272 (figura 31).

Una posible ruta de fragmentación que explique las tres rupturas más importantes de la molécula se pueden explicar de la siguiente forma. En primer lugar, la pérdida de  $m/z$  69 correspondiente al fragmento crotonilo, generando el ión  $m/z$  203 correspondiente al catión de la N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamida. Las siguientes dos pérdidas, correspondientes a los iones  $m/z$  144 y 130. El ión  $m/z$  144 a la pérdida de 58 unidades, referente a la pérdida del grupo

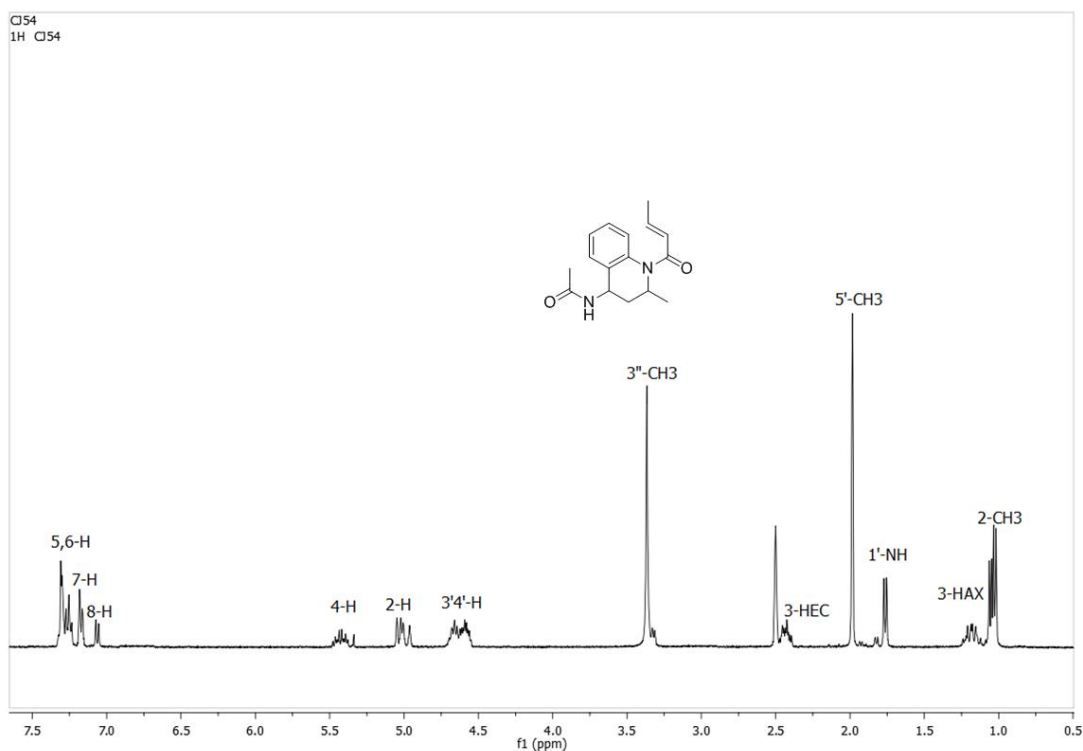
acetamido en la posición C-4 del anillo tetrahydroquinolínico, vía reordenamiento tipo McLafferty, Por último, el IPB m/z 130 se puede explicar, a partir de la pérdida de 15 unidades del ion m/z 145 (esquema 27).

Esquema 27. Posible ruta de fragmentación para el producto (7a).



Por último, el análisis por  $^1H$  RMN permitió confirmar la estructura de la molécula, donde se destacan la presencia de las señales de los grupos metilos y la desaparición del protón perteneciente del nitrógeno del anillo tetrahydroquinolínico.

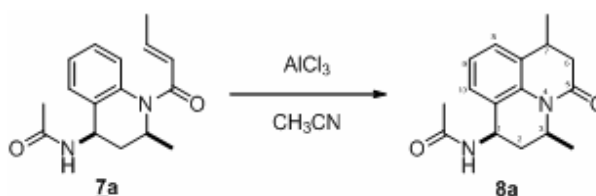
Figura 32. Espectro de  $^1H$  RMN del producto 7a.



#### 5.4. PREPARACIÓN DE UN ANÁLOGO DE JULOLIDINA, N-(3,7-DI-METIL-5-OXO-1,2,3,5,6,7-HEXAHIDROPIRIDO[3,2,1-IJ] QUINOLIN-1-IL) ACETAMIDA

Luego de obtener los derivados **7a-c**, se llevó a cabo la ciclación intramolecular del compuesto **7a** con el fin de obtener un nuevo derivado julolidínico **8a** (esquema 28), el cual, se obtuvo como un sólido blanco con un punto de fusión definido (178 – 180 °C).

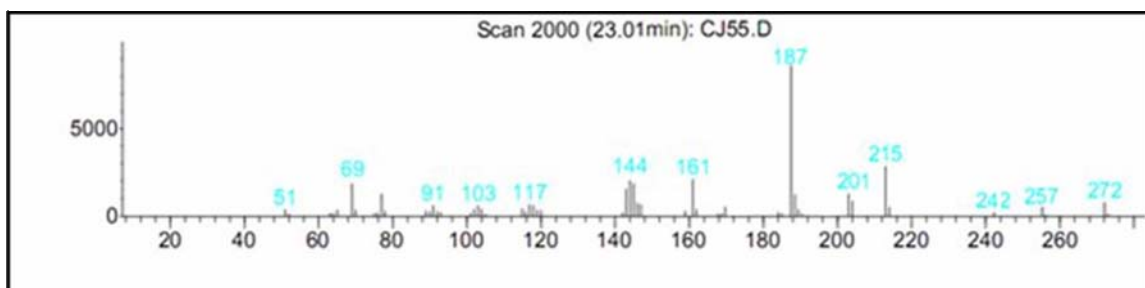
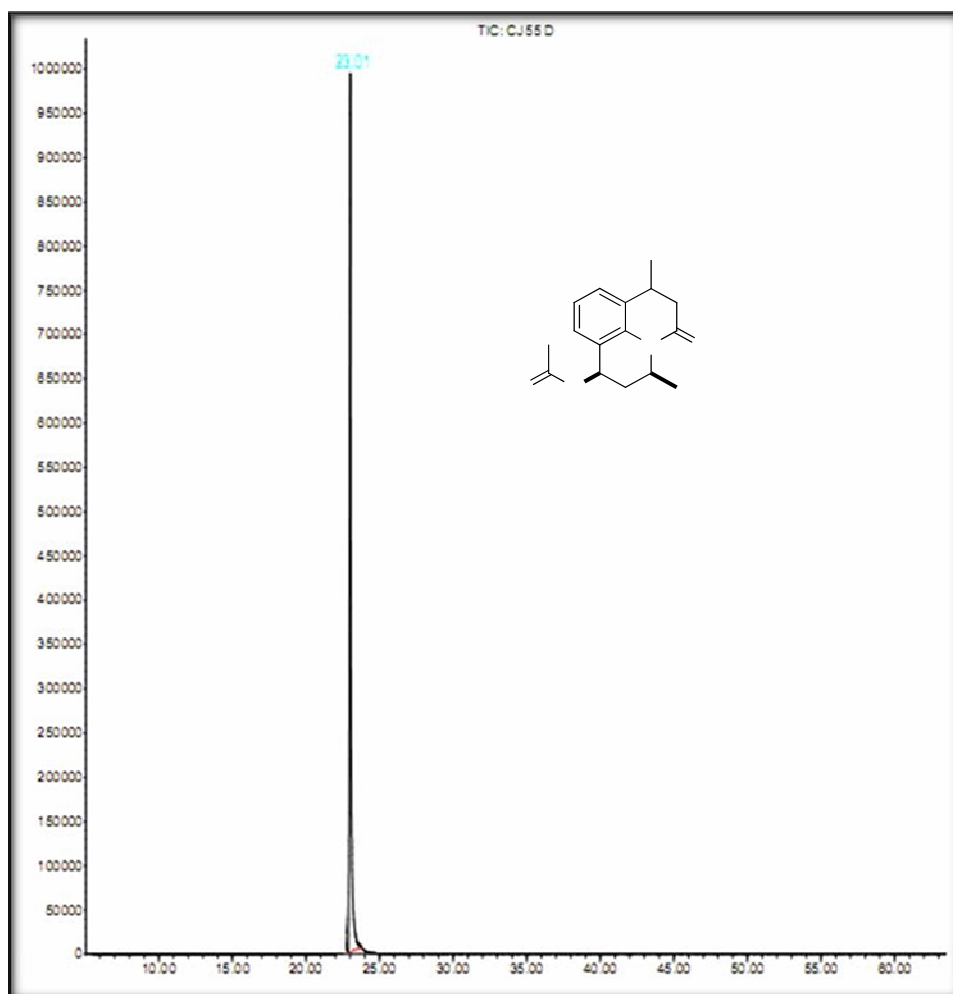
Esquema 28. Síntesis de N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij] quinolin-1-il) acetamida.



La caracterización del compuesto obtenido se realizó por diferentes técnicas analíticas donde fueron relevantes CG-EM  $^1\text{H}$  RMN,  $^{13}\text{C}$  RMN, aunque también se analizó por espectroscopia infrarroja este no mostró diferencia con el espectro obtenido para el compuesto **7a**, debido a que estos dos compuestos tienen los mismos grupos funcionales.

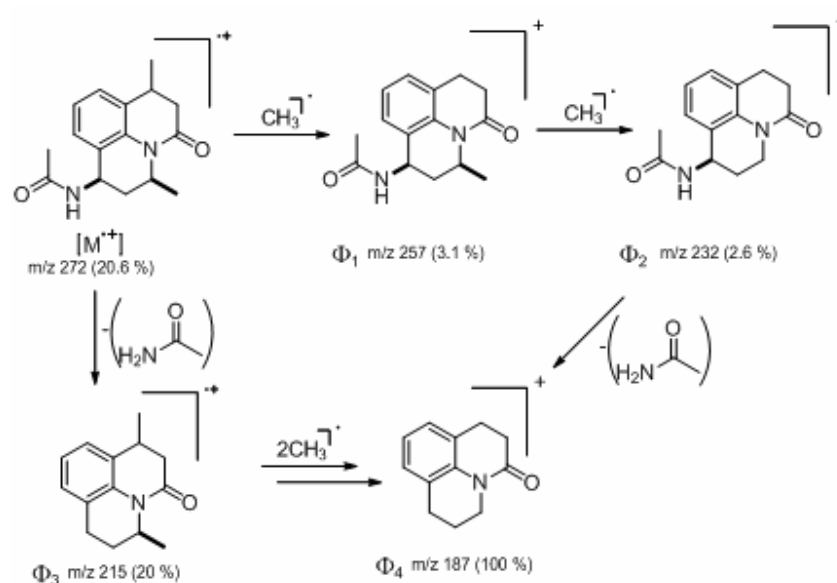
El análisis por CG-EM mostró un solo pico con un tiempo de retención de  $t_R$  de 23.01 demostrando la pureza del compuesto (figura 33).

Figura 33. CIT para N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,1-ij] quinolin-1-il) acetamida (8a).



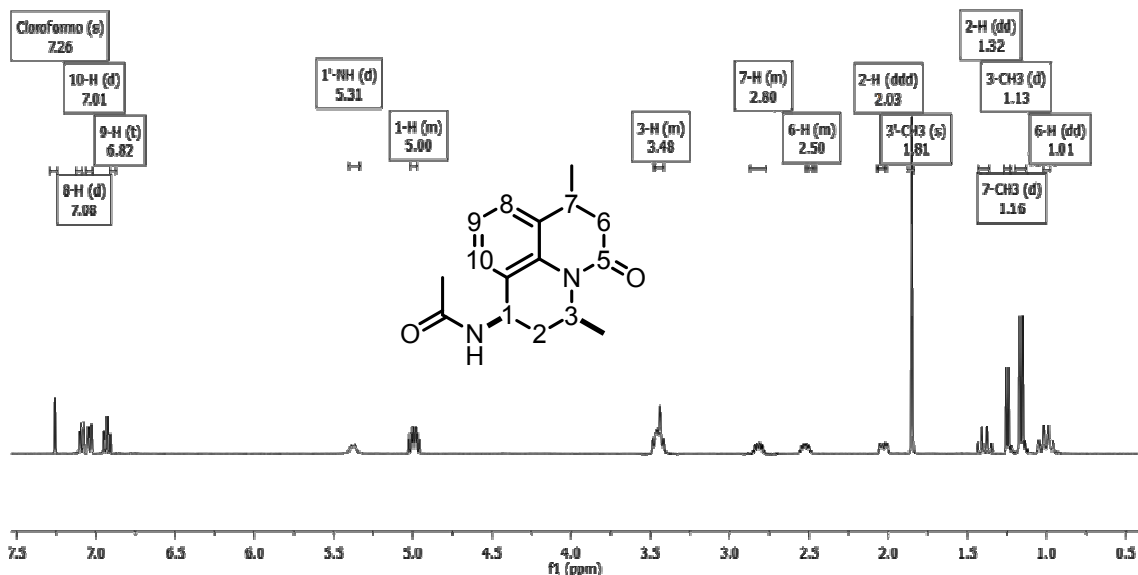
La ruta de fragmentación propuesta en el esquema 29 permite encontrar pérdidas que se pueden explicar a través de fragmentos moleculares lógicos. En primera instancia ( $\Phi_1$ ) es atribuida a la pérdida de 15 perteneciente al grupo metilo que genera el ión  $m/z$  257 ( $\Phi_2$ ) se genera por una segunda perdida consecutiva de  $m/z$  15 de un segundo grupo metilo generando el ión  $m/z$  232. Por otra parte ( $\Phi_3$ ) es generada a través de una pérdida de  $m/z$  59 tipo McLafferty de la acetamida generando el ion  $m/z$  215. Por último el ion pico base (IPB) se explica a través de la perdida consecutiva de los grupos metilo y acetamido de la julolidina generando en (IPB)  $m/z$  174.

**Esquema 29. Ruta de fragmentación propuesta para la N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,4-ij] quinolin-1-il) acetamida.**



Por último el análisis de  $^1H$  RMN confirmo la estructura química del compuesto **8a** donde se destaca la desaparición del protón en la posición 8 del compuesto **7a** equivalente a la posición 10a del anillo julolidínico (figura 34).

Figura 34. Espectro de 1H RMN de la N-(3,7-di-metil-5-oxo-1,2,3,5,6,7-hexahidropirido[3,2,4-ij]quinolin-1-il) acetamida (8a).



## 5.5. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EQUIVALENTE AL TROLOX<sup>®</sup> DE LAS N-(2-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLIN-4-IL) ACETAMIDAS (5A-G)

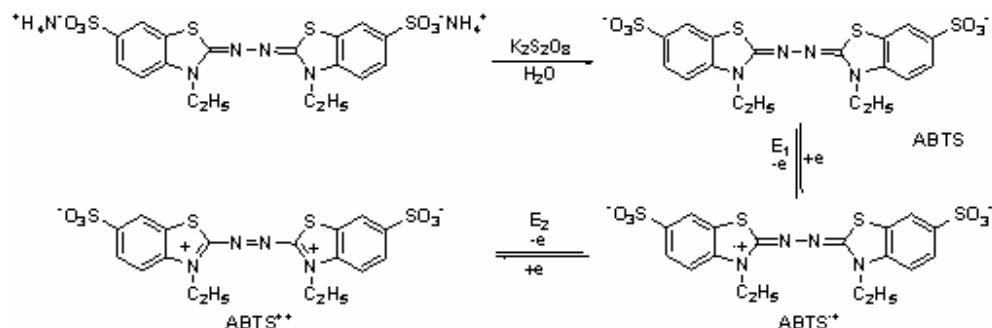
Los radicales libres son especies que poseen uno o más electrones desapareados que los hacen muy reactivos y capaces de existir independientemente. Su presencia en el ser humano puede provocar graves enfermedades como el cáncer. Debido a esto, muchas investigaciones científicas se encuentran encaminadas a la búsqueda de nuevos agentes antioxidantes que puedan ser implementados como parte de la arquitectura de nuevos fármacos que permitan combatir esta temible enfermedad. Es así como muchos estudios intentan medir la capacidad antioxidante de ciertas moléculas sintéticas. Sin embargo, el procedimiento más común tiene varios inconvenientes, entre los que se puede mencionar los siguientes: alta cantidad de muestra (200-500 mg) y de disolventes,

y diferencias sustanciales en los valores de capacidad antioxidante equivalente al Trolox® (TEAC) para las muestras que tienen una cinética de reacción muy lenta o múltiples cinéticas, debidas a la presencia de más de un grupo funcional reactivo en la molécula. Queriendo mejorar estos procedimientos se han desarrollado diferentes ensayos para medir la capacidad antioxidante tanto en sustancias puras como en matrices complejas, entre los que cabe mencionar el DPPH y el DPPD, el método del ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolino-6-sulfónico) (ABTS) o ensayo de capacidad antioxidante equivalente al Trolox® (TEAC).

El TEAC es empleado para determinar la cantidad de radicales que pueden ser atrapados por un antioxidante. En este ensayo, un antioxidante se adiciona a una solución preformada de catión radical ABTS<sup>+</sup> y después de un determinado tiempo, el catión radical ABTS<sup>+</sup> remanente se cuantifica espectrofotométricamente. La reducción en la concentración del catión radical ABTS<sup>+</sup> inducida por cierta concentración de un antioxidante se relaciona con la concentración de Trolox® y proporciona el valor TEAC de dicho antioxidante. El ensayo TEAC modificado usa radicales ABTS<sup>+</sup> preformados por oxidación del ABTS con persulfato de potasio (esquema 30).

El ensayo de actividad antioxidante se basa en la reacción de atrapamiento del catión-radical ABTS<sup>+</sup> por un determinado sustrato. Para el estudio de las sustancias a evaluar, la solución de ABTS<sup>+</sup> se diluyó con etanol hasta que alcanzó una absorbancia de 0.700 ( $\pm$  0.20) a 734 nm y se prepararon soluciones *stock* de las sustancias de interés,  $1 \times 10^{-3}$  M, las cuales se diluyeron hasta que, después de introducir alícuotas de 10  $\mu$ L de estas soluciones a las nuevas soluciones de ABTS<sup>+</sup> (200  $\mu$ L), se produjeran inhibiciones entre el 20 y 80% de la absorbancia del blanco, es decir, de la absorbancia con etanol.

**Esquema 30. Generación del catión radical ABTS<sup>•+</sup>.**



El porcentaje de inhibición (leída a 734 nm) se calculó y se graficó como una función de la concentración del sustrato con los datos de la sustancia de referencia (Trolox<sup>®</sup>) y para cada sustancia a evaluar, se determinó la *capacidad antioxidante equivalente al Trolox*, TEAC por medio de la siguiente relación:

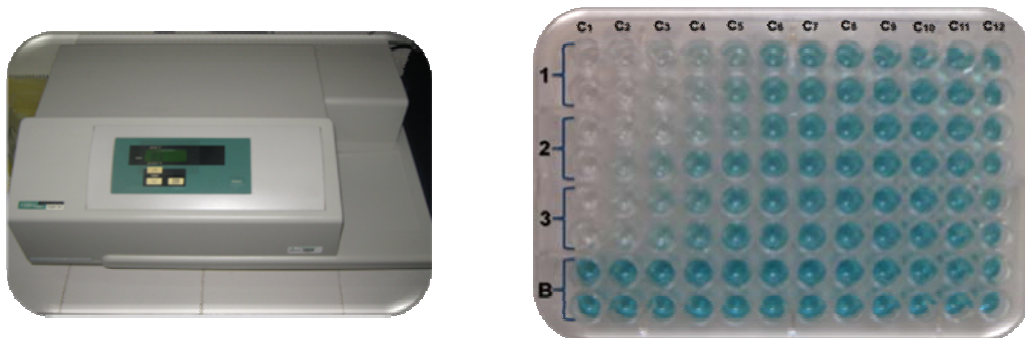
$$\text{TEAC} = \frac{\text{mmol Trolox}}{\text{mmol antioxidante}} = \frac{m_1}{m_2}$$

$m_1$  = pendiente de la curva del Trolox

$m_2$  = pendiente de la curva de la sustancia analizada

En el método implementado en el LQOBio, las lecturas de las absorbancias así como las diluciones se hacen en microplacas que luego son leídas simultáneamente en el equipo lector Versamax (Molecular Devices), utilizando microplacas de 96 pocillos (Figura 35).

**Figura 35. Fotografías de equipo lector Versamax de Molecular Devices y microplacas utilizadas en el análisis.**



En primer lugar se obtuvieron en el laboratorio las curvas % de inhibición vs concentración para el Trolox y las sustancias escogidas como “controles” (BHT, BHA y Vitamina E), y las correspondientes ecuaciones de las curvas para determinar las pendientes y los correspondientes valores de TEAC. Todos los experimentos se hicieron por triplicados para determinar una estadística de los resultados tabla 16.

**Tabla 16. Valores de TEAC para las N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (5a-g).**

| <b>Molécula</b>  | <b>TEAC</b> |
|------------------|-------------|
| <b><u>5a</u></b> | 1.30 ± 0.03 |
| <b><u>5b</u></b> | 1.07 ± 0.01 |
| <b><u>5c</u></b> | 1.35 ± 0.05 |
| <b><u>5d</u></b> | 1.90 ± 0.02 |
| <b><u>5e</u></b> | 2.40 ± 0.03 |
| <b><u>5f</u></b> | 2.53 ± 0.04 |
| <b><u>5g</u></b> | 2.89 ± 0.05 |
| <b>Vit. E*</b>   | 0.89 ± 0.01 |
| <b>BHA*</b>      | 1.02 ± 0.04 |
| <b>BHT*</b>      | 1.29 ± 0.04 |

\* Compuestos de referencia.

La evaluación de actividad antioxidante mostró resultados importantes para los compuestos sintetizados. La presencia del grupo metoxilo en las moléculas **5e-g**, un sustituyente electrodonador, permite los mayores valores de TEAC (2.40, 2.53, 2.89), los cuales son valores muy superiores a los presentados por antioxidantes comerciales como el BHT o el BHA.

Los grupos electroattractores como el átomo de cloro disminuyen un poco la actividad antioxidante de los compuestos **5b-d** aunque siguen siendo valores de TEAC mayores a los mostrados por los antioxidantes comerciales. Una comparación de estos valores con estudios previos en el LQOBio muestra que el grupo acetamido es determinante en los resultados, además de que el grupo metilo en la posición C-2 incrementa notablemente este valor en relación a valores de moléculas con el fragmento  $\alpha$ -furyl(aril) en esta posición.

## 6. CONCLUSIONES

Se encontraron los mejores parámetros de la reacción imino DA tipo dominó, para la síntesis de nuevas N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas, teniendo como premisa la búsqueda de solventes y catalizadores acordes con los principios de la química sostenible.

Las estructuras de nuevas moléculas (12 compuestos) fueron confirmadas por el conjunto de métodos fisicoquímicos (IR, CG-EM, RMN). Además el análisis estructural de esta nueva serie de moléculas nos permitió proponer la formación de un solo isómero en el cual los grupos presentes en las posiciones C-2 y C-4 del anillo tetrahydroquinolínico se ubicaban en posiciones ecuatoriales, dándole su configuración cis.

Se mostró la posibilidad de preparar nuevas julolidinas, confirmando el potencial sintético de las THQ como bloques de construcción en la síntesis de sistemas heterocíclicos más complejos. Además se logró la caracterización estructural de estas moléculas.

Un ensayo preliminar de actividad captadora de radicales libres (TEAC), basado en un método desarrollado por el LQOBio, se aplicó en la búsqueda de nuevas moléculas antioxidantes. La evaluación de N-(tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas sintetizadas en esta investigación dio como resultado el hallazgo de nuevas N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas con valores de TEAC mayores a los valores registrados por antioxidantes comerciales como el BHT, el BHA y la vitamina E. Las N-acetamidas sustituidas por grupos electrodonadores tienen importantes valores de TEAC. El hecho de que estas moléculas muestren valores de TEAC mayores a los antioxidantes comerciales las coloca en un lugar

privilegiado en la búsqueda de nuevos antioxidantes de origen sintético y de fácil acceso.

## 7. RECOMENDACIONES

Continuar con el estudio de condiciones de reacción que permitan aplicar metodologías a la obtención de moléculas de interés biológico y basadas en la implementación de condiciones de reacción favorables tanto para la salud como para el medio ambiente.

Sintetizar una serie más amplia de N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-il) acetamidas con el fin de poder estudiar de forma más detallada el efecto de los sustituyentes ubicados en las posiciones C-6, C-7 y C-8 del anillo tetrahydroquinolínico a la hora de realizar ensayos como el de actividad antioxidante equivalente al Trolox<sup>®</sup>.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> Kouznetsov, V. V. and Gómez-Barrio, A. "Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation". *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3091-3113.
- <sup>2</sup> Kaur, K.; Jain, M.; Reddy, R. and Jain, R. "Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials". *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 3245-3264.
- <sup>3</sup> (a) Michael, J. "Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids". *Nat. Prop. Rep.* **2004**, 21, 650-668. (b) M. Lisa.; and Gerwick, W. "Diverse Secondary Metabolites from a Puerto Rican Collection of *Lyngbya Majuscula*". *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 217-22.
- <sup>4</sup> Katritzky, A. L.; Rachwal, S. and Rachwal, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *Tetrahedron.* **1996**, 52, 15031-15070.
- <sup>5</sup> Chaturvedula, V.; Schilling, J.; Miller, J. Andriantsiferana, R.; Rasamison, V. and Kingston, D. "New Cytotoxic Alkaloids from the Wood of *Vepris punctata* from the Madagascar Rainforest". *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 532-534.
- <sup>6</sup> Jansen, O.; Akhmedjanova, V.; Angenot, L.; Balansard, G.; Chariot, A.; Ollivier, E.; Tits, M. and Frédérick, M. "Screening of 14 alkaloids isolated from *Haplophyllum A. Juss.* for their cytotoxic properties". *J. Ethnopharm.* **2006**, 241-245.

- <sup>7</sup> Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I. and Moulis, C. "Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*". *Phytochemistry*, **1999**, 51, 1167-1169.
- <sup>8</sup> Eisner, T.; Morgan, R.; Attygalle, A.; Scott, R.; Herath, K. and Meinwald, J. "Defensive production of quinoline by a phasmid insect (*Oreophoetes peruana*)". *J. Exp. Biol.* **1997**, 200, 2493-2500.
- <sup>9</sup> Souza, M.; Pais, K.; Kaiser, C.; Peralta, M.; Ferreira, M. and Lourenço, M. "Synthesis and in vitro antitubercular activity of a series of quinoline derivatives". *Bioorg. & Med. Chem.* **2009**, 17, 1474–1480.
- <sup>10</sup> Gholap, A.; Toti, K.; Shirazi, F.; Kumari, R.; Bhat, K.; Deshpande, M. and Srinivasana, V. "Synthesis and evaluation of antifungal properties of a series of the novel 2-amino-5-oxo-4-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroquinoline-3-carbonitrile and its analogues". *Bioorg. & Med. Chem.* **2007**, 6705-6715.
- <sup>11</sup> Kouznetsov, V.; Aliev, E. and Prostakov, S. "Synthesis of 2-alkyl(aryl, hetaryl)-4-methyl-1,2,3,4 tetrahydroquinolines". *Chem. Het. Comp.* **1994**, 30, 73-78.
- <sup>12</sup> Kouznetsov, V.; Méndez, L.; Sortino, M.; Vásquez, Y.; Gupta, M.; Freile, M.; Enriz, R. and Zacchino S. "Antifungal and cytotoxic activities of some N-substituted aniline derivatives bearing a hetaryl fragment". *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 794-809.
- <sup>13</sup> Kouznetsov, V.; Merchan, D. and Romero, A. "PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole". *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3097-3100.

- <sup>14</sup> Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z. and Yu, W. "A CAN-initiated aza Diels-Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3545-3547.
- <sup>15</sup> Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R. and Stashenko, E. E. "Three-component imino Diels–Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8855-8860.
- <sup>16</sup> Bedoya, L. M.; Abad, M. J.; Calonge, E.; Saavedra, L. A.; Gutierrez, M.; Kouznetsov, V. V.; Alcami, J. and Bermejo, P. "Quinoline-based compounds as modulators of HIV transcription through NF- $\kappa$ B and SP1 inhibition". *Antiviral. Res.* **2010**, 87, 338-344.
- <sup>17</sup> Carey, F. and Sundberg, R. "Advanced Organic Chemistry. Part B: Reactions and Synthesis". Kluwer, Academic/Plenum Publishers. **2001**, Chapter 6, pp 331-359.
- <sup>18</sup> Bounora, P.; Olsen, J. C. and Oh, T. "Recent developments in imino Diels-Alder reactions". *Tetrahedron.* **2001**, 57, 6099-6138.
- <sup>19</sup> Kouznetsov, V. "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids". *Tetrahedron.* **2009**, 65, 2721-2750.
- <sup>20</sup> March, J. *Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms and Structure.* John Wiley & Sons, 6<sup>a</sup> Ed. New York **2007**, 1194-1205.
- <sup>21</sup> L. S. Povarov.; "α β-Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis". *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656-665.

- <sup>22</sup> Yates, P. and Eaton, P. "Acceleration of the Diels-Alder reaction by aluminum Chloride". *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436-4437.
- <sup>23</sup> Sundararajan, G.; Prabaragan, N. and Varghese, B. "First asymmetric synthesis of quinoline derivatives by inverse demand (IED) Diels-Alder reaction using Ti(IV) complex". *Org. Lett.* **2001**, 3, 1973-1976.
- <sup>24</sup> Srinivasa, A.; Mahadevan, K. and Hulilak, V. "Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of 2-Aryl-4-(2'-oxopyrrolidinyl-1')-1,2,3,4-tetrahydroquinolines catalyzed by Antimony(III) Sulfate". *Monatsh Chem.* **2008**, 139, 255-259.
- <sup>25</sup> Sridharan, V.; Avendaño, C. and Menéndez, C. "CAN-catalyzed three-component reaction between anilines and alkyl vinyl ethers: stereoselective synthesis of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization". *Tetrahedron Lett.* **2007**, 63, 673-681.
- <sup>26</sup> Sridharan, V.; Avendaño, C. and Menéndez, C. "Convenient, two-step synthesis of 2-styrylquinolines: an application of the CAN-catalyzed vinylogous type-II Povarov reaction". *Tetrahedron.* **2010**, 66, 913-917.
- <sup>27</sup> Xing, X.; Wu, J. and Dai, W. "Acid-mediated three-component aza-Diels-Alder reactions of 2-aminophenols under controlled microwave heating for synthesis of highly functionalized tetrahydroquinolines. Part 9: Chemistry of aminophenols". *Tetrahedron.* **2006**, 62, 11200-11206.
- <sup>28</sup> Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Rao, S.; Vashishta, G. and Yadav, J. "Phosphomolybdic acid-catalyzed efficient one pot three-component aza-Diels-Alder reactions under solvent-free conditions: a facile synthesis of trans-fused pyrano- and furanotetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4409-4413.

- <sup>29</sup> Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P. and Zhu, J. "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 4598-4599.
- <sup>30</sup> Talukdar, S.; Chen, R.; Chen, C.; Lo, L. And Fang, J. "Polymer-Supported Benzotriazoles as Catalysts in the Synthesis of Tetrahydroquinolines by Condensation of Aldehydes with Aromatic Amines". *J. Comb. Chem.* **2001**, 3, 341-345.
- <sup>31</sup> Kamble, V.; Davane, B.; Chavan, S.; Muley, D. and Atkore, S. "Imino Diels–Alder reactions: One-pot synthesis of tetrahydroquinolines". *Chin. Chem. Lett.* **2010**, 21, 265-268.
- <sup>32</sup> Katrizky, A.; Rachwal, B. and Rachwal, S. "Convenient Synthesis of Julolidines Using Benzotriazole Methodology". *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 3117-3126.
- <sup>33</sup> Kouznetsov, V. "Desarrollo de estrategias y tácticas en la síntesis de los alcaloides y sus análogos". *Scientia et Technica.* **2007**, 33, 1-4.
- <sup>34</sup> Orhan, I.; Küpeli, E.; Şener, B. and Yesilada, E. "Appraisal of anti-inflammatory potential of the clubmoss, *Lycopodium clavatum L.*". *J. Ethnopharm.* **2007**, 109, 146-150.
- <sup>35</sup> Halldorsdottir, E.; Jaroszewski, J. and Olafsdottir, E. "Acetylcholinesterase inhibitory activity of lycopodane-type alkaloids from the Icelandic *Lycopodium annotinum* ssp. *Alpestre*". *Phytochemistry.* **2010**, 71, 149-157.
- <sup>36</sup> Morita, S.; Otsubo, K.; Matsubara, J.; Ohtani, T. and Uchida, M. "An efficient synthesis of a key intermediate towards (S)-(-)-Nadifloxacin". *Tetrahedron. Asymm.* **1995**, 6, 245-254.

- <sup>37</sup> Nipper, M.; Majd, S.; Mayer, M.; Lee, J.; Theodoarkis, E. and Haidekker, M. "Characterization of changes in the viscosity of lipid membranes with the molecular rotor FCVJ". *Bioc. Bioph. Acta.* **2008**, 1778, 1148-1153.
- <sup>38</sup> Haidekker, M.; Ling, T.; Anglo, M.; Stevens, H.; Frangos, J. and Theodoarkis, E. "New fluorescent probes for the measurement of cell membrane viscosity". *Chem. & Biol.* **2001**, 8, 123-131
- <sup>39</sup> Yao, Y.; Zhou, Q.; Wang, X.; Wang, Y. and Zhang, B. "Fine tuning of the photophysical and electroluminescent properties of DCM-type dyes by changing the structure of the electron-donating group". *J. Mat. Chem.* **2006**, 16, 3512-3520.
- <sup>40</sup> Glass, B. and Weissberger, A. "Julolidine". *Org. Synth.* **1955**, 3, 504.
- <sup>41</sup> Katayama, H.; Abe, E. and Kaneko, K. "Synthesis of Julolidines from Anilines". *Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 925.
- <sup>42</sup> Katritzky, A.; Luo, Z. and Cui, X-L. "Synthesis of substituted piperidines from N,N-Bis [(benzotriazol-1-yl)methyl]amines". *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 3328-3331.
- <sup>43</sup> Palma, A.; Carrillo, C.; Stashenko, E.; Kouznetsov, V.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. "Unexpected and novel synthesis of spirojulolidines via intramolecular cyclization of N-carbethoxymethyl spirotetrahydroquinolines catalyzed by PPA". *Tetrahedron. Lett.* **2001**, 42, 6247-6249.
- <sup>44</sup> Palma, A.; Agredo, J.; Carrillo, C.; Kouznetsov, V.; Stashenko, E.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. "Studies directed to the synthesis of new C-5 spiroannulsted julolidines". *Tetrahedron.* **2002**, 58, 8719-8727.

- <sup>45</sup> Re, R.; Pellegrini, N. and Proteggente, A. "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay." *Free Rad. Biol. Med.*, **1999**, *26*, 1231-37.
- <sup>46</sup> a) Muñoz, A.; Vargas, L.; Stashenko, E. y Kouznetsov, V. "Desarrollo de un método de cribado de alto rendimiento para la búsqueda de compuestos naturales y sintéticos con propiedades captadoras de radicales" Abstr. En XV Congreso Colombiano de Química, 29-31 de Octubre de **2008**. Bogotá, Póster AG-19 (Noticias Químicas, 2008, 30 (82), p. 28. b) Vargas Méndez. L. Y. Tesis doctoral, UIS, **2009**.
- <sup>47</sup> Liu, J.; Wang, Y.; Sun, Y.; Marshall, D.; Miao, S.; Tonn, G.; Anders, P.; Tocker, J.; Tang, H. L.; and Medina, J. "Tetrahydroquinoline derivatives as CRTH2 antagonists". *Bioorg. & Med. Chem.* **2009**, *19*, 6840-6844.
- <sup>48</sup> F.W. McLafferty, F. Turecek.; "Interpretation of mass spectra". **1993**, "university Science books". United States of America 4<sup>a</sup> edición. P. 35-38.
- <sup>49</sup> Carey, F. "Química orgánica" 3<sup>a</sup> Ed, McGraw-Hill. Madrid, **1999**, 462-463.
- <sup>50</sup> Breitmaier, "Structure Elucidation by NMR in Organic Chemistry". 3<sup>a</sup> ed. John Wiley & Sons, Germany, **2002**, 43-46.
- <sup>51</sup> Morrison, R. T.; Boyd, R. N. "Química Organica". 5<sup>a</sup> edición Pearson, **1998**, 572-575.
- <sup>52</sup> Conley, R. T. "Espectroscopia infrarroja", Alhambra. D.F. México, **1979**, p 126-139 y 140-145.
- <sup>53</sup> Skoog, D. A.; Holler, F. J.; Nieman, T. A.; "Principios de análisis instrumental". 5<sup>a</sup> Ed. Mc Graw Hill. Madrid, **2001**, p 544-547.