

**APLICACIÓN DE LAS REACCIONES DE MULTICOMPONENTES A LA
SÍNTESIS DE INDENO[2,1-*c*]QUINOLINAS PIRIDIL SUSTITUIDAS Y
SÍNTESIS CONVENCIONAL DE N-(BUTENIL)CLOROALQUILAMIDAS
CON FRAGMENTOS PIRIDÍNICOS**

CRISTIAN OCHOA PUENTES

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA
BUCARAMANGA**

2004

**APLICACIÓN DE LAS REACCIONES DE MULTICOMPONENTES A LA
SÍNTESIS DE INDENO[2,1-c]QUINOLINAS PIRIDIL SUSTITUIDAS Y
SÍNTESIS CONVENCIONAL DE N-(BUTENIL)CLOROALQUILAMIDAS
CON FRAGMENTOS PIRIDÍNICOS**

CRISTIAN OCHOA PUENTES

**Trabajo de investigación para optar al título de
Magíster en Química**

Director

Vladimir V. Kouznetsov

Químico, D. Sc.

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA FINA
BUCARAMANGA**

2004

*A mis padres Cristian Ochoa y
María Emma Puentes, por tantos
Sacrificios hechos durante estos largos
Años.*

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a las siguientes personas que contribuyeron de forma significativa durante el desarrollo de la presente investigación.

Vladimir V. Kouznetsov, Químico D. Sc., director del Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina y Director de la investigación, por sus valiosas ideas y consejos que me sirvieron no solamente a nivel profesional si no también a nivel personal.

Alirio Palma Rodríguez, Químico Ph. D., codirector del Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina, por sus orientaciones y colaboración durante la realización de este trabajo de grado.

Ali Bahsas, Químico, Ph. D. y *Juan Manuel Amaro*, Químico, Ph. D., de la Universidad de los Andes, Merida-Venezuela, por su valiosa colaboración en la toma de los espectros de RMN.

Elena Stashenko, Química, Ph. D. Directora del laboratorio de Cromatografía y Modelaje Molecular-UIS, por su colaboración en la medición de los espectros de masas.

Susana Zacchino, Química-farmacóloga, Ph. D., de la Universidad Nacional de Rosario-Argentina, por su colaboración en la realización de los análisis de actividad fungicida.

Carmen Ochoa, Química-farmacóloga, Ph. D., del instituto de Química Médica, Madrid-España, por su invaluable colaboración en la realización de los análisis de actividad antiparasitaria.

Ricardo Fierro, Químico, Ph. D., por su oportuna y valiosa colaboración en la medición de los espectros de RMN.

Mahabir P. Gupta, Químico-farmacólogo, Ph. D, por llevar a cabo el análisis de actividad antitumoral de las indenotetrahidroquinolinas.

Edgar Páez Mozo, Químico, Ph. D, por su colaboración en la síntesis de los complejos de molibdeno IV y VI.

CONTENIDO

	pág
INTRODUCCIÓN	1
1. NOVEDAD CIENTÍFICA Y MARCO TEÓRICO: “ESTADO DEL ARTE”	3
1.1 REACCIONES DE MULTICOMPONENTES	3
1.2 SÍNTESIS DE INDENOQUINOLINAS QUE NO INVOLUCRAN REACCIONES DE MULTICOMPONENTES	21
1.2.1 <i>Obtención de indeno[1,2-g]quinolinas, indeno[2,1-f]quinolinas e Indeno[5,4-f]quinolinas</i>	21
1.2.2 <i>Obtención de indeno[1,2-b]quinolinas</i>	25
1.2.3 <i>Obtención de indeno[2,1-c]quinolinas</i>	30
2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
OBJETIVOS	37
2.1 Objetivos generales	37
2.2 Objetivos específicos	37
3 PARTE EXPERIMENTAL	39
3.1 Obtención de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (1). Reacción de <i>Diels-Alder</i> intermolecular	40
3.2 Obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16). Reacción de multicomponentes	41
3.3 Obtención de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas (17-31)	51
3.4 Obtención de las 7-oxo-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (32-35)	56
3.5 Obtención de los dioxo-complejos de molibdeno (VI) y oxo-molibdeno (IV) (35-37)	58
3.6 Obtención de las N-cloroacetamidas (38-42)	60

4 DISCUSIÓN DE RESULTADOS	100
4.1 Obtención de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (1)	64
4.2 Obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (2-16) vía reacción de multicomponentes	67
4.3 Obtención de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (17-31)	80
4.4 Obtención de las 7-oxo-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (32-34)	86
4.5 Obtención de los dioxo-complejos de molibdeno (VI) (35) y (36) y el oxo-complejo de molibdeno (IV) (37)	91
4.6 Obtención de las N-cloroacetamidas (38-42)	95
CONCLUSIONES	103
RECOMENDACIONES	105
ANEXOS	106

LISTA DE ANEXOS

	pág.
ANEXO 1. Espectros de IR , CG-EM , RMN-¹H , ¹³C y DEPT-135 de la 6-(β -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (3).	106
Anexo 1.1 Espectro de IR de la 6-(β -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (3).	106
Anexo 1.2 Espectro de masas de la 6-(β -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (3).	106
Anexo 1.3 Espectro de RMN-¹H de la 6-(β -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (3).	107
Anexo 1.4 Espectro de RMN-¹³C y DEPT-135 de la 6-(β -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (3).	107
ANEXO 2. Espectros de IR , CG-EM , RMN-¹H y RMN-¹³C de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (16).	108
Anexo 2.1 Espectro de IR de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (16).	108
Anexo 2.2 Espectro de masas de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (16).	108
Anexo 2.3 Espectro de RMN-¹H de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (16).	109
Anexo 2.4 Espectro de RMN-¹³C de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (16).	109
ANEXO 3. Espectros de IR , RMN-¹H y RMN-¹³C de la 2-metoxi-6-(β -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (27).	110
Anexo 3.1 Espectro de IR de la 2-metoxi-6-(β -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (27).	110

Anexo 3.2 Espectro de RMN-¹H de la 2-metoxi-6-(β-piridil)-7 <i>H</i> -indeno [2,1- <i>c</i>]quinolina (27).	110
Anexo 3.3 Espectro de RMN-¹³C de la 2-metoxi-6-(β-piridil)-7 <i>H</i> -indeno [2,1- <i>c</i>]quinolina (27).	111
ANEXO 4. Espectros de IR , masas, RMN-¹H y RMN-¹³C de la 7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (32).	111
Anexo 4.1 Espectro de IR de la 7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (32).	111
Anexo 4.2 Espectro de masas de la 7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (32).	112
Anexo 4.3 Espectro de RMN-¹H de la 7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (32).	112
Anexo 4.4 Espectro de RMN-¹³C de la 7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (32).	112
ANEXO 5. Espectros de IR , masas, RMN-¹H y RMN-¹³C de la 2-metil-7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (33).	113
Anexo 5.1 Espectro de IR de la 2-metil-7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (33).	113
Anexo 5.2 Espectro de masas de la 2-metil-7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno [2,1- <i>c</i>]quinolina (33).	113
Anexo 5.3 Espectro de RMN-¹H de la 2-metil-7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno [2,1- <i>c</i>]quinolina (33).	114
Anexo 5.4 Espectro de RMN-¹³C de la 2-metil-7-oxo-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno [2,1- <i>c</i>]quinolina (33).	114
ANEXO 6. Espectro de IR del Complejo de <i>cis</i> -dioxo- <i>cis</i> -ditiocianato [2-metoxi-6-(α-piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina]molibdeno (VI) (35).	115
ANEXO 7. Espectros de IR y masas de la N-bencil-2-cloro-N-[1-(α-piridil)but-3-enil]acetamida (38).	115

Anexo 7.1 Espectro de IR de la N-bencil-2-cloro-N-[1-(α -piridil)but-3-enil] acetamida (38).	115
Anexo 7.2 Espectro de masas de la N-bencil-2-cloro-N-[1-(α -piridil)but-3-enil] acetamida (38).	116

LISTA DE ESQUEMAS

	pág.
Esquema 1. Síntesis de <i>Strecker</i> de α -aminonitrilos.	4
Esquema 2. Síntesis de dihidropiridinas de <i>Hantzsch</i> mediante MCRs .	5
Esquema 3. Síntesis de pirroles de <i>Hantzsch</i> .	5
Esquema 4. Síntesis de dihidropirimidinas de <i>Biginelli</i> usando MCRs .	6
Esquema 5. Reacción de <i>Mannich</i> para la obtención de compuestos β -aminocarbonílicos.	6
Esquema 6. Síntesis de α -aciloxicarboxamidas mediante MCRs .	7
Esquema 7. Síntesis de 2(5 <i>H</i>)furanonas usando la reacción de <i>Passerini</i> .	7
Esquema 8. Reacción de cuatro componentes para la obtención de hidantoinas.	8
Esquema 9. Obtención de tiazolinas mediante la reacción de <i>Asinger</i> .	8
Esquema 10. Reacción de <i>Ugi</i> de cuatro componentes.	9
Esquema 11. Síntesis del Crixivan.	9
Esquema 12. Obtención de tetrahydroquinolinas sustituidas en la posición C-4 .	11
Esquema 13. Síntesis de tres componentes de tetrahydroquinolinas tetracíclicas.	11
Esquema 14. Síntesis de tetrahydroquinolinas mediante un proceso <i>one-pot</i> de cuatro componentes.	12
Esquema 15. Síntesis de tres componentes de tetrahydro-ciclopenta[<i>c</i>]quinolinas.	13
Esquema 16. Obtención de tetrahydro-ciclopenta[<i>c</i>]quinolinas vía condensación de tres componentes utilizando aldehídos inmobilizados.	14
Esquema 17. Arcillas como catalizadores en la síntesis de tetrahydroquinolinas.	14

Esquema 18. Síntesis de algunas furano- y piranoquinolinas utilizando arcillas como catalizadores heterogéneos.	15
Esquema 19. Dihidropiridinas como dienófilos en la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante MCRs .	17
Esquema 20. Síntesis total de la (\pm) martinelina via reacción de hetero <i>Diels-Alder</i> de multicomponentes.	17
Esquema 21. Síntesis de tetrahydroindenoquinolinas usando MCRs .	19
Esquema 22. Síntesis de tetrahydroindenoquinolinas utilizando como catalizador triflato de escandio soportado en un polímero.	19
Esquema 23. Aplicación de la síntesis en fase sólida en la obtención de tetrahydroindeno-quinolinas mediante reacción de tres componentes.	20
Esquema 24. Síntesis de indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas a partir de 1,3-indandiona vía proceso <i>one-pot</i> .	20
Esquema 25. Síntesis de indeno[1,2- <i>g</i>]quinolinas (42) e indeno[2,1- <i>f</i>]quinolinas (43).	22
Esquema 26. Ruta sintética empleada para la obtención de los amino fluorenos (41).	22
Esquema 27. Síntesis de indeno[1,2- <i>g</i>]quinolinas a partir de derivados del alcohol propargílico.	23
Esquema 28. Conversión de testosterona a DHT por la enzima esteroideal 5 α -reductasa.	23
Esquema 29. Síntesis de análogos de la Finasterida.	25
Esquema 30. Ruta sintética alterna para la síntesis de la Finasterida.	25
Esquema 31. Obtención de la 11-oxo-indeno[1,2- <i>b</i>]quinolina (52).	26
Esquema 32. Síntesis de indeno[1,2- <i>b</i>]quinolinas a partir de la 1-indanona.	27
Esquema 33. Obtención de indeno[1,2- <i>b</i>]quinolinas (60) e indeno [2,1- <i>b</i>]quinolinas (61) a partir de derivados de la isatina.	28
Esquema 34. Síntesis de algunos análogos de la criptolepina.	29
Esquema 35. Síntesis de indeno[1,2- <i>b</i>]quinolinas (65) vía arilradicales.	30
Esquema 36. Síntesis de indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas mediante RDA .	31

Esquema 37. Ruta sintética diseñada por <i>Anzini</i> y colaboradores para la obtención de indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas.	32
Esquema 38. Síntesis de algunos análogos estructurales de TAS-103 .	33
Esquema 39. Síntesis de indenoquinolinas mediante reordenamientos de benzocarbazoles.	33
Esquema 40. Síntesis de indenoquinolinas piridil sustituidas mediante la reacción de multicomponentes.	36
Esquema 41. Obtención de N-cloroacetamidas.	36
Esquema 42. Ruta sintética general para la obtención de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (<u>17-31</u>).	63
Esquema 43. Síntesis de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (<u>1</u>).	64
Esquema 44. Síntesis de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (<u>2-16</u>) mediante la reacción de multicomponentes.	67
Esquema 45. Posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares en los espectros de masas de las tetrahidroindenoquinolinas (<u>2-16</u>).	70
Esquema 46. Síntesis de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (<u>17-31</u>).	81
Esquema 47. Síntesis de las 7-oxo-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (<u>32-34</u>).	87
Esquema 48. Síntesis de complejos de <i>cis</i> -ditiociano- <i>cis</i> -dioxo complejos de molibdeno (VI).	92
Esquema 49. Obtención del complejo de molibdeno (IV).	94
Esquema 50. Síntesis de nuevas N-cloroacetamidas.	95

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. Desarrollo de la química orgánica sintética en los dos últimos siglos.	1
Figura 2. Síntesis de algunos compuestos heterocíclicos empleando las MCRs.	10
Figura 3. Estructura de algunas indenoquinolinas.	18
Figura 4. Estructura de la finasterida.	24
Figura 5. Estructura de algunas indeno[1,2- <i>b</i>]quinolinas con marcada actividad antitumoral.	27
Figura 6. Estructura de TAS-103 .	31
Figura 7. Estructura de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (1).	40
Figura 8. Estructura de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (2-16).	41
Figura 9. Estructura de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (17-31).	51
Figura 10. Estructura de las 7-oxo-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (32-34).	56
Figura 11. Estructura de los dioxo-complejos de molibdeno (VI) y oxo-molibdeno (IV) (35-37).	58
Figura 12. Estructuras de las N-cloroacetamidas (38-42).	60
Figura 13. Espectro de IR del crudo del compuesto (1).	65
Figura 14. Espectro de IR de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (1).	66
Figura 15. Espectro de masas de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (1).	66
Figura 16. Espectro de IR de la 2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (13).	69

Figura 17. Espectro de RMN-¹H de la 2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (13).	76
Figura 18. Espectros de RMN-¹³C y DEPT-135 de la 2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (13).	79
Figura 19. Estructura de la (6 <i>S</i> ,6 <i>aR</i> ,11 <i>bR</i>)-2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (13).	80
Figura 20. Espectro de IR de la 2-metil-6-(α -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (20).	83
Figura 21. Espectro de masas de la 2-metil-6-(α -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (20).	83
Figura 22. Espectros de RMN-¹H , y RMN-¹³C de la 2-metil-6-(α -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (20).	85
Figura 23. Espectro de IR de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (33).	87
Figura 24. Espectro de masas de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (33).	88
Figura 25. Espectro de RMN-¹H de la 2-metoxi-7-oxo-6-(α -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (34).	90
Figura 26. Espectro de RMN-¹³C de la 2-metoxi-7-oxo-6-(α -piridil)-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina (34).	90
Figura 27. Espectro de IR del complejo (36).	93
Figura 28. Espectro de IR del complejo (37).	94
Figura 29. Espectro de IR de la 2-cloro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)acetamida (41).	96
Figura 30. Espectro de RMN-¹H de la 2-cloro- <i>N</i> -fenil- <i>N</i> -(piridin-2-ilmetil)acetamida (42).	97

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Principales características fisicoquímicas de las tetrahydroindenoquinolinas (2-16).	68
Tabla 2. Principales señales observadas en los espectros de IR de las tetrahydroindenoquinolinas (2-16).	68
Tabla 3. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las tetrahydroindenoquinolinas (2-16).	70
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones aromáticos en los espectros de RMN-¹H de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (2-16).	71
Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones alifáticos en los espectros de RMN-¹H de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (2-16).	73
Tabla 6. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos aromáticos en los espectros de RMN-¹³C de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (3-16).	77
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos alifáticos en los espectros de RMN-¹³C de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (3-16).	78
Tabla 8. Principales características fisicoquímicas de las indenoquinolinas (17-31).	81
Tabla 9. Principales bandas de absorción (cm^{-1}) en los espectros de IR de las indenoquinolinas (17-31).	82
Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN-¹H de las indenoquinolinas (17-22, 26-30).	84

Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN-¹³C de las indenoquinolinas (17-22 , 26-30).	86
Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN-¹H de las 7-oxo-7 <i>H</i> -indeno [2,1- <i>c</i>]quinolinas (32-34).	88
Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN-¹³C de las 7-oxo-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas (32-34).	89
Tabla 14. Principales características fisicoquímicas y bandas de absorción (cm^{-1}) observadas en los espectros de IR de los complejos (35) y (36).	92
Tabla 15. Principales características fisicoquímicas y bandas de absorción (cm^{-1}) en los espectros de IR.	96
Tabla 16. Actividad anti-epimastigote y citotoxicidad inespecífica de los compuestos evaluados.	99
Tabla 17. Valores de MIC ($\mu\text{g/mL}$) de los compuestos (2-7), (12-16), contra diversas cepas de hongos.	100
Tabla 18. Análisis de actividad antitumoral de las indenotetrahidroquinolinas sintetizadas	102

ABREVIATURAS

AL	Ácido de <i>Lewis</i>
BPH	Hiperplasia prostática benigna
°C	Grados Centígrados
CAN	Nitrato Cérico Amónico
CCF	Cromatografía de Capa Fina
CG	Cromatografía de Gases
cm	Centímetros
COSY	Correlation Spectroscopy
d	Doblete
dd	Doblete de doblete
DEPT-135	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DHT	Dihidrotestosterona
dt	Doblete de triplete
EM	Espectrometría de Masas
eV	Electrón voltio
g	Gramos
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Correlation
Hz	Hertzios
IR	Espectroscopía infrarroja
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
m	Multiplete
m/z	Relación masa/carga
M ⁺	Ión molecular

MCRs	Reacciones de multicomponentes
MIC	Concentración mínima inhibitoria
mL	Mililitro
mmol	Milimoles
MS	Tamis molecular
pf	Punto de fusión
PM	Peso molecular
PPA	Ácido polifosfórico
ppm	Partes por millón
q	Cuartete
RDA	Reacción de <i>Diels-Alder</i>
RMN- ¹³ C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN- ¹ H	Resonancia magnética nuclear de protones
s	Singulete
t	Triplete
TFA	Ácido trifluoroacético
TFE	Trifluoroetanol
t _R	tiempo de retención
Vib. F	Vibración de flexión
Vib. T	Vibración de tensión

RESUMEN

TITULO: APLICACIÓN DE LAS REACCIONES DE MULTICOMPONENTES A LA SÍNTESIS DE INDENO[2,1-c]QUINOLINAS PIRIDIL SUSTITUIDAS Y SÍNTESIS CONVENCIONAL DE N-(BUTENIL)CLOROALQUILAMIDAS CON FRAGMENTOS PIRIDÍNICOS.¹

AUTOR: CRISTIAN OCHOA PUENTES**

PALABRAS CLAVES: REACCIONES DE MULTICOMPONENTES, INDENOQUINOLINAS, REACCIONES DE AZA-DIELS-ALDER.

DESCRIPCIÓN:

Las reacciones de multicomponentes, una importante subclase de las reacciones *tandem*, constan de un proceso "one-pot" en el cual reaccionan al menos tres componentes que son fácilmente asequibles para formar un solo producto, el cuál, generalmente incorpora todos los átomos de los materiales iniciales. Este proceso, en el que se forman diversos enlaces en una sola secuencia, permite la producción de un amplio rango de compuestos orgánicos de una forma ecológica- y económicamente aceptable.

Teniendo presente que la síntesis orgánica cada día es más exigente y que requiere de metodologías más eficientes para la construcción de sistemas heterocíclicos, nuestra investigación se enfocó en el estudio de la reacción de multicomponentes con sistemas piridínicos, que han sido poco estudiados, con el fin de acceder a derivados quinolínicos que puedan tener actividad biológica como posibles agentes intercalantes del ADN. Nuestra metodología sintética se basa en la posibilidad de obtener sistemas tetrahydroquinolínicos piridil sustituidos a partir de anilinas *p*-sustituidas, los α,β,γ -piridincarboxialdehídos e indeno en una reacción de tres componentes vía reacción de *aza-Diels-Alder*. Posteriormente, estas tetrahydroindenoquinolinas se aromatizaron, dando lugar a la formación de las indenoquinolinas, que sirvieron como precursores para obtener las 7-oxo-indeno[2,1-c]quinolinas, las cuales han sido ampliamente estudiadas en la quimioterapia antineoplástica. Adicionalmente, y basados en la gran reactividad de estos sistemas quinolínicos ricos en electrones, se sintetizaron dos nuevos complejos de molibdeno VI, los cuales pueden servir como catalizadores en las reacciones de oxidación de algunos sustratos orgánicos.

¹ Tesis de Grado

**Facultad de ciencias, Escuela de Química. Director: Vladimir V. Kouznetsov. DSc.

ABSTRACT

TITLE: APPLICATION OF THE MULTICOMPONENT REACTIONS TO THE SYNTHESIS OF PYRIDIL SUBSTITUTED INDENE[2,1-c]QUINOLINES AND CONVENTIONAL SYNTHESIS OF N-(BUTENYL)CLOROALKILAMIDES WITH PYRIDINIC FRAGMENTS.*

AUTHOR: CRISTIAN OCHOA PUENTES**

KEY WORDS: MULTICOMPONENT REACTIONS, INDENE QUINOLINES, AZA *DIELS-ALDER* REACTIONS

DESCRIPTION

The multicomponent reactions are an important subclass of tandem reactions, they consist of a "one-pot" process in which react three components at least, those are easily affordable to form a single product which generally incorporates all the atoms from the initial materials. This process, which form diverse bonds in a single sequence, allows the acceptable production of a wide range of organic compounds in an ecological and economical way.

Having in mind that every day the organic synthesis is more demanding and that it requires of more efficient methodologies for the construction of heterocyclic systems, our investigation was focused in the study of the multicomponent reactions with pyridinic systems that have been little studied, with the purpose of access to quinolinic derivatives that could have biological activity as possible intercalant agents of the DNA. Our synthetic methodology is based on the possibility of obtaining pyridil substituted tetrahydroquinolinic systems starting from p-substituted anilines, pyridincarboxialdehydes and indene in a three component reaction via aza-Diels-Alder reaction. Later on, these tetrahydroindenequinolines was aromatized, giving place to the formation of the indenoquinolines which were good as precursors to obtain the 7-oxo-indene[2,1-c]quinolines, molecules broadly studied in the antineoplastic chemotherapy. Additionally and based on the great reactivity of these systems rich in electrons, two new molybdenum VI complexes were synthesized, These ones can serve as catalysts in the oxidation reactions of some organic substrates.

* Work of Grade

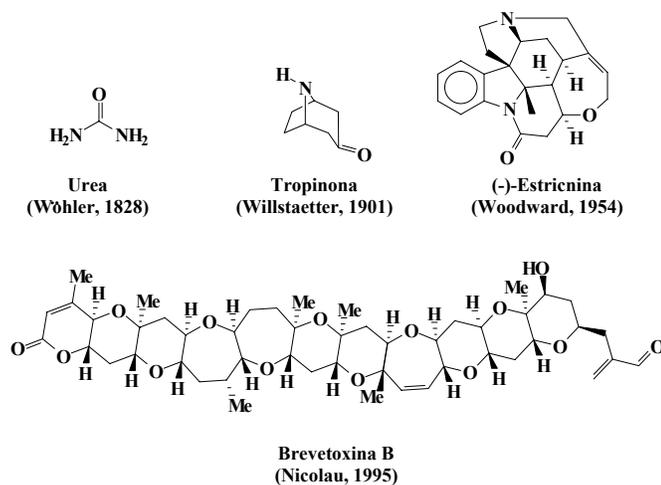
** Faculty of Sciences. School of Chemistry. Proff. Vladimir Kouznetsov, DSc.

INTRODUCCIÓN

El surgimiento de la química orgánica como una nueva y poderosa área de las ciencias experimentales le ha brindado a la humanidad la posibilidad de acceder a un sin número de sustancias de origen natural y sintético, las cuales han encontrado una amplia variedad de aplicaciones a nivel industrial, biológico, bioquímico, farmacéutico y agrícola, entre otras.

La química orgánica sintética ha tenido grandes avances desde sus inicios (figura 1), alrededor del siglo XIX, y actualmente se encuentra enfocada hacia el desarrollo de diversas tareas como son el diseño y ejecución de nuevos y racionales métodos sintéticos, síntesis enantioselectiva, síntesis en fase sólida y síntesis combinatoria. Hoy en día, el mayor esfuerzo hecho por los químicos sintéticos se encamina hacia la obtención de compuestos biológicamente activos que puedan ser usados en la quimioterapia. Por eso, la búsqueda de nuevas reacciones, el diseño de nuevos reactivos y la implementación de nuevas metodologías sintéticas más avanzadas constituyen algunos de los aspectos más generales y más relevantes de la síntesis orgánica moderna.

Figura 1. Desarrollo de la química orgánica sintética en los dos últimos siglos.



En la actualidad, la aplicación de estas herramientas le ha permitido a la comunidad sintética dar un nuevo enfoque a la química orgánica ya que se han podido sintetizar moléculas de intrincada estructura con una eficiencia relativamente buena. Pero indudablemente, el concepto de ruta sintética ideal, en la cual una molécula “blanco” (molécula *target*) es preparada de forma fácil, segura, simple, medioambientalmente aceptable y con precursores económicamente asequibles, se ve reflejada en los procesos *tandem*, ya que en una sola operación se puede llegar a la construcción de numerosas moléculas, sin aislar los intermediarios. Este proceso, en el que se forman diversos enlaces en una sola secuencia, permite la producción de un amplio rango de compuestos orgánicos de una forma ecológica- y económicamente aceptable. Esta es la principal razón por la cual numerosos grupos de investigación han dirigido sus estudios aplicando esta metodología, que aunque no es nueva, hasta ahora ha sido poco explorada por parte de los químicos sintéticos.

1. NOVEDAD CIENTÍFICA Y MARCO TEÓRICO: “ESTADO DEL ARTE”

1.1 REACCIONES DE MULTICOMPONENTES

En un principio, todas las reacciones químicas corresponden a un equilibrio entre uno o dos aductos y sus productos. Sin embargo, en la práctica, la reacción química preferida es aquella que forma sus productos irreversiblemente sin presentar reacciones alternas que generen subproductos, dando como resultado rendimientos estequiométricos.

Usualmente, cuando más de dos aductos son convertidos en sus productos, el procedimiento sintético requiere de una secuencia de reacciones químicas. Típicamente, después de cada etapa, el intermediario o el producto final deben ser aislados y purificados, es decir, se necesitan más pasos y un trabajo preparativo mucho más elaborado, teniendo como resultado un decremento en el rendimiento total del producto final. Por el contrario, las reacciones de multicomponentes (**MCRs**), de tres o más precursores, pueden formar directamente sus productos¹.

Este tipo de reacciones son una importante subclase de procesos “*one-pot*” en los cuales reaccionan al menos tres componentes que son fácilmente asequibles para formar un solo producto, el cual, generalmente incorpora todos los átomos de los materiales iniciales.

Recientemente, este tipo de reacciones se han clasificado en tres diferentes tipos de **MCRs**². En las **MCRs** de tipo I se presenta un equilibrio entre todas las subreacciones participantes, incluida la etapa final, en la cual se forma el producto final. Este tipo de reacciones generalmente están constituidas por reacciones de tres componentes (**3CRs**) que forman sus productos a partir de amoníaco o aminas,

¹ DÖMLING, Alexander and UGI, Ivar. Multicomponent reaction with isocyanides. *In* : *Angewante Chemie International Edition* . Vol. 39, No. 18 (Sep. 2000); p. 3169-3210.

² UGI, I; WERNER, B. and Dömling, A. The chemistry of isocyanides, their multicomponent reactions and their libraries. *In* : *Molecules*. Vol 8 (2003); p. 53-66.

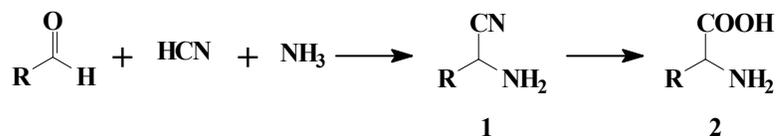
compuestos carbonílicos y compuestos nucleofílicos neutros o aniones de ácidos débiles. Como ejemplo se tienen la reacción de *Strecker* o la reacción de *Mannich*.

En las **MCRs** de tipo II los aductos y los productos intermediarios se encuentran en equilibrio, pero el compuesto final se obtiene como resultado de una etapa final que tiene una reacción irreversible. Como ejemplo se tienen las reacciones *Hantzsch*, *Biginelli*, *Bucherer-Bergs*, entre otras.

Finalmente, en las **MCRs** de tipo III se tiene una secuencia de reacciones irreversibles que conllevan a la formación del producto final. En química preparativa existen pocos ejemplos de esta reacción, mientras que en las células muchos productos son formados por **MCRs** bioquímicas de tipo III².

El concepto de preparar estructuras complejas por MCRs no es nuevo en la química ni en la naturaleza. Así, en 1850 *Strecker* hizo la primera contribución al desarrollo de la química de los multicomponentes realizando la síntesis de α -aminonitrilos (**1**) por simple reacción del ácido cianhídrico con aldehídos y amoníaco (esquema 1). Estos α -aminonitrilos son sintéticamente valiosos, ya que por hidrólisis se pueden generar sus respectivos α -aminoácidos (**2**).

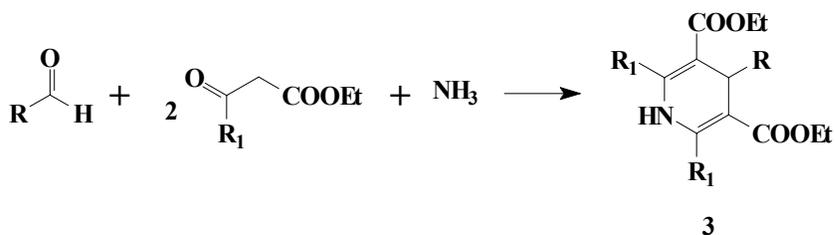
Esquema 1. Síntesis de *Strecker* de α -aminonitrilos.



Posteriormente, en 1882 *Hantzsch* realizó la primera síntesis de un compuesto heterocíclico utilizando esta metodología. Partiendo de amoníaco, aldehídos y dos

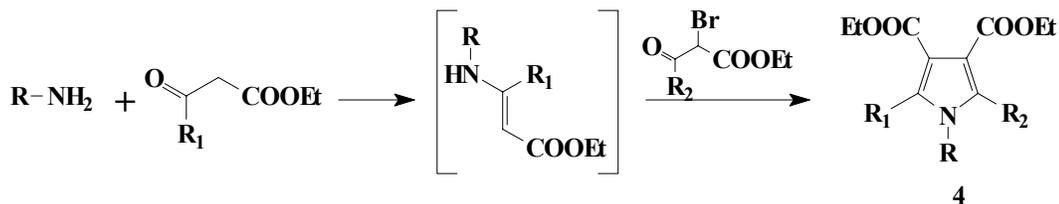
equivalentes de β -cetoésteres llevó a cabo la síntesis de dihidropiridinas simétricamente sustituidas (**3**)³ (esquema 2).

Esquema 2. Síntesis de dihidropiridinas de *Hantzsch* mediante MCRs.



En 1890, este mismo investigador realizó otro aporte valioso a la química heterocíclica al sintetizar pirroles sustituidos (**4**) mediante la condensación de aminas primarias con β -cetoésteres y posterior ciclocondensación de este aducto con α -halo- β -cetoésteres (esquema 3).

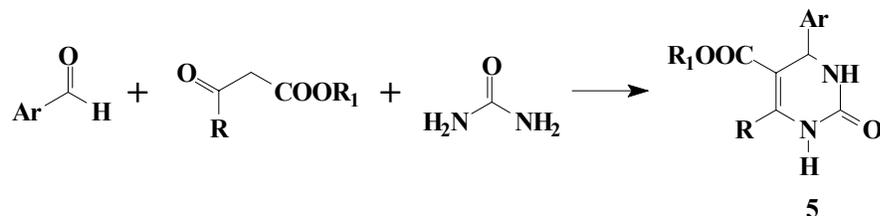
Esquema 3. Síntesis de pirroles de *Hantzsch*.



Una modificación de la metodología empleada por *Hantzsch* para sintetizar dihidropiridinas, le permitió a *Biginelli* (1893) sintetizar dihidropirimidinas. *Biginelli* usó aldehídos aromáticos, sustituyó un equivalente del β -cetoéster por urea y por medio de una ciclocondensación catalizada por ácido logró obtener los compuestos (**5**) (esquema 4).

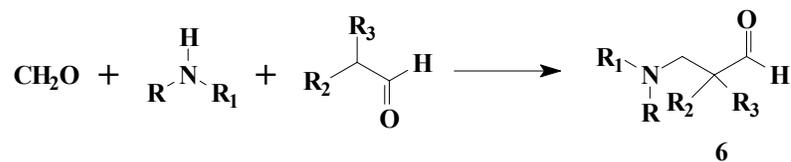
³ KOUZNETSOV, Vladimir y PALMA, Alirio. Química básica de los heterociclos y su importancia práctica. Bucaramanga : Ediciones UIS, 1997. p. 20-22.

Esquema 4. Síntesis de dihidropirimidinas de *Biginelli* usando MCRs.



En 1912, el químico alemán Mannich sintetizó compuestos β -aminocarbonílicos (6), los cuales son de gran importancia a nivel sintético y biológico. Su estrategia de síntesis se basa en la condensación de compuestos carbonílicos enolizables con iones iminio generados *in situ* (esquema 5). Dada la relevancia que tiene esta reacción en la síntesis orgánica, algunos investigadores se han dado a la tarea de realizar algunas modificaciones a esta metodología con el fin de obtener compuestos nitrogenados que son difíciles de obtener por otras vías.^{4,5}

Esquema 5. Reacción de *Mannich* para la obtención de compuestos β -aminocarbonílicos.



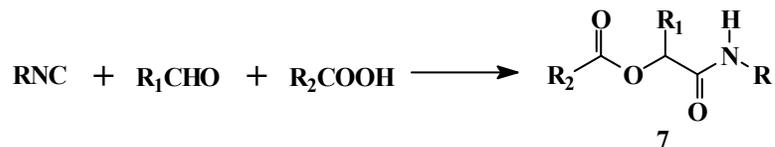
Otro tipo de sustratos que han sido ampliamente utilizados en las MCRs son los isonitrilos. La primera reacción que involucra estos sistemas fue reportada en 1921 por *Passerini* quien llevó a cabo la síntesis de α -aciloxicarboxamidas (7) haciendo

⁴ LIST, Benjamín. The direct catalytic asymmetric three-component Mannich reaction. *In* : Journal of American Chemical Society. Vol. 122, No. 38 (2000); p. 9336-9337.

⁵ LOH, Teck-Peng and CHEN, Shui-Ling. InCl₃-Catalyzed three-component asymmetric Mannich-type reaction in Methanol. *In* : Organic Letters. Vol. 4, No. 21 (2002); p. 3647-3650.

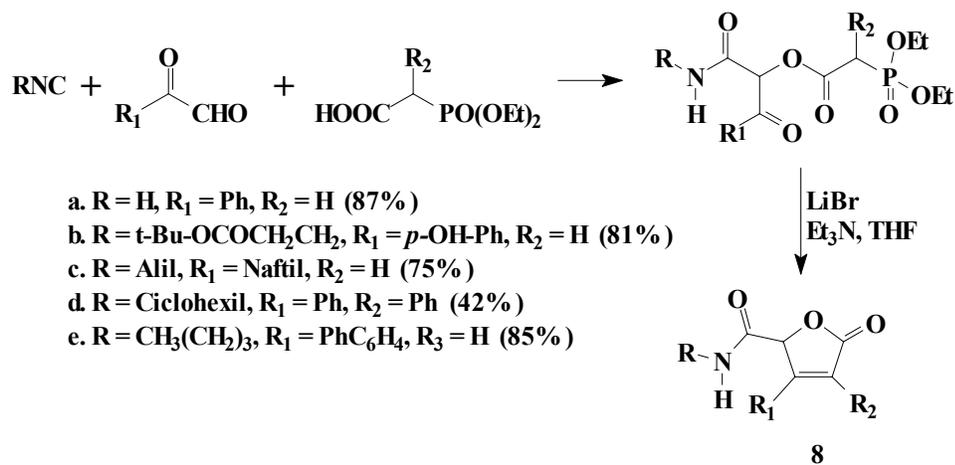
reaccionar ácidos carboxílicos con compuestos carbonílicos e isonitrilos⁶ (esquema 6).

Esquema 6. Síntesis de α -aciloxicarboxamidas mediante MCRs.



Recientemente, *Dömling*⁷ mostró la versatilidad de esta reacción al preparar diversas 2(5*H*)furanonas (**8**) con buenos rendimientos. La reacción consiste en llevar a cabo una reacción de *Passerini* de tres componentes utilizando dietilcarboxilmetanofosfatos, isonitrilos y arilglioxales y seguidamente se realiza una reacción intramolecular tipo *Wittig* (esquema 7).

Esquema 7. Síntesis de 2(5*H*)furanonas usando la reacción de *Passerini*.

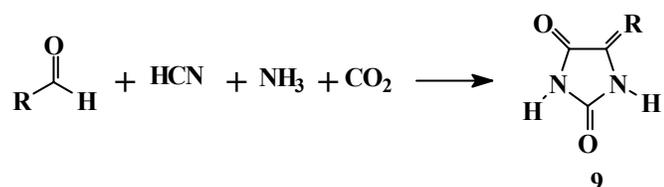


⁶ UGI, Ivar. Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions. *In* : Pure and applied chemistry. Vol 73, No. 1 (2001); p. 187-191.

⁷ DÖMLING, Alexander *et al.* A novel three-component butenolide synthesis. *In* : Organic Letters. Vol. 3, No 18 (2001); p. 2875-2878.

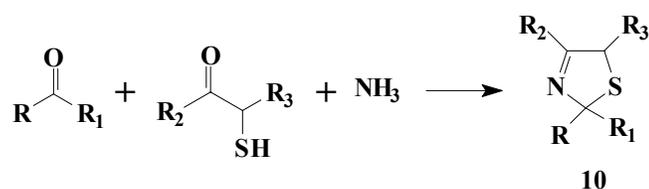
En 1934 *Bucherer* y *Bergs* describieron por primera vez una reacción de cuatro componentes para obtener hidantoinas (**9**).⁸ Estos investigadores modificaron la síntesis de *Strecker* al hacer reaccionar de forma *one-pot* el ácido cianhídrico, aldehídos, amoníaco y dióxido de carbono (esquema 8).

Esquema 8. Reacción de cuatro componentes para la obtención de hidantoinas.



La síntesis de otro importante sistema heterocíclico, utilizando la metodología de las MCRs, fue realizada por *Asinger* (1958). *Asinger* obtuvo tiazolinas (**10**) al hacer reaccionar un tiol (generado *in situ* a partir de un compuesto carbonílico α -halogenado y ácido sulfhídrico) con amoníaco y un compuesto carbonílico (esquema 9). Otros sistemas heterocíclicos también se han logrado sintetizar empleando esta reacción.

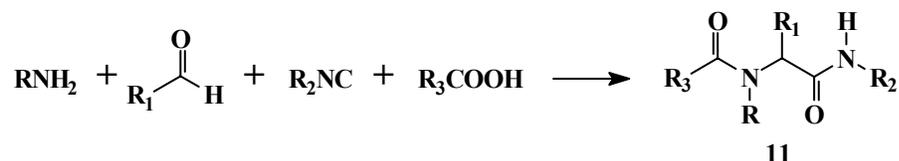
Esquema 9. Obtención de tiazolinas mediante la reacción de *Asinger*.



Hacia el año de 1959, el químico alemán *Ivar Ugi* y sus colaboradores descubrieron la MCR más versátil que involucra el uso de isonitrilos. Ellos llevaron a cabo la síntesis de α -acilaminoamidas (**11**) al hacer reaccionar aldehídos, aminas primarias, ácidos carboxílicos e isonitrilos en un simple proceso *one-pot* (esquema 10).

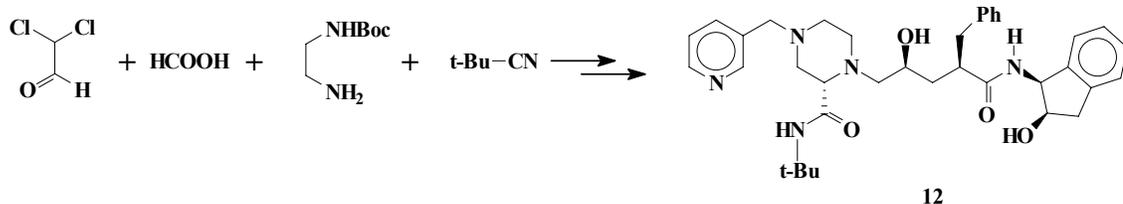
⁸ ORRU, Romano and DE GREEF Michiel. Recent advances in solution-phase multicomponent methodology for the synthesis of heterocyclic compounds. *In*: *Synthesis*. No. 10 (2003); 1471-1499.

Esquema 10. Reacción de *Ugi* de cuatro componentes.



Uno de los ejemplos más representativos de la aplicación de la reacción de multicomponentes de *Ugi* se refleja en la síntesis del Crixivan (**12**). Este inhibidor de la proteasa del VIH se intentó sintetizar en los laboratorios de investigación de Merck, pero su metodología que consistía en una síntesis convencional de multietapas era complicada. Sin embargo, este producto llegó a estar disponible cuando fue preparado por una ruta sintética que contenía una etapa esencial de cuatro componentes⁶ (esquema 11).

Esquema 11. Síntesis del Crixivan.

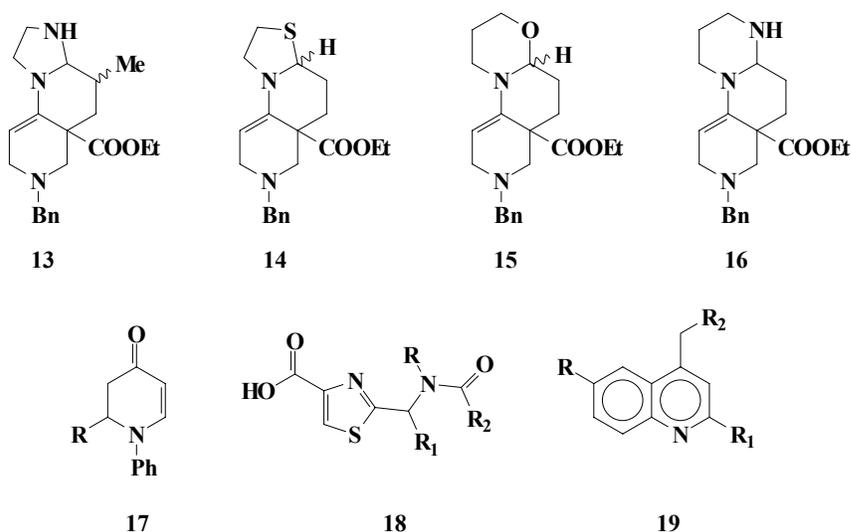


Debido a la gran versatilidad de las **MCRs**, numerosos investigadores se han dado a la tarea de sintetizar una gran variedad de compuestos heterocíclicos nitrogenados⁸ como imidazolinas (**13**), tiazolidinas (**14**), oxazinas (**15**), diazinas (**16**)⁹, dihidropiridonas (**17**)¹⁰, tiazoles (**18**)¹¹ y quinolinas (**19**),¹² entre otros (figura 2).

⁹ SIMON, Céline; PEYRONEL, Jean-François and RODRIGUEZ, Jean. A new multicomponent domino reaction of 1,3-dicarbonyl compounds: one-pot access to polycyclic N/O-, N/S-, and N/N-aminals. *In*: Organic Letters. Vol. 3, No. 14 (2001); p. 2145-2148.

¹⁰ AKIYAMA, Takahiko; TAKAYA, Jun and KAGOSHIMA, Hirotaka. Brønsted acid-catalyzed aza Diels-Alder reaction of Danishefsky's diene with aldimine generated in situ from aldehyde and amine in aqueous media. *In*: Tetrahedron Letters. Vol. 40 (1999); p. 7831-7834.

Figura 2. Síntesis de algunos compuestos heterocíclicos empleando las MCRs.



Algunos derivados de los sistemas tetrahydroquinolínicos, los cuales son de gran importancia en el campo farmacéutico,^{13,14,15} agrícola¹⁶ e industrial también se han sintetizado utilizando las reacciones de multicomponentes. En años anteriores *Annunziata* y colaboradores¹⁷ desarrollaron una ruta sintética que involucra el uso de iminas, un aldehído enolizable α -sustituido y un nucleófilo para obtener tetrahydroquinolinas sustituidas en la posición C-4 (**20**). Este procedimiento también

¹¹ HENKEL, Bernd; WESTNER, Benedikt and DÖMLING, Alexander. Polymer-bound 3-N,N-(dimethylamino)-2-isocyanoacrylate for the synthesis of thiazoles via a multicomponent reaction. *In* : Synlett. No. 15 (2003); p. 2410-2412.

¹² IQBAL, Javed *et al.* Cu(I)-catalyzed three component coupling protocol for the synthesis of quinoline derivatives. *In* : Tetrahedron Letters. Vol. 43 (2002); p. 6485-6488.

¹³ BOGER, Dale *et al.* Duocarmycin-Pyrindamycin DNA alkylation properties and identification, synthesis, and evaluation of agents incorporating the pharmacophore of the Duocarmycin-Pyrindamycin alkylation subunit. Identification of the CC-1065- Duocarmycin common pharmacophore. *In* : Journal of American Chemical Society. Vol. 112, No. 24 (Nov. 1990); p. 8961-8971.

¹⁴ TROUGHTON-BIBILLHARDT, Maria *et al.* Preparation of 4-iminoquinolines as virucides. *In* : Chemical Abstract. Vol. 121 (1994); 1159.

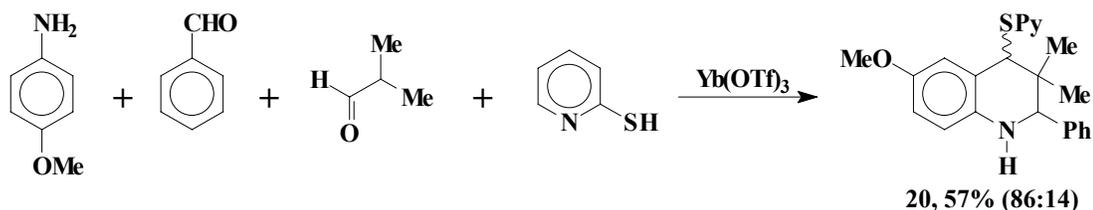
¹⁵ BLONDET, Dominique and PASCAL Jean-Claude. Heterocyclic derivatives useful in the treatment of cardiovascular diseases. *In* : Chemical Abstract. Vol. 121 (1994); 1159.

¹⁶ GLOER, James *et al.* Aspernomine: A cytotoxic antiinsectan metabolite with a novel ring system from the sclerotia of *Aspergillus Nomius*. *In* : Journal of American Chemical Society. Vol. 114, No. 3 (Jan. 1992); p. 1015-1017.

¹⁷ ANNUNZIATA, Rita *et al.* A new multicomponent synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *In* : Tetrahedron. Vol. 53, No. 28 (1997); p. 9715-9726.

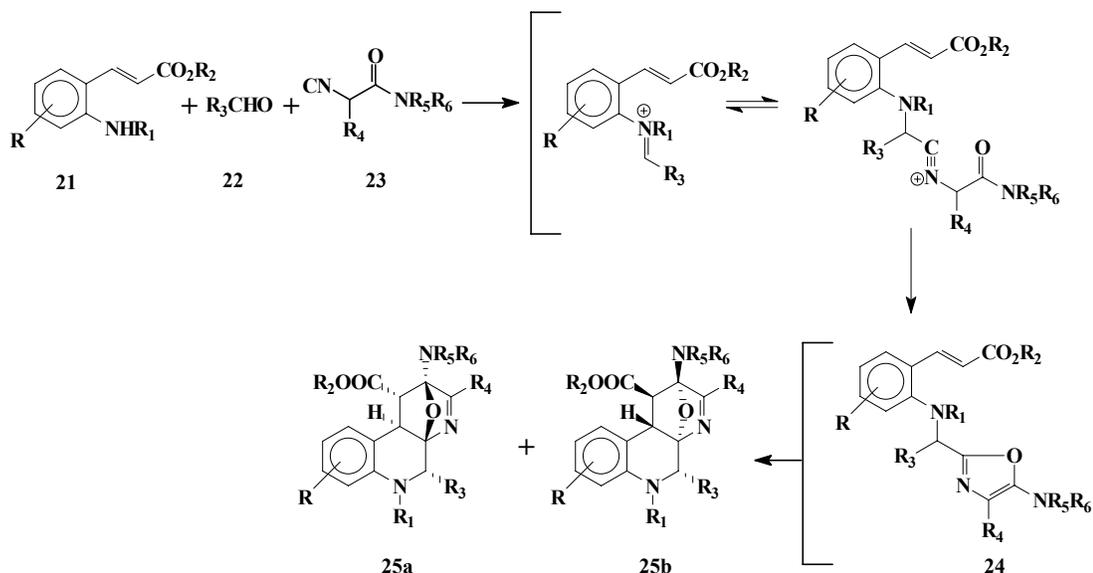
se hizo extensivo a la síntesis de estos derivados mediante una reacción de 4 componentes al generar la imina *in situ* (esquema 12).

Esquema 12. Obtención de tetrahidroquinolinas sustituidas en la posición C-4.



Posteriormente, *Gonzalez-Zamora* y su grupo¹⁸ reportaron la síntesis de tetrahidroquinolinas tetracíclicas mediante una reacción de tres componentes en la cual un derivado de una anilina *orto*-vinil sustituida (**21**) se condensa con un aldehído (**22**) y posteriormente reacciona con una α -isocianoacetamida (**23**) generando un aminooxazol (**24**) que mediante una reacción de *aza-Diels-Alder* intramolecular proporciona los compuestos (**25a** y **25b**) como una mezcla de diastereoisómeros con buenos rendimientos (esquema 13).

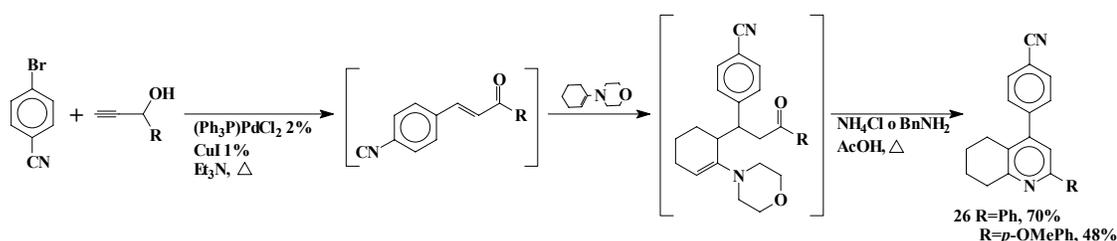
Esquema 13. Síntesis de tres componentes de tetrahidroquinolinas tetracíclicas.



¹⁸ GONZALEZ-ZAMORA, Eduardo *et al.* Three component synthesis of oxa-bridged tetracyclic tetrahydroquinolines. *In* : Chemical Communications. (Aug. 2001); p. 1684-1685.

En el año 2002, Müller, Polborn y Yehia¹⁹ llevaron a cabo la síntesis de las 5,6,7,8-tetrahidroquinolinas (**26**) mediante un proceso *one-pot* de cuatro componentes. Su metodología se compone de tres etapas que son: 1) un proceso de copulación-isomerización de un haluro de arilo y un derivado del alcohol propargílico, 2) la alquilación de una enamina cíclica derivada de la morfolina y 3) una ciclocondensación con cloruro de amonio (esquema 14).

Esquema 14. Síntesis de tetrahidroquinolinas mediante un proceso *one-pot* de cuatro componentes.



Otra estrategia sintética bastante utilizada para sintetizar las tetrahidroquinolinas por un proceso *one-pot* consiste en hacer reaccionar una amina aromática, un aldehído y un dienófilo. La tetrahidroquinolina se forma vía reacción de aza-*Diels-Alder* de demanda inversa de electrones, donde la imina generada *in situ* actúa como un azadieno.²⁰

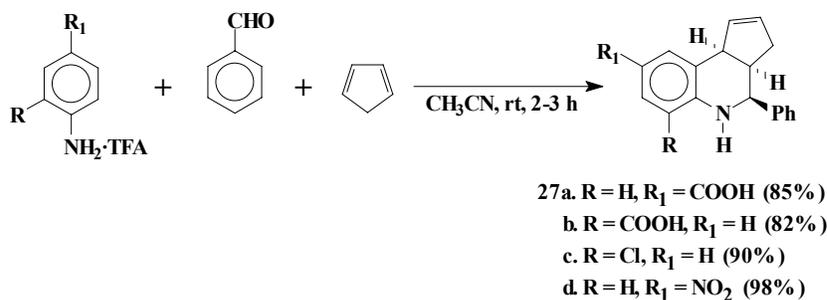
Grieco y Bahsas²¹ reportaron la síntesis de tetrahidro-ciclopenta[*c*]quinolinas (**27a-d**) mediante la reacción de las sales de anilinas del ácido trifluoroacético con benzaldehído y ciclopentadieno (esquema 15). Esta reacción transcurre bajo condiciones extremadamente suaves, de una forma enantioselectiva y con buenos rendimientos.

¹⁹ YEHA, N.; POLBORN, K. and MÜLLER, T. J. A novel four component one-pot access to pyridines and tetrahydroquinolines. *In* : Tetrahedron Letters. Vol. 43 (2002); p. 6907-6910.

²⁰ JØRGENSEN, Karl. Catalytic asymmetric hetero-Diels-Alder reactions of carbonyl compounds and imines. *In* : Angewante Chemie International Edition. Vol. 39 (2000); p. 3558-3588.

²¹ GRIECO, Paul and BAHASAS, Ali. Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: synthesis of novel tetrahydroquinolines. *In* : Tetrahedron Letters. Vol. 29, No. 46 (1988); p. 5855-5858.

Esquema 15. Síntesis de tres componentes de tetrahidro-ciclopenta[c]quinolinas.



Este sistema también fue sintetizado por *Nagarajan y Perumal*²², quienes utilizaron el ácido oxálico como catalizador, pero los rendimientos obtenidos fueron más moderados. Sin embargo, esta metodología permite llevar a cabo estas reacciones en condiciones higroscópicas.

La aplicación de la síntesis en fase sólida en las **MCRs** también ofrece una ventaja bastante notable, ya que se pueden sintetizar un gran número de sustratos altamente funcionalizados, como se demuestra en el trabajo desarrollado por *Kiselyov y colaboradores*.²³ En este trabajo un aldehído aromático es anclado a una resina de poliestireno y se hace reaccionar con diferentes anilinas y cinco dienófilos, dentro de los cuales se encuentra el ciclopentadieno (esquema 16).

Una estrategia sintética bastante interesante involucra el uso de arcillas comercialmente disponibles que actúan como catalizadores. *Sartori y colaboradores*²⁴ realizaron un minucioso estudio en el cual se analizó la actividad de 5

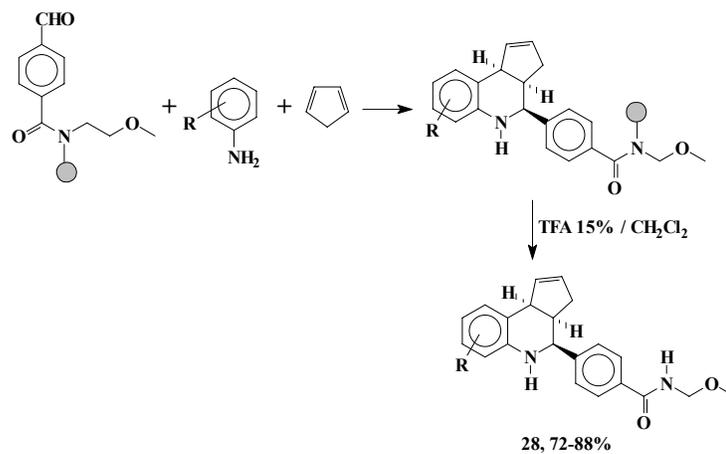
²² PERUMAL, Paramasivan and NAGARAJAN, Rajagopal. Imino Diels-Alder reactions catalyzed by oxalic acid dihydrate. Synthesis of tetrahydroquinoline derivatives. *In* : Synthetic Communications. Vol. 31, No. 11 (2001); p. 1733-1736.

²³ KISELYOV, Alexander *et al.* Immobilized aldehydes and olefins in the solid support synthesis of tetrahydroquinolines *via* a three component condensation. *In* : tetrahedron. Vol. 54 (1998); p. 7987-7996.

²⁴ SARTORI, Giovanni *et al.* Clay/water mixtures- A heterogeneous and ecologically efficient catalyst for the three-component stereoselective synthesis of tetrahydroquinolines. *In* : European Journal of Organic Chemistry. (2001); p. 2513-2518.

tipos de arcillas y diferentes solventes con el fin de obtener los mejores resultados sintéticos (esquema 17).

Esquema 16. Obtención de tetrahidro-ciclopenta[c]quinolinas via condensación de tres componentes utilizando aldehídos inmovilizados.



Esquema 17. Arcillas como catalizadores en la síntesis de tetrahidroquinolinas.

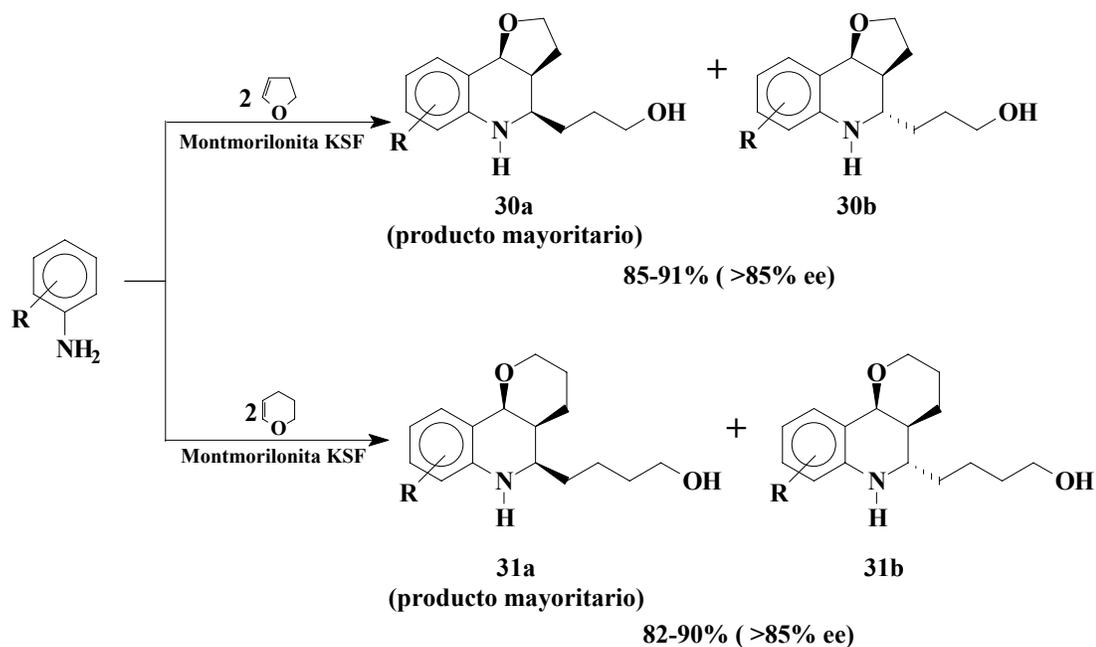


	R	R'	Rendimiento (Diastereoselectividad)
29a	H	4-Cl	96 (98)
29b	H	4-NO ₂	95 (97)
29c	H	4-OH	93 (96)
29d	H	H	86 (97)
29e	4-Cl	H	98 (99)
29f	4-COOEt	H	96 (98)
29g	4-NO ₂	H	96 (99)
29h	4-Me	H	97 (98)
29i	3-Me	H	97 (98)
29j	3,4-OMe	H	85 (97)

Las ventajas que presenta esta metodología son: 1) la naturaleza de los grupos funcionales presentes en los anillos aromáticos no interfieren en la eficiencia de la reacción, 2) esta reacción se puede llevar a cabo en solventes acuosos, 3) las arcillas pueden ser fácilmente recuperadas y reutilizadas varias veces sin que pierdan su poder catalítico, 4) el paso de cicloadición es regioespecífico y estereoespecífico y 5) este proceso es limpio, seguro y medioambientalmente amigable.

Yavad y su grupo²⁵ también utilizaron arcillas como catalizadores heterogéneos para sintetizar de manera muy eficiente algunas furano- (**30a** y **30b**) y piranoquinolinas (**31a** y **31b**) a partir de anilinas y dihidrofurano o dihidropirano (esquema 18).

Esquema 18. Síntesis de algunas furano- y piranoquinolinas utilizando arcillas como catalizadores heterogéneos.



Este mismo autor realizó otro trabajo usando como catalizador tricloruro de indio obteniendo resultados muy similares;²⁶ sin embargo, al utilizar líquidos iónicos como

²⁵ YAVAD, J. *et al.* Montmorillonite clay-catalyzed [4+2] cycloaddition reactions: a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines. *In*: Tetrahedron Letters. Vol. 43 (2002); p. 3853-3856.

promotores de la reacción entre las anilinas, aldehídos aromáticos y dihidrofurano, las furanoquinolinas se obtienen de forma enantioselectiva.²⁷ Otros solventes utilizados para llevar a cabo estas síntesis son el **HFIP** (hexafluoroisopropanol) y el **TFE** (trifluoroetanol),²⁸ y aunque no es necesario el uso de un catalizador, los rendimientos totales son buenos pero se sacrifica la enantioselectividad obteniéndose una mezcla de enantiómeros en igual proporción. El **TFA**,²⁹ los cloruros de lantánidos,³⁰ el **CAN**³¹ y el nitrato de urea³² también se han empleado como promotores de las **MCRs** que implican la formación de pirano- y furanoquinolinas.

Al cambiar la naturaleza del electrófilo se puede tener acceso a otro tipo de tetrahydroquinolinas fusionadas en el lado *c*. De esta forma, *Lavilla* y su grupo³³ prepararon las tetrahydroquinolinas altamente sustituidas (**35**) partiendo de dihidropiridinas (**32**), aldehídos (**33**) y *p*-toluidina (**34**) en presencia de triflato de escandio o tricloruro de indio (esquema 19).

²⁶ YAVAD, J. *et al.* InCl₃-catalyzed hetero-Diels-Alder reaction: An expeditious synthesis of pyranoquinolines. *In* : Tetrahedron. Vol. 58 (2002); p. 7891-7896.

²⁷ YAVAD, J. *et al.* Aza-Diels-Alder reaction in ionic liquids: A facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines. *In* : Tetrahedron. Vol. 59 (2003); p. 1599-1604.

²⁸ CROUSSE, Benoit *et al.* Aza-Diels-Alder reaction in fluorinated alcohols. A one-pot synthesis of tetrahydroquinolines. *In* : Tetrahedron Letters. Vol. 44 (2003); p. 217-219.

²⁹ BAUDELLE, Romuald *et al.* Parallel synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines. *In* : Tetrahedron. Vol. 54 (1998); p. 4125-4140.

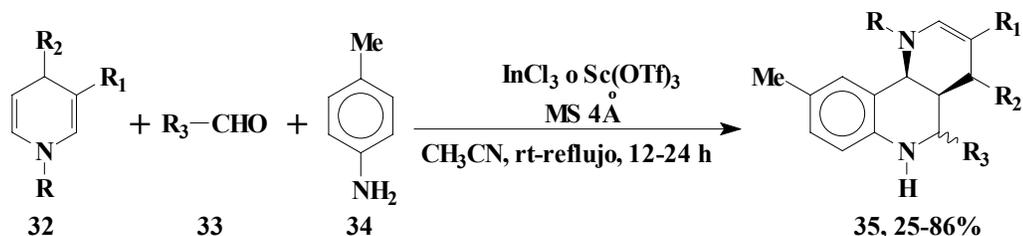
³⁰ QIAN, Changtao *et al.* Lanthanide chloride catalyzed imino Diels-Alder reaction. One-pot synthesis of pirano[3,2-*c*]- and furo[3,2-*c*]quinolines. *In* : Journal of Organic Chemistry. Vol.64, No. 17 (1999); p. 6462-6467.

³¹ DAS, Biswanath *et al.* A facile and convenient three-component coupling protocol for the synthesis of pyrano and furoquinolines. *In* : Chemistry Letters. Vol. 32, No. 3, (2003); p. 222-223.

³² PERUMAL, Paramasivan; NAGARAJAN, Rajagopal and ANNIYAPPAN, Marimuthu. Urea nitrate catalyzed imino Diels-Alder reactions: Synthesis of cyclopentaquinolines, pyranoquinolines and furoquinoline derivatives. *In* : Synthetic Communications. Vol. 32, No. 1 (2002); p. 99-103.

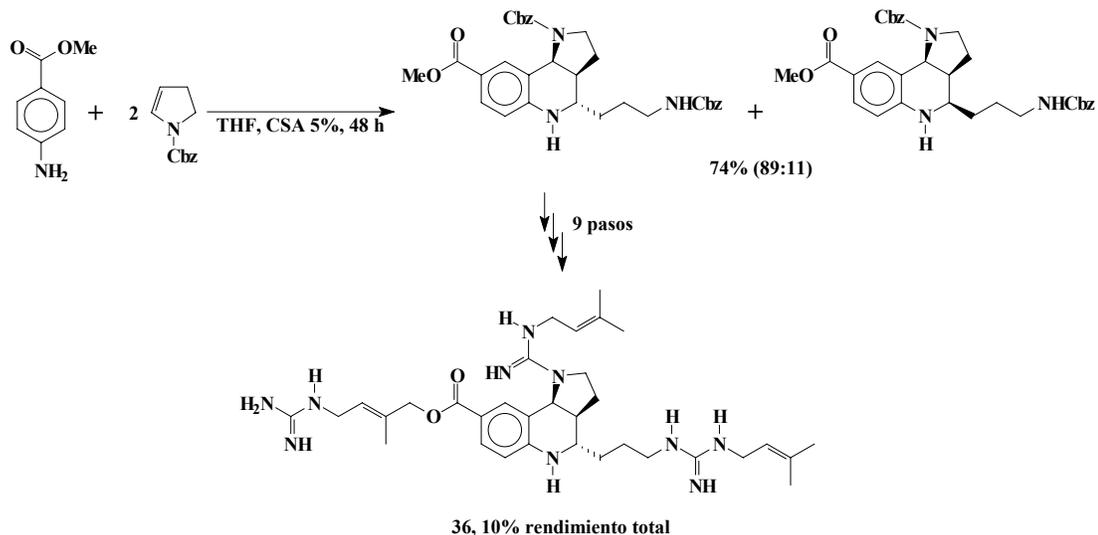
³³ LAVILLA, Rodolfo *et al.* Dihydropyridine-base multicomponent reactions. Efficient entry into new tetrahydroquinoline systems through Lewis acid-catalyzed formal [4+2] cycloadditions. *In* : Organic Letters. Vol. 5, No. 5 (2003); p. 717-720.

Esquema 19. Dihidropirridinas como dienófilos en la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante MCRs.



El uso de dihidropirroles N-sustituídos como dienófilos permite obtener derivados de las pirroloquinolinas. Mediante esta estrategia sintética, *Batey y Powell*³⁴ lograron preparar el ácido martinélico y algunos alcaloides de esta misma familia,³⁵ incluyendo la martinelina (36), que presenta un interesante perfil farmacológico³⁶ (esquema 20).

Esquema 20. Síntesis total de la (±) martinelina vía reacción de hetero *Diels-Alder* de multicomponentes.



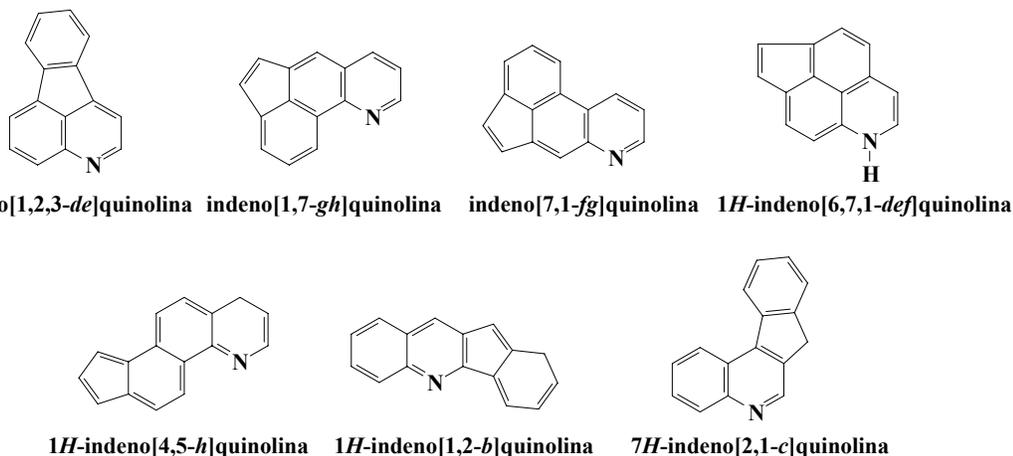
³⁴ BATEY, Robert and POWELL, David. Total synthesis of the alkaloids Martinelline and Martinelic acid via a hetero *Diels-Alder* multicomponent coupling reaction. *In* : *Organic Letters*. Vol. 4, No. 17 (2002); p. 2913-2916.

³⁵ BATEY, Robert *et al.* A three-component coupling protocol for the synthesis of substituted hexahydropyrrolo[3,2-*c*]quinolines. *In* : *Chemical Communications* (1999); p. 651-652.

³⁶ WITHERUP, Keith *et al.* Martinelline and martinelic acid, novel G-protein linked receptor antagonist from the tropical plant *Martinella iquitosensis* (*bignoniaceae*). *In* : *Journal of the American Chemical Society*. Vol 117, No. 25 (Jun. 1995); p. 6682-6685.

Dentro de los derivados tetracíclicos de las tetrahydroquinolinas, encontramos una familia de compuestos que tiene actividad biológica bastante promisoria. Este grupo de compuestos denominados indenoquinolinas tienen como característica estructural la presencia del núcleo de la tetrahydroquinolina fusionado con el anillo del indeno. Esta unión genera un gran número de isómeros estructurales que han sido poco estudiados a nivel sintético y biológico (figura 3).

Figura 3. Estructura de algunas indenoquinolinas.

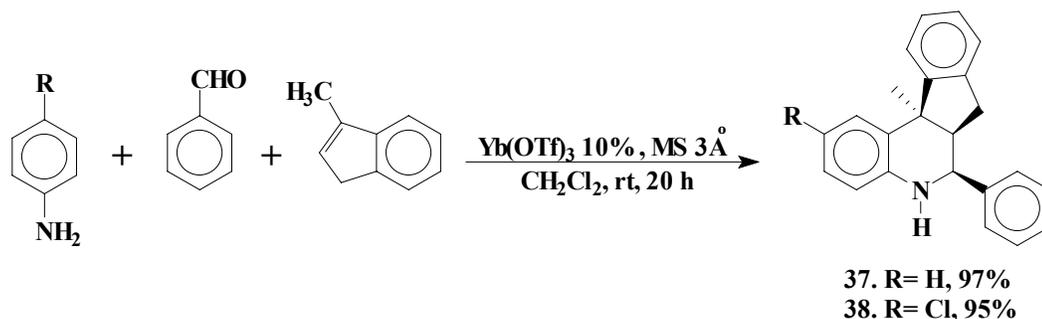


La síntesis de estos sistemas mediante **MCRs** reportada en la literatura solamente se ha hecho extensiva al sistema de la tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolina y la metodología más utilizada es la misma que se aplica para la obtención de ciclopentaquinolinas explicada anteriormente. De esta forma, *Kobayashi* y colaboradores³⁷ prepararon los compuestos (**37**) y (**38**), con rendimientos casi estequiométricos, a partir de anilinas, benzaldehído y 1-metilindeno, usando como catalizador el triflato de iterbio. La eficiencia de esta reacción es atribuida al catalizador y al proceso de purificación, que

³⁷ KOBAYASHI, Shū; KOMIYAMA, Susumu and ISHITANI, Haruro. A convenient method for library construction: parallel synthesis of β -amino ester and quinoline derivatives in liquid phase using $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ -catalyzed three-component reactions. *In*: *Biotechnology and Bioengineering*. Vol. 61, No. 1 (Jan. 1998); p. 23-31.

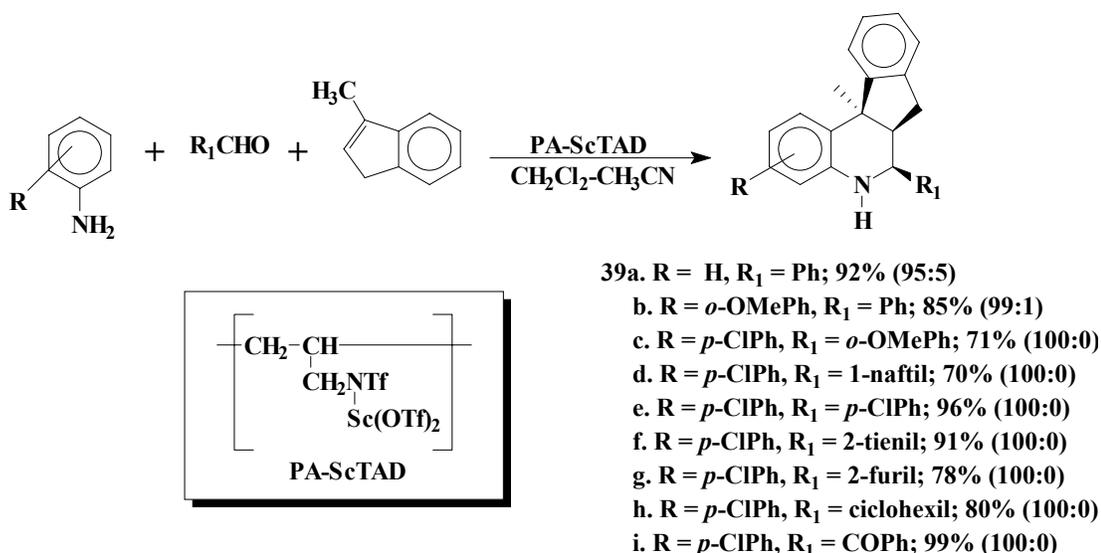
consiste en pasar el crudo de reacción por una columna corta de silica gel (esquema 21).

Esquema 21. Síntesis de tetrahidroindenoquinolinas usando MCRs.



Este mismo autor realizó una pequeña modificación a la metodología empleada, ya que logró soportar un catalizador de escandio a un polímero de poli(acrilonitrilo) modificado³⁸ (esquema 22).

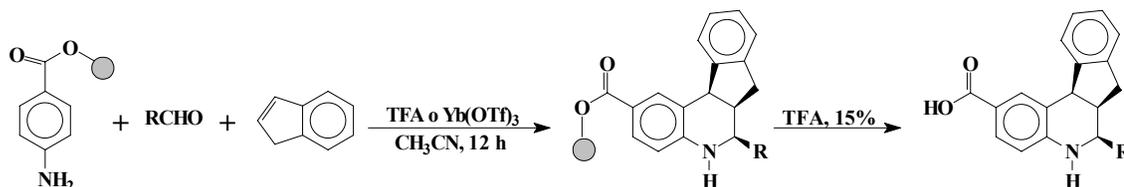
Esquema 22. Síntesis de tetrahidroindenoquinolinas utilizando como catalizador triflato de escandio soportado en un polímero.



³⁸ KOBAYASHI, Shū and NAGAYAMA, Satoshi. A new methodology for combinatorial synthesis. Preparation of diverse quinoline derivatives using a novel polymer-supported scandium catalyst. *In* : Journal of American Chemical Society. Vol. 118, No. 37 (1996); p.8977-8978.

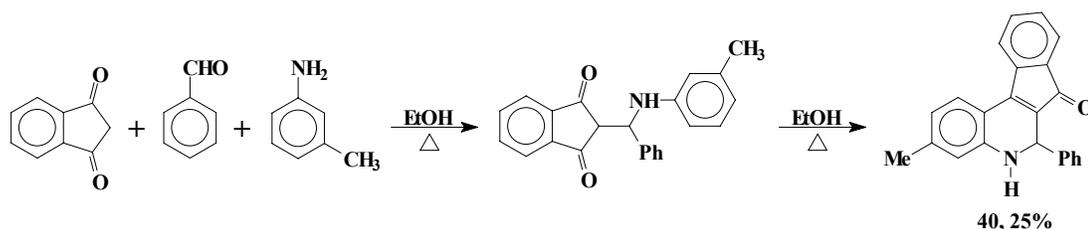
Este método que ofrece diversas ventajas, como la simplificación del trabajo final, la separación, aislamiento y reutilización del catalizador, es especialmente útil para la generación de librerías de quinolinas. Alternativamente, *Kiselyov* y su grupo^{39,40} mostraron la aplicación de la síntesis en fase sólida para la obtención de estas tetrahydroquinolinas. El soporte sólido se preparó anclando ácido *p*-nitrobenzóico o 4-nitrofenilalanina a la resina *Wang*, y luego de llevar a cabo la reducción del grupo nitro, se hizo reaccionar con varios aldehídos e indeno en presencia de cantidades catalíticas de TFA o triflato de iterbio. Los rendimientos de esta reacción oscilan entre el 53 y 89% (esquema 23).

Esquema 23. Aplicación de la síntesis en fase sólida en la obtención de tetrahydroindenoquinolinas mediante reacción de tres componentes.



Finalmente, *Afsah* y colaboradores⁴¹ llevan a cabo una reacción *one-pot* a partir de inden-1,3-dionas, benzaldehído y *m*-toluidina para formar el compuesto (40) (esquema 24).

Esquema 24. Síntesis de indeno[2,1-*c*]quinolinas a partir de 1,3-indandiona vía proceso *one-pot*.



³⁹ KISELYOV, Alexander and ARMSTRONG, Robert. Solid support synthesis of tetrahydroquinolines via the Grieco three component condensation. *In* : Tetrahedron Letters. Vol. 38; No. 35 (Sep. 1997); p. 6163-6166.

⁴⁰ KISELYOV, Alexander; SMITH II, Leon and ARMSTRONG, Robert. Solid support synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines via three-component condensation catalyzed by Yb(OTf)₃. *In* : Tetrahedron Letters. Vol. 38; No. 35 (Sep. 1997); p. 6163-6166.

⁴¹ AFSAH, E. M. *et al.* A study on the reaction of 1,3-indandione with Schiff bases : synthesis of new 1,3-indandiones with expected psychopharmacological and anticoagulant activity. *In* : Bollettino Chimico farmaceutico. Vol. 137, No. 7 (Lug.-Ago. 1998); p.244-248.

Dada la importancia de estos sistemas tetracíclicos a nivel sintético y biológico, es relevante conocer otras metodologías que han permitido acceder a estos valiosos sustratos. Estas metodologías se discutirán a continuación.

1.2 SÍNTESIS DE INDENOQUINOLINAS QUE NO INVOLUCRAN REACCIONES DE MULTICOMPONENTES.

1.2.1 Obtención de indeno[1,2-*g*]quinolinas, indeno[2,1-*f*]quinolinas e indeno[5,4-*f*]quinolinas.

Algunos compuestos de este tipo se caracterizan por tener una alta afinidad hacia los receptores de esteroides, y en particular son agonistas o antagonistas de los receptores de la progesterona. Se han iniciado varios estudios con el fin de diseñar una ruta sintética viable que permita preparar estos compuestos de una forma simple y efectiva. *Todd* y colaboradores pertenecientes al Ligand Pharmaceuticals Incorporated han realizado varias investigaciones^{42,43,44,45,46} y desarrollaron una ruta sintética para la obtención de un gran número de este tipo de compuestos. Su metodología consiste en llevar a cabo una ciclación de un derivado del 2-aminofluoreno (**41**) con acetona en presencia de yodo (síntesis de *Skraup* modificada de derivados quinolínicos) (esquema 25).

⁴² TODD, Jones *et al.* Preparation of quinoline derivatives and analogs as steroid receptor modulator compounds and method of progesterone recaptor therapy. *In* : Chemical Abstract. Vol. 128, No. 7 (Jan.-Dec. 1998); p. 589-590.

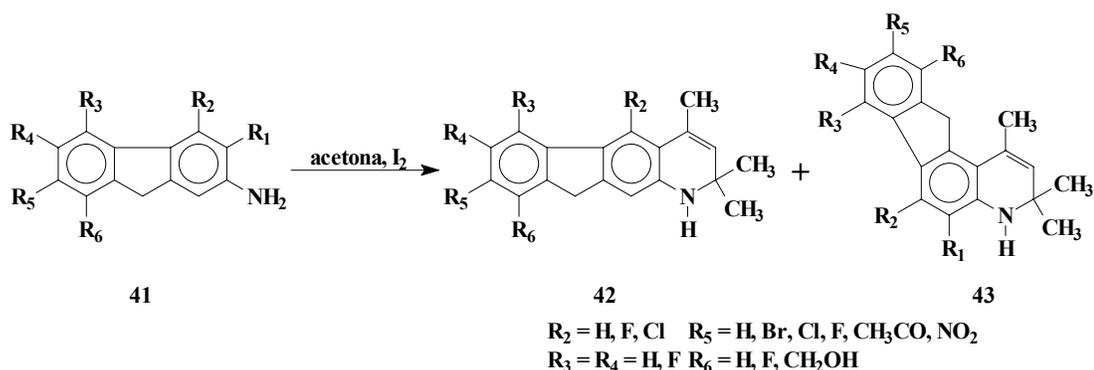
⁴³ TODD, Jones *et al.* Preparation of heterocycled-fused quinoline derivatives as steroid receptor modulator compounds. *In* : Chemical Abstract. Vol. 128, No. 4 (1998); p. 566-567.

⁴⁴ TODD, Jones *et al.* Preparation and formulation of heterocyclic compounds as steroid receptor modulator. *In* : Chemical Abstract. Vol. 128, No. 4 (1998); p. 567.

⁴⁵ TODD, Jones *et al.* Steroid receptor modulator compounds and methods. Ligand Pharmaceuticals Incorporated. United States. Patent. WO 9619458. 1996-06-27.

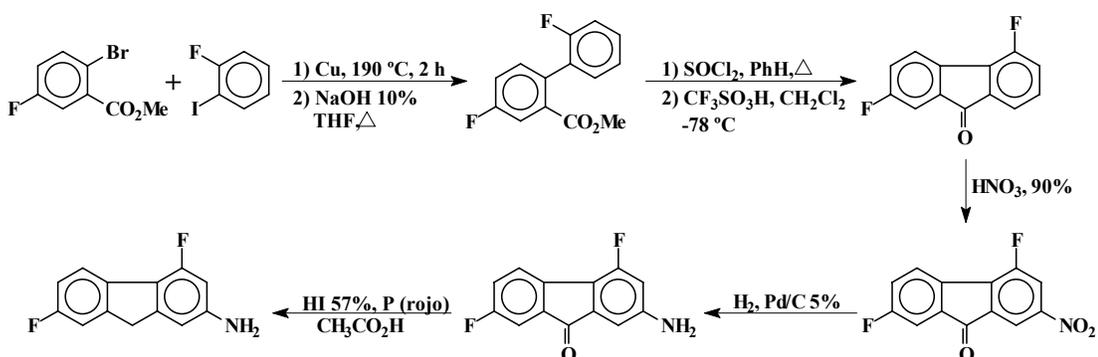
⁴⁶ TODD, Jones *et al.* Steroid receptor modulator compounds and methods. Ligand Pharmaceuticals Incorporated. United States. Patent. US 5693646. 1997-12-02.

Esquema 25. Síntesis de indeno[1,2-*g*]quinolinas (42) e indeno[2,1-*f*]quinolinas (43).



Aunque esta estrategia sintética es simple, la preparación de los compuestos (41) requiere de cinco etapas preliminares y esto hace que sea poco atractiva para su aplicación (esquema 26).

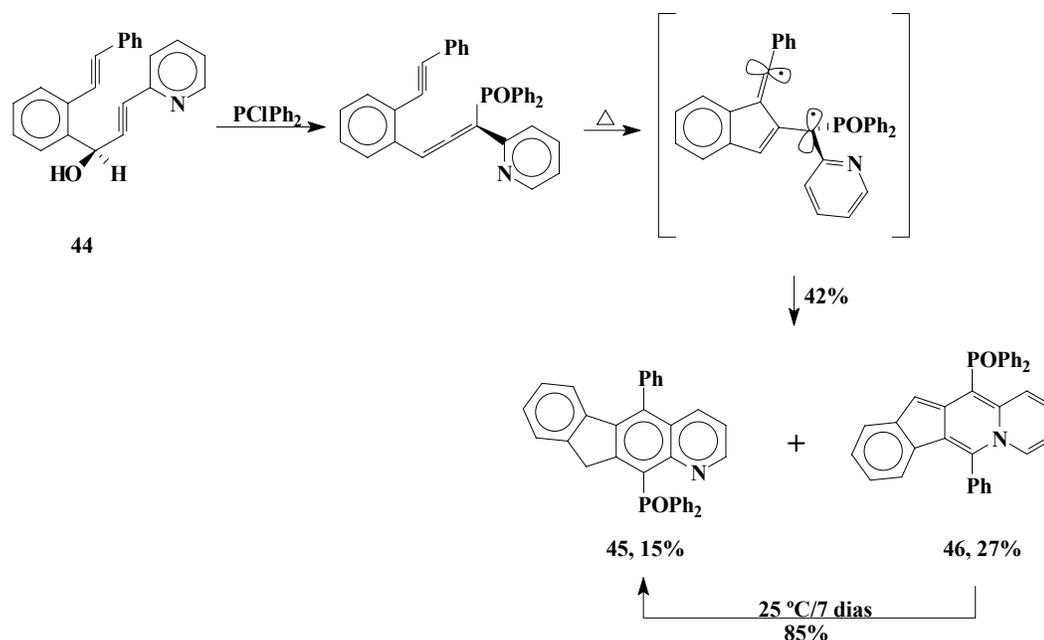
Esquema 26. Ruta sintética empleada para la obtención de los aminofluorenos (41).



Schmittel et al. también reportaron la síntesis de indeno[1,2-*g*]quinolinas a partir del derivado del alcohol propargílico (44) mediante una ciclación bajo condiciones térmicas.⁴⁷ Estos autores proponen que bajo las condiciones de reacción se forma un intermediario de tipo birradicalario que posteriormente se cicla mediante una reacción de *Diels-Alder*, donde el cicloaducto (46) formado sufre un reordenamiento generando la 10*H*-indeno[1,2-*g*]quinolina (45) (esquema 27).

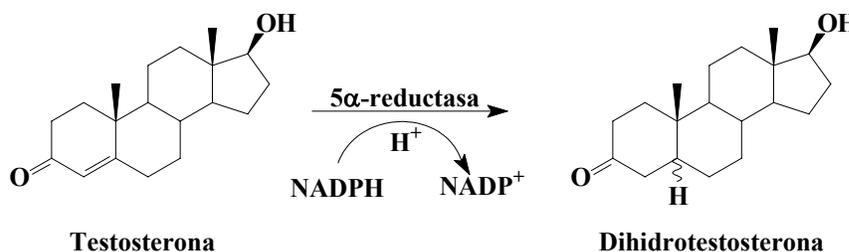
⁴⁷ SCHMITTEL, Michael *et al.* Intramolecular formal *Diels-Alder* reaction in enyne allenes. A new synthetic route to benzofluorenes and indeno[1,2-*g*]quinolines. *In*: Tetrahedron Letters. Vol. 37, No. 7 (Feb. 1996); p. 999-1002.

Esquema 27. Síntesis de indeno[1,2-*g*]quinolinas a partir de derivados del alcohol propargílico.



Los derivados de las indeno[5,4-*f*]quinolinas son ampliamente conocidos, ya que hacen parte de la familia de los esteroides. Estos azaesteroides actúan como inhibidores de la enzima esteroideal 5α -reductasa, la cual cataliza la conversión de la testosterona a dihidrotestosterona (DHT)^{48,49} (esquema 28).

Esquema 28. Conversión de testosterona a DHT por la enzima esteroideal 5α -reductasa.

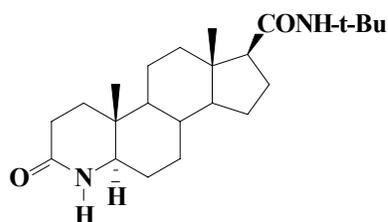


⁴⁸ CUKIERSKI, Mark; SPENCE, Stanley and WALDSTREICHER, Joanne. Preparation and pharmaceutical compositions of androstanes and pregnanes as 5α -reductase inhibitors for preventing preterm labor. *In*: Chemical abstract. Vo. 128, No. 19 (Jan.-Jun. 1998); p. 590.

⁴⁹ KOJIMA, Koichi and KOBAYASHI, Tomowo. Compositions for treating or preventing prostatic cancer. *In*: Chemical abstract. Vo. 129, No. 17 (Jul.-Dec. 1998); p. 78.

La formación de **DHT** está relacionada con diversas enfermedades endocrinas tales como hiperplasia prostática benigna (**BPH**), carcinoma prostático, acné, alopecia en los hombres e hirsutismo en mujeres. Dada la importancia de estos derivados indenoquinolínicos, varios investigadores han realizado numerosos estudios que permiten acceder a los sistemas 4-azaesteroidales^{50,51,52} como la finasterida (figura 4), la cual se está aplicando clínicamente para el tratamiento de la **BPH**.

Figura 4. Estructura de la finasterida.



Finasterida

Un trabajo representativo de la síntesis de estos compuestos se ilustra en la investigación realizada por *Batchelor* y *Frye*,⁵³ quienes prepararon algunos derivados de este fármaco empleando dos rutas diferentes. En la primera de ellas, un derivado de la testosterona (**47**) es convertido a la respectiva amida, posteriormente oxidado y finalmente ciclado, generando el derivado (**48**) (esquema 29).

La segunda ruta sintética propuesta por estos investigadores se inicia con la oxidación del compuesto (**49**), seguido de una metilación, desprotección, oxidación y ciclación dando lugar a la formación del compuesto (**50**) (esquema 30).

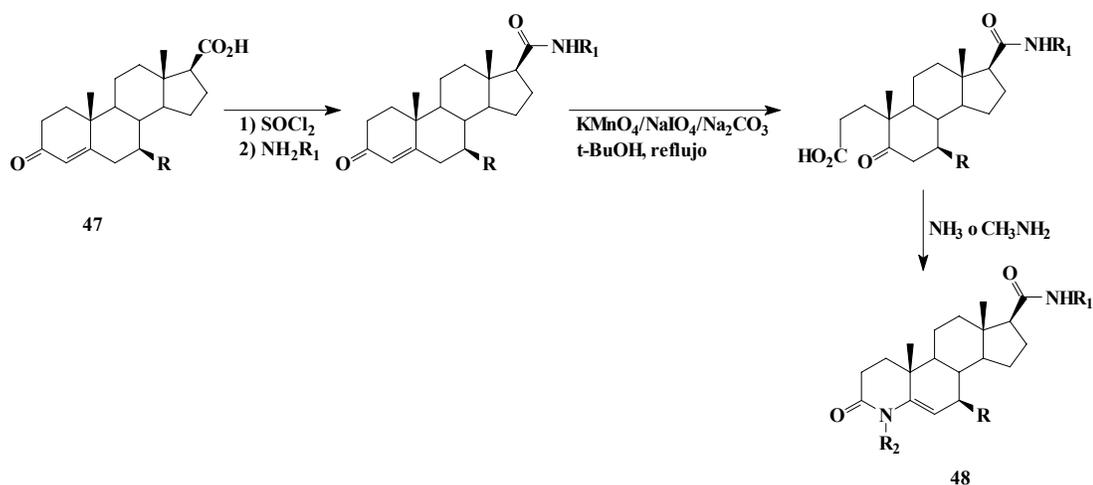
⁵⁰ GUARNA, Antonio *et al.* 19-Nor-10-azasteroids: a novel class of inhibitors for human steroid 5 α -reductases 1 and 2. *In* : Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 40, No. 7 (Mar. 1997); p. 1112-1129.

⁵¹ PRIBISH, James; GATES, Cynthia and WEINTRAUB, Philipp. Preparation of 17 β -cyclopropyl(amino/oxy)-4-aza-steroids as active inhibitors of testosterone 5 α -reductase and c17-20-lyase. *In* : Chemical abstract. Vo. 127, No. 15 (Jul.-Dec. 1997); p. 749.

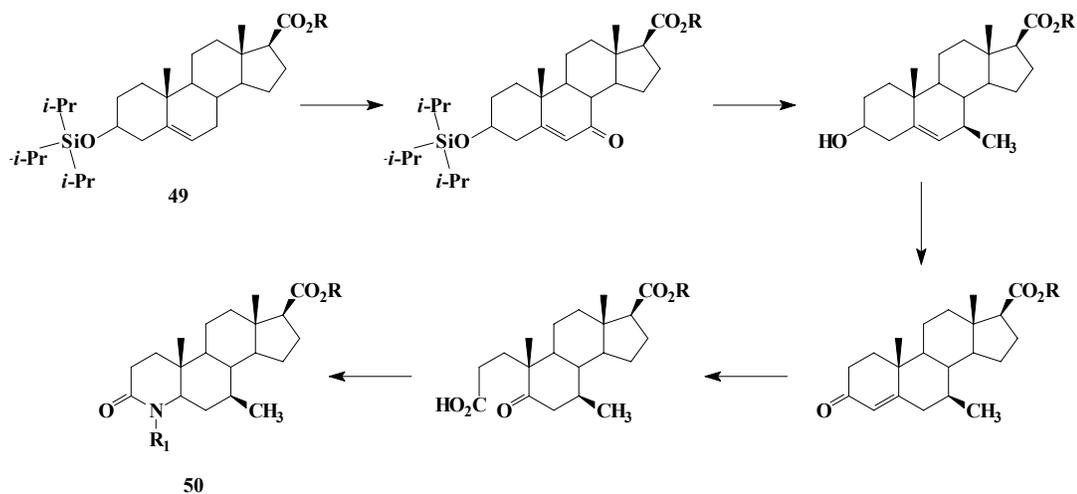
⁵² PANZERI, Achille and NESI, Marcella. Process for preparing steroids having a carboxamide side-chain. *In* : Chemical abstract. Vo. 127, No. 25 (Jul.-Dec. 1998); p. 593.

⁵³ BATCHELOR, Kenneth and FRYE, Stephen. Androsthenones. Glaxo Wellcome Inc. United Stated. Patent. US. 5,977,126. 1999-11-02.

Esquema 29. Síntesis de análogos de la Finasterida.



Esquema 30. Ruta sintética alternativa para la síntesis de la Finasterida.



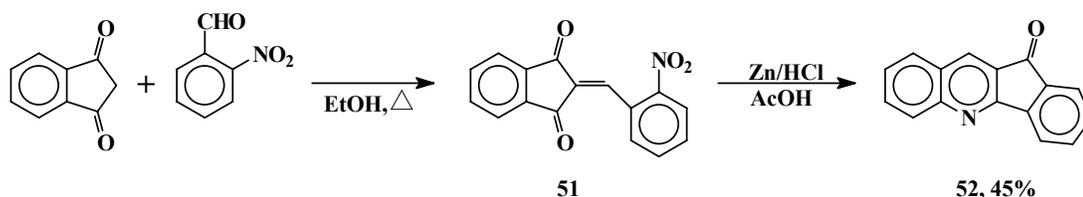
1.2.2 Obtención de indeno[1,2-*b*]quinolinas.

Estos compuestos han sido ampliamente sintetizados a partir de algunos derivados del indano como la indanona y la indan-1,3-diona. *Etman*, *Sofan* y *Metwally*⁵⁴ sintetizaron el compuesto (45) tomando como material de partida la indan-1,3-diona,

⁵⁴ ETMAN, H. A.; SOFAN, M. A. and METWALLY, M. A. Reactions of indan-1,3-diones with hydrazines, thiourea and active methylene component. In: *Bollettino Chimico farmaceutico*. Vol. 134, No. 5 (Mag. 1995); p.249-253.

la cual se condensó con *o*-nitrobenzaldehído generando el compuesto (**51**), que posteriormente se redujo y se cicló proporcionando la indeno[1,2-*b*]quinolina deseada (esquema 31).

Esquema 31. Obtención de la 11-oxo-indeno[1,2-*b*]quinolina (52**).**



Esta misma metodología fue aplicada por *Asao* y colaboradores⁵⁵ para la síntesis de algunos análogos de este sistema (**53-55**) (figura 5). Los compuestos sintetizados por estos autores presentaron una marcada actividad antitumoral citostática en la línea celular P388 de células con leucemia.

Por otra parte, *Proctor* y colaboradores⁵⁶ han utilizado la 1-indanona para obtener 10-amino-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinolinas (**56**). Su estrategia se basa en llevar a cabo una condensación de este sustrato con el éster etílico del ácido fórmico generando una hidroximetilindanona (**57**), que es condensada con un clorhidrato de fenilhidrazina dando lugar a la formación de un pirazol (**58**). Este pirazol es convertido en una ciano-enamina (**59**) que en presencia de un ácido de *Lewis* forma los compuestos (**56**) (esquema 32). Estos mismos autores también proponen una ruta alterna en la cual la indanona reacciona con el antranilonitrilo mediante una ciclodeshidratación^{57,58} (esquema 32).

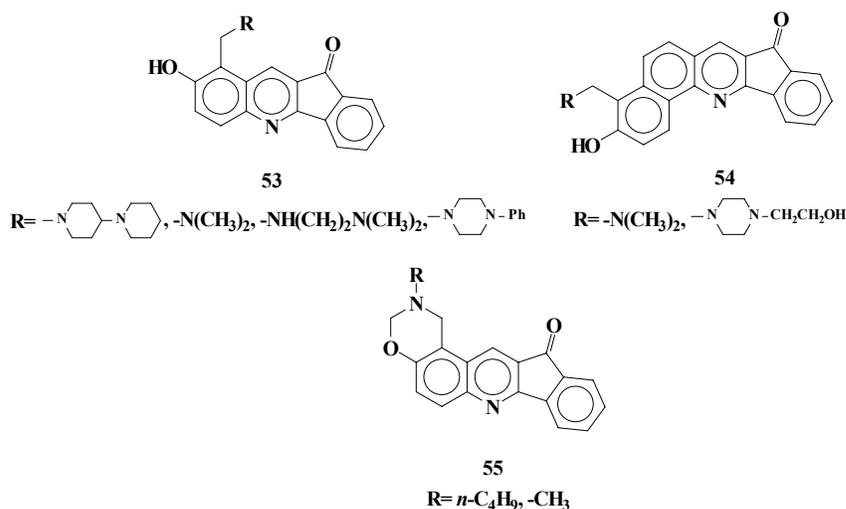
⁵⁵ ASAO, Tetsuji *et al.* Preparation of indenoquinolines and analogs as antitumor agents. Taiho Pharmaceutical Co Ltd. Japan. Patent. JP 09052879. 1995-08-08.

⁵⁶ PROCTOR, George *et al.* Novel synthesis of 2-cyanoindan-1-one enamines. *In* : Journal of Chemical Research. No. 11 (Nov. 1997); p. 420-421.

⁵⁷ HARVEY, Alan, *et al.* Novel tacrine analogues for potential use against Alzheimer's disease: potent and selective acetylcholinesterase inhibitors and 5-HT uptake inhibitors. *In* : Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 40, No. 22 (Oct. 1997); p. 3516-3523.

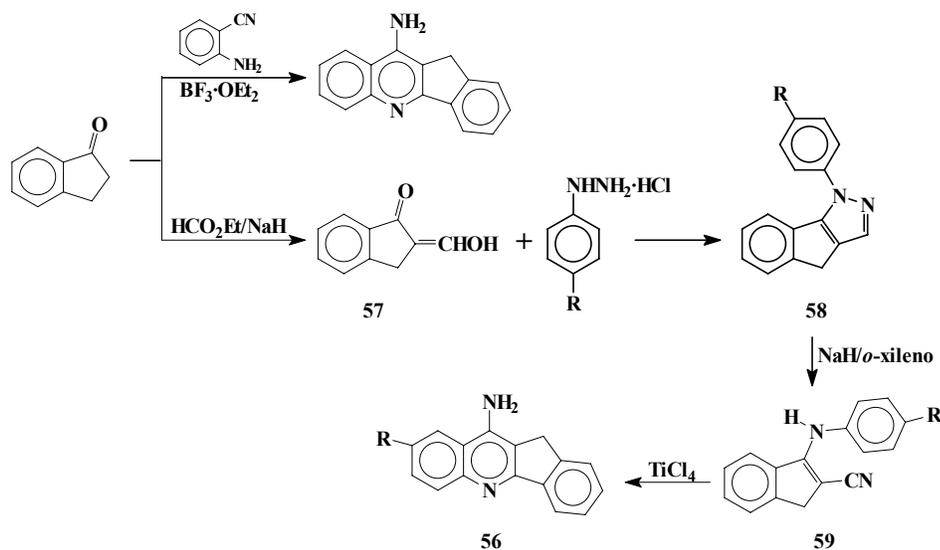
⁵⁸ HARVEY, Alan, *et al.* Polycyclic compounds. The university of Strathclyde. United Kingdom. Patent. WO 97/19929. 1997-06-05.

Figura 5. Estructura de algunas indeno[1,2-*b*]quinolinas con marcada actividad antitumoral.



Los compuestos sintetizados anteriormente, junto con los reportados por *Valenti et al*⁵⁹ probaron ser inhibidores de la acetilcolinesterasa, lo que los posibilita para ser utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, que es caracterizada por la pérdida de neuronas colinérgicas que se encuentran presentes en diferentes áreas del sistema nervioso central, más comúnmente, en la corteza cerebral y en el hipocampo.

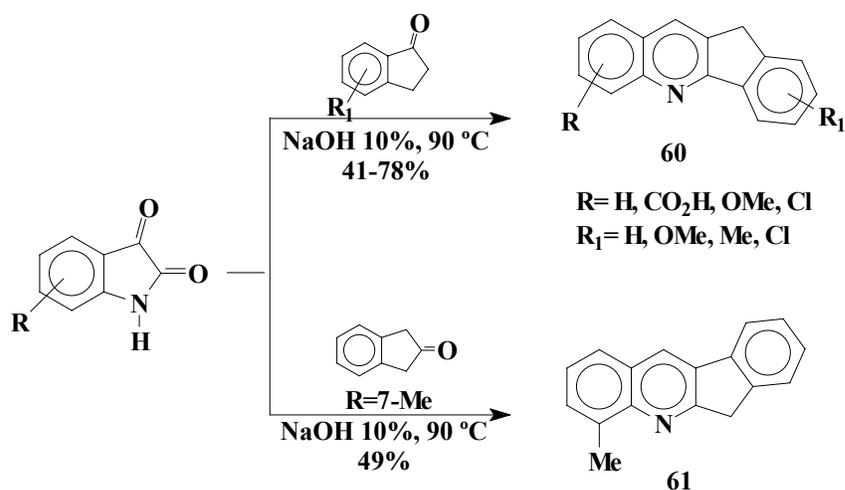
Esquema 32. Síntesis de indeno[1,2-*b*]quinolinas a partir de la 1-indanona.



⁵⁹ VALENTI, Piero *et al.* Acetylcholinesterase inhibitors for potential use in Alzheimer's disease: Molecular modelling, synthesis and kinetic evaluation of 11*H*-indeno-[1,2-*b*]-quinolin-10-ylamine derivatives. *In*: Bioorganic & Medicinal Chemistry. Vol. 8, No. 3 (Mar. 2000); p. 497-506.

Otro tipo de indeno[1,2-*b*]- e indeno[2,1-*b*]quinolinas con actividad antitumoral han sido sintetizados por *Deady* y colaboradores.^{60,61,62} La metodología aplicada es una modificación de la reacción de *Pfitzinger* en la cual una isatina sustituida en la posición C-7 reacciona con indanona en medio básico dando lugar a la formación de los compuestos (**60**) y (**61**) (esquema 33).

Esquema 33. Obtención de indeno[1,2-*b*]quinolinas (60**) e indeno [2,1-*b*]quinolinas (**61**) a partir de derivados de la isatina.**



Algunos análogos de la criptolepina, que es una indoloquinolina con propiedades antihiper glucémicas, también se han sintetizado. *Bierer* y sus colaboradores^{63,64}

⁶⁰ DEADY, Leslie *et al.* Synthesis and antitumor properties of N-[2-(dimethylamino)ethyl]carboxamide derivatives of fused tetracyclic quinolines and quinoxalines: a new class of putative topoisomerase inhibitors. *In* : Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 40, No. 13 (Jun. 1997); p. 2040-2046.

⁶¹ DEADY, Leslie *et al.* Topoisomerase inhibitors. La Trobe University. Australia. Patent. WO 98/45272.

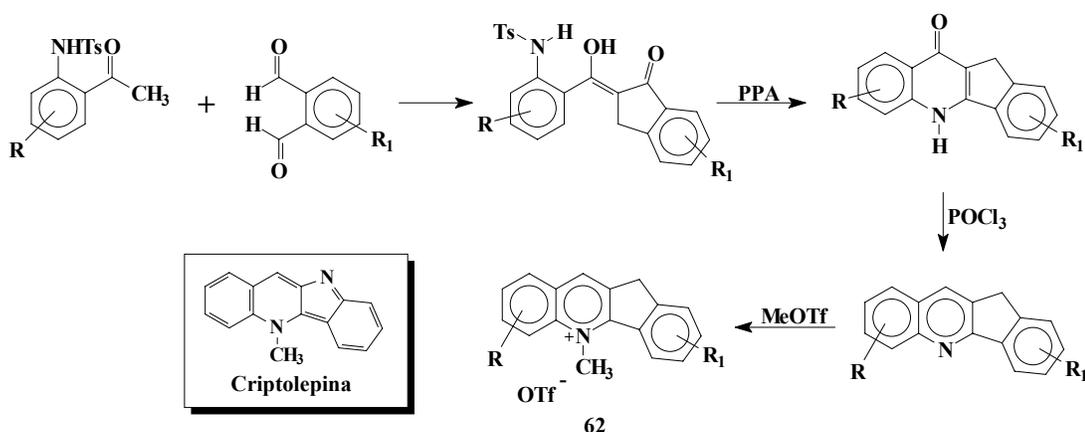
⁶² DEADY, Leslie *et al.* Ring-substituted 11-oxo-11*H*-indeno[1,2-*b*]quinoline-6-carboxamides with similar patterns of cytotoxicity to the dual topo I/II inhibitor DACA. *In* : Bioorganic & Medicinal Chemistry. Vol. 7, No. 12 (Dec. 1999); p. 2801-2809.

⁶³ BIERER, Donald *et al.* Antihyperglycemic activities of cryptolepine analogues: an ethnobotanical lead structure isolated from *Cryptolepis sanguinolenta*. *In* : Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 41, No. 15 (Jul. 1998); p. 2754-2764.

⁶⁴ BIERER, Donald *et al.* Cryptolepine analogs with hypoglycemic activity. Shaman Pharmaceuticals Inc. United States. Patent. WO 96/10015. 1996-04-04.

prepararon los compuestos (**62**) de una forma simple y efectiva a partir del *o*-ftaldehído y la N-tosil acetofenona (esquema 34).

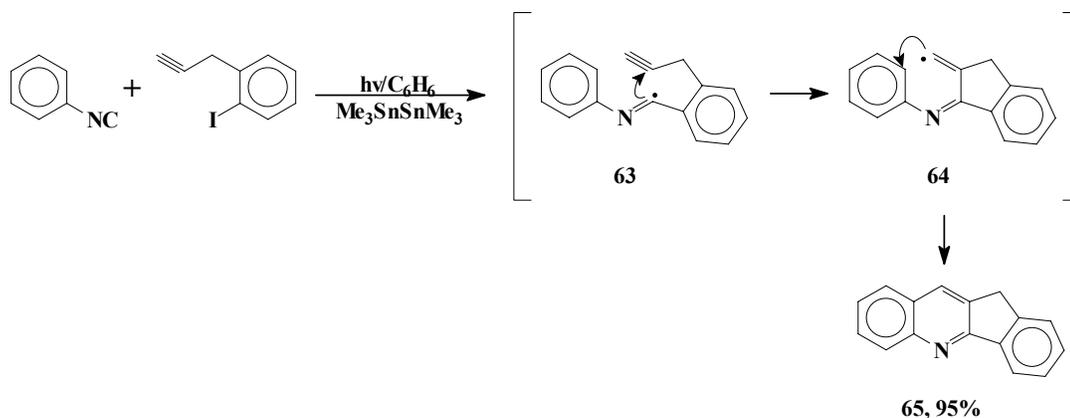
Esquema 34. Síntesis de algunos análogos de la criptolepina.



Finalmente, las reacciones radicalarias tipo tandem también nos permiten obtener estos sustratos de forma relativamente simple. *Curran* y su grupo⁶⁵ estudiaron las reacciones radicalarias de tipo tandem de isonitrilos y algunos 2-piridonil y arilradicales, llegando a la conclusión de que estos últimos son menos reactivos que las halopiridinas. El mecanismo de esta reacción, propuesto por estos investigadores, se inicia con la generación del radical arilo, el cual se adiciona al isonitrilo, la especie reactiva formada (**63**) se cicla proporcionando el vinil radical (**64**), que mediante una ciclación 1,6 y posterior oxidación forma el producto (**65**) (esquema 35).

⁶⁵ CURRAN, Dennis *et al.* Tandem radical reactions of isonitriles with 2-pyridonyl and other aryl radicals: scope and limitations, and a first generation synthesis of (±)-camptothecin. *In*: Tetrahedron. Vol. 52, No. 35 (Aug. 1996); p. 11385-11404.

Esquema 35. Síntesis de indeno[1,2-*b*]quinolinas (65) vía arilradicales.



1.2.3 Obtención de indeno[2,1-*c*]quinolinas.

Estos sistemas tetracíclicos se caracterizan por presentar una marcada actividad antitumoral, ya que inhiben la actividad catalítica de las enzimas topoisomerasas I y II.^{66,67,68} La 6-[[2(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona, mejor conocida como **TAS-103** (figura 6) es uno de los compuestos más importantes a nivel farmacológico y actualmente se están realizando estudios clínicos y farmacogenéticos.^{69,70,71}

⁶⁶ SHUICHI, Fujimoto. Theory and actual attempts to establish an effective cancer chemotherapy. *In* : Chemical Abstract Vol. 126, No. 20 (1997); p. 3.

⁶⁷ TERUHIRO, Utsugi *et al.* Antitumor activity of a novel quinoline derivative, TAS-103, with inhibitory effects on topoisomerases I and II. *In* : Chemical Abstract. Vol. 128, No. 5 (1998); p. 33.

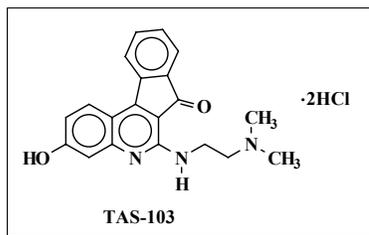
⁶⁸ YOSHIMI, Aoyagi *et al.* In vitro antitumor activity of TAS-103, a novel quinoline derivative that targets topoisomerases I and II. *In* : Chemical Abstract. Vol. 131, No. 11 (1999); p. 52.

⁶⁹ OSHEROFF, Neil *et al.* DNA topoisomerases as targets for the anticancer drug TAS-103: primary cellular target and DNA cleavage enhancement. *In* : Biochemistry Vol. 38, No. 47 (Nov. 1998); p. 15573-15579.

⁷⁰ OSHEROFF, Neil *et al.* DNA topoisomerases as targets for the anticancer drug TAS-103: DNA interactions and topoisomerase catalytic inhibition. *In* : Biochemistry Vol. 38, No. 47 (Nov. 1998); p. 15580-15586.

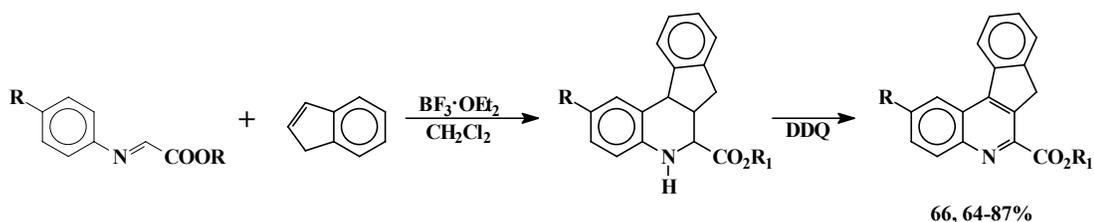
⁷¹ EWESUEDO, Reginald *et al.* Phase I clinical and pharmacogenetic study of weekly TAS-103 in patients with advanced cancer. *In* : Journal of Clinical Oncology. Vol. 19, No. 7 (Apr. 2001); p. 2084-2090.

Figura 6. Estructura de TAS-103.



Como es notorio, dada la importancia de este compuesto, se han llevado a cabo numerosas investigaciones que conduzcan a la obtención de este compuesto de una forma sencilla y con buenos rendimientos. Prato y colaboradores^{72,73} sintetizaron algunos análogos de este importante sistema mediante la cicloadición de indeno e iminas derivadas de anilinas y etilgloxilato previamente formadas (esquema 36).

Esquema 36. Síntesis de indeno[2,1-*c*]quinolinas mediante RDA.



Esta metodología se ha aplicado para preparar algunas tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas a partir de iminas generadas por anilinas y aldehídos aromáticos, pero en lugar de usar el complejo de trifluoruro de boro dietil eterato, se han empleado como catalizadores el cloruro de bismuto,⁷⁴ cloruro de indio⁷⁵ y perclorato de litio.⁷⁶

⁷² PRATO, Mauricio *et al.* Diastereofacial selectivity in the cycloaddition of chiral glyoxylate imines to cyclopentadiene and indene: synthesis of optically active tetrahydroquinolines. *In* : Journal of Chemical Society. Perkin Transaction I. No. 12 (1989); p. 2245-2250.

⁷³ PRATO, Mauricio *et al.* Synthesis and cycloaddition reactions of ethyl glyoxylate imines. Synthesis of substituted furo[3,2-*c*]quinolines and 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolines. *In* : Journal of Heterocyclic Chemistry. Vol. 25 (Nov.-Dec. 1988); p. 1831-1835.

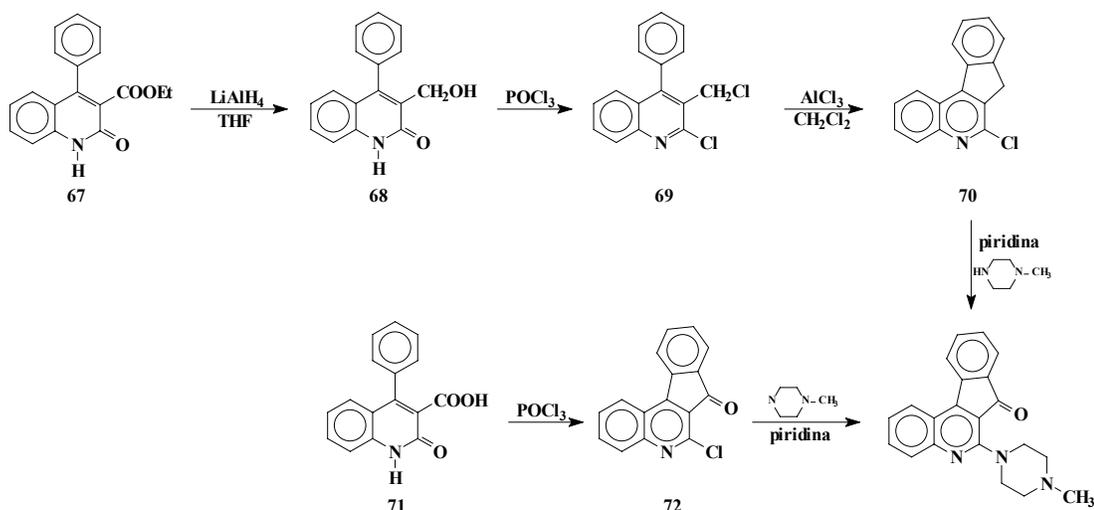
⁷⁴ YADAV, S. *et al.* Bismuth (III) chloride catalyzed aza-Diels-Alder reaction. *In* : Synthetic Communications. Vol. 31, No. 7 (Apr. 2001); p. 1075-1080.

⁷⁵ PERUMAL, Paramasivan and BABU, Govindarajala. Convenient synthesis of pyrano[3,2-*c*]quinolines and indeno[2,1-*c*]quinolines by imino Diels-Alder reactions. *In* : Tetrahedron Letters. Vol. 39, No. 20 (May. 1998); p. 3225-3228.

⁷⁶ YADAV, S. *et al.* Lithium perchlorate/diethylether catalyzed aza-Diels-Alder reaction: an expeditious synthesis of pyrano, indenoquinolines and phenanthridines. *In* : Synlett. No. 2 (Feb. 2001); p. 240-242.

Una vía alterna para construir este sistema indenoquinolínico consiste en llevar a cabo la reducción del compuesto 4-fenilquinolínico (**67**) al respectivo alcohol (**68**) y transformarlo a la quinolina (**69**), la cual es ciclada bajo condiciones de *Friedel-Crafts* para dar lugar a la formación del compuesto (**70**). Sin embargo una ruta sintética más eficiente consiste en llevar a cabo la ciclación del ácido quinolónico-3-carboxílico (**71**) en presencia de cloruro de fosforilo (esquema 37). Estas rutas fueron propuestas por *Anzini, Cappelli y Vomero* y permiten funcionalizar dichos derivados, los cuales podrían ser potenciales receptores de la **5-HT** o nuevo agentes antiinflamatorios.^{77,78}

Esquema 37. Ruta sintética diseñada por *Anzini* y colaboradores para la obtención de indeno[2,1-*c*]quinolinas.

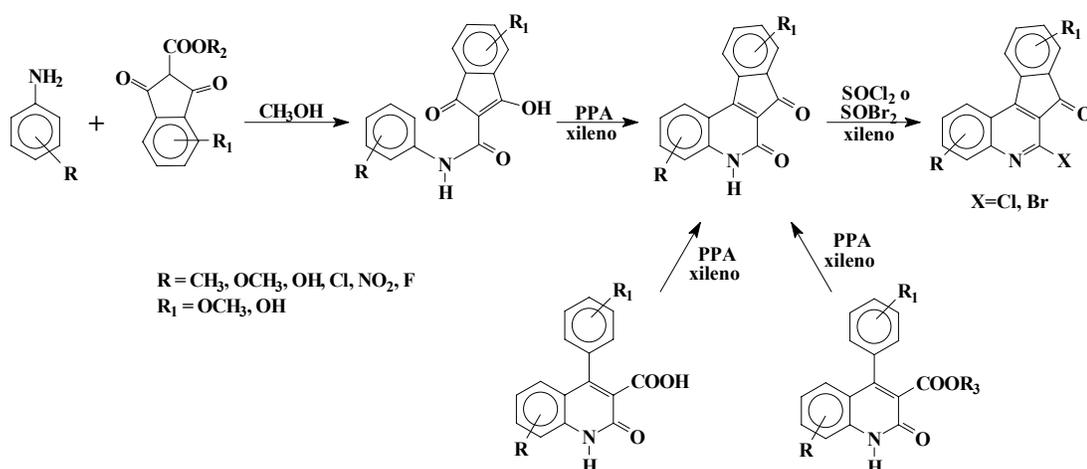


⁷⁷ ANZINI, M; CAPPELLI, A and VOMERO, S. Synthesis of 6-(4-methyl-1-piperazinyl)-7H-indeno[2,1-*c*]quinoline derivatives as potential 5-HT receptor ligands. *In* : Journal of Heterocyclic Chemistry. Vol. 28 (Nov. 1991); p. 1809-1812.

⁷⁸ CAPPELLI, Andrea *et al.* Novel potent and selective central 5-HT₃ receptor ligands provided with different intrinsic efficacy. 2. Molecular basis of the intrinsic efficacy of arylpiperazine derivatives at the central 5-HT₃ receptors. *In* : Journal of Medicinal Chemistry. Vol. 42, No. 9 (May 1999); p. 1556-1575.

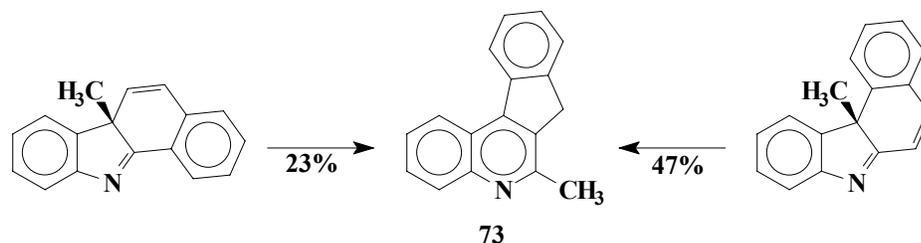
Asao y colaboradores⁷⁹ también emplearon esta metodología para preparar algunos análogos estructurales de **TAS-103** (esquema 38).

Esquema 38. Síntesis de algunos análogos estructurales de TAS-103.



Por último, *Kulagowski* y sus colegas^{80,81} demostraron que bajo condiciones de pirólisis y vacío, algunos derivados de los benzocarbazoles pueden presentar un reordenamiento para dar lugar a la formación de la indenoquinolina (**73**) (esquema 39).

Esquema 39. Síntesis de indenoquinolinas mediante reordenamientos de benzocarbazoles.



⁷⁹ ASAO, Tetsuji *et al.* Condensed-indan derivatives and pharmaceutically acceptable salts thereof. Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. United States. Patent. US 5,733,918. 1998-31-03.

⁸⁰ KULAGOWSKI, Janusz *et al.* Preparation and rearrangement of 6a-methyl-6aH-benzo[a]carbazole and 11b-methyl-11bH-benzo[c]carbazole. *In* : Journal of Chemical Society, Chemical Communications. No. 10 (1985); p. 650-651.

⁸¹ KULAGOWSKI, Janusz; MODDY, Christopher and REES, Charles. Preparation and rearrangement of 6a-methyl-6aH-benzo[a]carbazole and 11b-methyl-11bH-benzo[c]carbazole. *In* : Journal of Chemical Society, Perkin Transactions 1. No. 12 (1985); p. 2733-2739.

Lo anteriormente expuesto nos presenta ejemplos de sustancias (muchas de ellas patentadas) que han encontrado aplicación en la medicina y que reflejan el desarrollo de la química de las indenoquinolinas.

2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde sus inicios, el Laboratorio de Síntesis Orgánica Fina de la UIS se ha caracterizado por llevar a cabo investigaciones que han permitido ampliar el estudio de diversos sistemas heterocíclicos mediante la ejecución de nuevas rutas sintéticas o modificación de las ya existentes, utilizando para ello materia prima económicamente viable y de fácil consecución.^{82,83,84,85}

Teniendo presente que la síntesis orgánica cada día es más exigente y que requiere de metodologías más eficientes para la construcción de sistemas heterocíclicos, nos propusimos llevar a cabo un estudio de la reacción de multicomponentes con sistemas piridínicos, que han sido poco estudiados, con el fin de acceder a derivados quinolínicos que puedan tener actividad biológica como posibles agentes intercalantes del ADN. Nuestra metodología sintética se basa en la posibilidad de obtener sistemas tetrahidroquinolínicos piridil sustituidos a partir de anilinas *p*-sustituidas, los α,β,γ -piridincarboxialdehídos e indeno en una reacción de tres componentes, que forma parte de las reacciones *tandem* (esquema 40). Posteriormente, estas tetrahidroindenoquinolinas serían aromatizadas y oxidadas en la posición C-7,

⁸² VARGAS, Leonor., ROZO, Wilson and KOUZNETSOV, Vladimir. Synthesis of new spiro-N-heterocycles with cyclo-octane fragment from N-(1-alkenylcyclooctyl)-N-aryl(benzyl)amines. *In* : Heterocycles. Vol. 53, No. 4 (2000); p. 785-796.

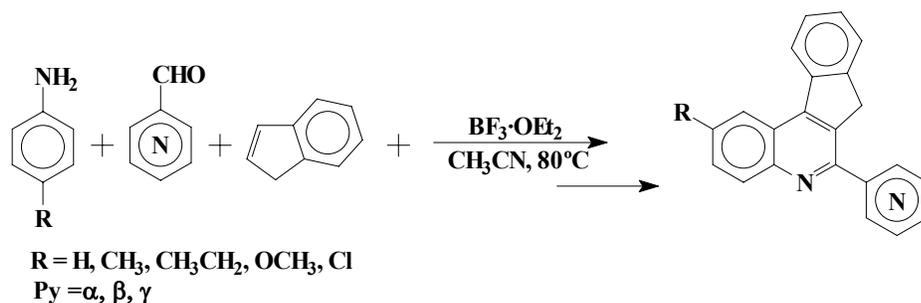
⁸³ KOUZNETSOV, Vladimir *et al.* Studies directed to the synthesis of new C-5 spiroannulated julolidines. *In* : Tetrahedron. Vol. 58 (2002); p. 8719-8727.

⁸⁴ KOUZNETSOV, Vladimir *et al.* 4-N-Aryl(benzyl)amino-4-heteroaryl-1-butenes as building blocks in heterocyclic synthesis. 2. Synthesis of New tetrahydro-2-benzazepine derivatives and related compounds containing a pyridine ring. *In* : Heterocyclic Communications. Vol. 8, No. 4 (2002); p. 365-368.

⁸⁵ KOUZNETSOV, Vladimir *et al.* An efficient synthesis of hexahydro oxaisoindolo[2,1-*a*]quinoline derivatives via Diels-Alder reactions. *In* : Letters in Organic Chemistry. Vol. 1, No. 1 (2004); p. 37-39.

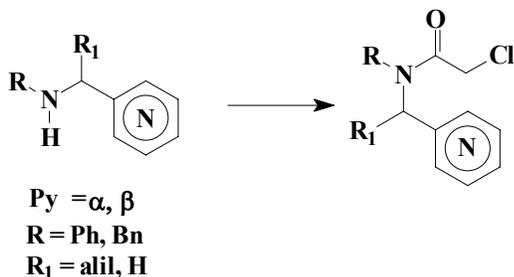
Con el objeto de obtener de esta forma el sistema 7-oxo-indeno[2,1-*c*]quinolínico, el cual ha sido ampliamente estudiado en la quimioterapia antineoplástica.^{86,87} Adicionalmente, y basados en la gran reactividad de estos sistemas quinolínicos ricos en electrones, se sintetizarán dos nuevos complejos de molibdeno VI, los cuales pueden servir como catalizadores en las reacciones de oxidación de algunos sustratos orgánicos.

Esquema 40. Síntesis de indenoquinolinas piridil sustituidas mediante la reacción de multicomponentes.



En este trabajo de investigación también se llevará a cabo la síntesis de algunas N-cloroacetamidas, que según algunos estudios preliminares,⁸⁸ poseen actividad antitumoral como posibles agentes alquilantes del ADN (esquema 41).

Esquema 41. Obtención de N-cloroacetamidas.



⁸⁶ MIZUTANI, Hideki *et al.* Mechanism of apoptosis induced by a new topoisomerase inhibitor through the generation of hydrogen peroxide. In : The Journal of Biological Chemistry. Vol. 277, No. 34 (Aug. 2002); p. 30684-30689.

⁸⁷ BAILLY, Christian *et al.* Apoptotic response of HL-60 human leukemia cells to the antitumor drug TAS-103. *In* : Cancer Research. Vol. 60 (Aug. 2000); p. 4077-4084.

⁸⁸ KOUZNETSOV, Vladimir, *et al.* Síntesis, actividad antitumoral y antiparasitaria de nuevos derivados acilados de homoalilaminas. *En* : Congreso nacional de la sociedad española de química terapéutica. (12°. : 2001 : Sevilla). Libro de resúmenes del XII Congreso nacional de la sociedad española de química terapéutica. Sevilla. 2001. p. 158.

Finalmente, para demostrar la efectividad y los alcances de nuestra ruta sintética nos planteamos los siguientes objetivos:

2.1 Objetivos generales

- 2.1.1 Desarrollar una nueva ruta sintética para acceder a las indeno[2,1-*c*]quinolinas piridil sustituidas, compuestos de interés sintético y farmacológico.
- 2.1.2 Aplicar la metodología de N-cloroacetilación a algunas aminas y butenilaminas.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 Realizar la reacción de *Diels-Alder* intermolecular entre la N- γ -piridiliden-anilina (previamente sintetizada a partir de anilina y el γ -piridincarboxialdehído) e indeno en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.
- 2.2.2 Desarrollar la síntesis de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (**17-31**) mediante la aromatización de las 5,6,6a,11b-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas (**2-16**) previamente sintetizadas vía reacción de aza-*Diels-Alder* de tres componentes de demanda inversa de electrones.
- 2.2.3 Intentar llevar a cabo la transformación química de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (**17-31**) en nuevos oxo-derivados y preparar nuevos complejos de molibdeno (VI) y (IV).
- 2.2.4 Efectuar la N-cloroacetilación de algunas aminas y butenilaminas con el cloruro de cloroacetilo, obteniéndose así algunos derivados de las mostazas nitrogenadas.

2.2.5 Preparar las muestras consideradas de mayor interés para los ensayos biológicos.

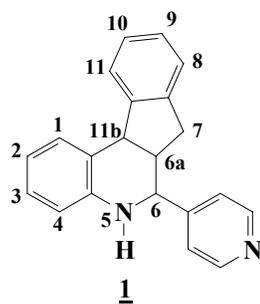
3. PARTE EXPERIMENTAL

El curso de las reacciones se controló mediante cromatografía de capa fina (**CCF**) sobre cromatoplasmas de Alufol 60 y Silufol UV₂₅₄ de 0.25 mm de grosor. La separación y purificación de los compuestos finales se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice 60 y óxido de aluminio. Como eluente se utilizó una mezcla de acetato de etilo-heptano con aumento gradual de la polaridad.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con ayuda de métodos instrumentales. Los espectros de infrarrojo (**IR**) se obtuvieron del espectrofotómetro **NICOLET AVATAR 360 FT-IR E.S.P** sobre placas de KBr. Los espectros de resonancia magnética nuclear monodimensionales **RMN-¹H** y **RMN-¹³C** y bidimensionales **H,H-COSY**, **HMQC** y **HMBC** se registraron en los espectrómetros **BRUKER WP-200**, **BRUKER AM-400** y **VARIAN UNITY-500** utilizando como disolvente cloroformo deuterado (**CDCl₃**), dimetilsulfóxido (**DMSO**) y como referencia interna tetrametilsilano (**TMS**). Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases **HP 5890 Serie II** acoplado a un detector selectivo de masas **HP 5972**, impacto de electrones (70 eV). Los puntos de fusión se determinaron en un fusiómetro **FISHER-JOHNS**. Los reactivos y disolventes empleados en las diferentes síntesis fueron de grado para síntesis marcas **ALDRICH**, **MERCK** y **J. T. BAKER**.

3.1 Obtención de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**1**). **(1)**. Reacción de *Diels-Alder* intermolecular.

Figura 7. Estructura de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**1**).

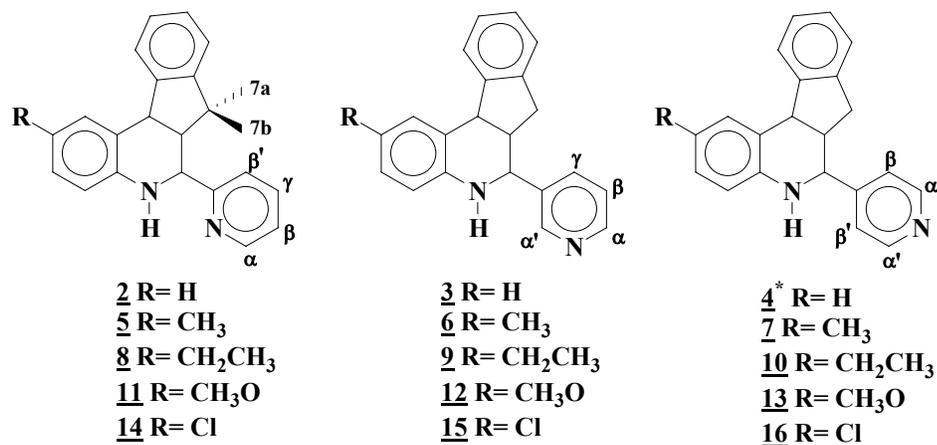


En un balón de dos bocas se colocaron 0.20 g (1.10 mmol) de γ -piridilidenanilina previamente sintetizada, 0.13 g (0.15 mL, 1.10 mmol) de indeno (90%), 0.31 g (0.26 mL, 2.20 mmol) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo seco. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de nitrógeno y posteriormente se calentó a reflujo durante 9 horas. Después de completada la reacción (seguida por CCF), el solvente se destiló y el crudo se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo fue purificado por cromatografía de columna sobre sílica gel usando como solvente mezclas de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 15:1), obteniéndose de esta forma 0.28 g (0.94 mmol, 85%) de la tetrahidroquinolina (**1**) como un sólido de color amarillo. $C_{21}H_{18}N_2$ (PM 298.38 g/mol); pf 207-209 °C; IR (KBr) 3230, 3022, 1602, 1281 cm^{-1} ; CG-EM (%) t_R = 45.23 min, 298 $[M]^+$ (100), 220 (43), 206 (71), 178 (15).

3.2 Obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16).

Reacción de multicomponentes.

Figura 8. Estructura de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16).



Metodología general

Una mezcla de la imina (10.0 mmol) (generada *in situ* a partir de los piridincarboxialdehídos y las correspondientes anilinas en acetonitrilo), indeno (10.0 mmol) y el complejo de trifluoruro de boro dietil eterato (20.0 mmol) se agitó en acetonitrilo seco bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente durante 5 minutos. Posteriormente la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante un periodo de 2-12 horas. Después de completada la reacción (seguida por CCF), el solvente se destiló y se realizó una extracción con diclorometano (2 x 50 mL). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna sobre silica gel usando como solvente heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 15:1). Las tetrahidro-7H-indenoquinolinas (2-16) se obtuvieron como sólidos de color amarillo.

* El compuesto 4 es igual al compuesto 1, pero se sintetizó vía reacción de multicomponentes.

3.2.1 *6-(α -Piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (2)*. De 0.80 g (8.40 mmol, 0.76 mL) de anilina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.76 mL) de α -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 1.84 g (6.18 mmol, 73.6%) del producto (2), C₂₁H₁₈N₂ (PM 298.38 g/mol); pf 170-172 °C; IR (KBr) 3399, 3018, 1590, 1284 cm⁻¹; CG-EM (%) t_R=41.96 min, 298 [M]⁺ (62), 220 (39), 206 (100), 182 (91); RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) δ : 8.62 (d, 1H, H- α Py, J=4.0), 7.72 (t, 1H, H- γ Py, J=7.8), 7.48 (d, 1H, H- β 'Py, J=7.8), 7.44-6.61 (m, 9H, H-1-H-4, H- β Py, H-8-H-11), 4.82 (d, 1H, H-6, J=3.2), 4.58 (d, 1H, H-11b, J=7.8), 3.19 (dd, 1H, H-7b, J=15.1, J=10.5), 2.95 (m, 1H, H-6a), 2.39 (dd, 1H, H-7a, J=15.1, J=7.8).

3.2.2 *6-(β -Piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (3)*. De 0.80 g (8.40 mmol, 0.76 mL) de anilina, 0.90 g (8.40 mmol, 0.79 mL) de β -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.26 g (7.60 mmol, 90.5%) del producto (3), C₂₁H₁₈N₂ (PM 298.38 g/mol); pf 203-205 °C; IR (KBr) 3236, 3016, 1600, 1282 cm⁻¹; CG-EM (%) t_R=61.10 min, 298 [M]⁺ (100), 220 (23), 206 (80); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.63 (d, 1H, H- α Py, J=4.0), 8.63 (s, 1H, H- α 'Py), 7.54 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.39 (m, 3H, H-1, H- β Py, H- γ Py), 7.15 (t, 1H, H-10, J=7.0), 7.11 (dt, 1H, H-9, J=7.0, 1.0), 7.05 (d, 1H, H-8, J=7.0), 7.00 (t, 1H, H-3, J=8.0), 6.77 (dt, 1H, H-2, J=6.5, 1.0), 6.63 (dd, 1H, H-4, J=8.0, 1.0), 4.69 (d, 1H, H-6, J=4.0), 4.57 (d, 1H, H-11b, J=8.0), 3.94 (s, 1H, N-H), 3.24 (dd, 1H, H-7b, J=15.0, J=11.0), 3.31 (m, 1H, H-6a), 2.32 (dd, 1H, H-7a, J=15.0, J=8.0); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.4, 150.1, 150.0, 145.8, 144.3, 142.2, 129.4, 127.0, 126.8, 126.4, 124.8, 124.8, 123.6, 123.2, 121.6, 119.3, 115.7, 56.6, 47.3, 45.9, 30.8.

3.2.3 *6-(γ-Piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (4)*. De 0.80 g (8.40 mmol, 0.76 mL) de anilina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.80 mL) de γ -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.20 g (7.40 mmol, 88.3%) del producto **(4)**, C₂₁H₁₈N₂ (PM 298.38 g/mol); pf 208-210 °C; **IR** (KBr) 3253, 3020, 1600, 1281 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=44.73 min, 298 [M]⁺ (100), 220 (47), 206 (71), 176 (16); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.62 (dd, 2H, H- α Py, y H- α' Py, J=5.0, J=2.0), 7.53 (d, 1H, H-1, J=7.0), 7.4 (d, 2H, H- β Py, y H- β' Py, J=6.0), 7.37 (d, 1H, H-11, J=8.0), 7.15 (m, 3H, H-2, H-3, H-4), 7.01 (m, 2H, H-8, H-9), 6.75 (dt, 1H, H-10, J=8.0, J=1.0), 4.70 (d, 1H, H-6, J=3.0), 4.56 (d, 1H, H-11b, J=7.0), 3.95 (s, 1H, NH), 3.23 (dd, 1H, H-7b, J=15.0, J=11.0), 3.14 (m, 1H, H-6a), 2.31 (dd, 1H, H-7a, J=16.0, J=6.0); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 151.6, 149.8, 149.9, 145.8, 144.2, 142.2, 129.4, 126.1, 126.4, 124.7, 124.8, 121.7, 119.4, 56.5, 45.9, 47.3, 30.8.

3.2.4 *2-Metil-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (5)*. De 0.90 g (8.40 mmol) de *p*-toluidina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.76 mL) de α -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 1.23 g (3.96 mmol, 47.2%) del producto **(5)**, C₂₂H₂₀N₂ (PM 312.40 g/mol); pf 140-142 °C; **IR** (KBr) 3290, 3057, 1589, 1285 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=44.75 min, 312 [M]⁺ (83), 234 (46), 220 (98), 196 (100), 93 (55); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.63 (ddd, 1H, H- α Py, J=5.0, J=1.0, J=1.0), 7.74 (dt, 1H, H- γ Py, J=7.5, J=2.0), 7.57 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.51 (d, 1H, H- β' Py, J=7.1), 7.23 (ddd, 1H, H- β Py, J=7.5, J=5.0, J=1.0), 7.20 (s, 1H, H-1), 7.18 (t, 1H, H-10, J=7.0), 7.11 (dt, 1H, H-9, J=7.0, J=1.0), 7.05 (d, 1H, H-8, J=8.0), 6.81 (dd, 1H, H-3, J=8.0, J=2.0), 6.62 (d, 1H, H-4, J=8.0), 4.81 (d, 1H, H-6, J=3.2), 4.59 (d, 1H, H-11b, J=8.0), 3.47 (m, 1H, H-

6a), 3.20 (dd, 1H, H-7b, J=15.2, J=10.8), 2.36 (dd, 1H, H-7a, J=15.0, J=8.0), 2.24 (s, 3H, CH₃); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.7, 149.0, 146.2, 142.7, 142.1, 136.6, 129.6, 127.8, 127.5, 126.8, 126.2, 124.9, 124.7, 123.9, 122.1, 120.5, 115.8, 57.9, 46.1, 46.1, 30.9, 20.6.

3.2.5 *2-Metil-6-(β-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina* (**6**).

De 0.90 g (8.40 mmol) de *p*-toluidina, 0.90 g (8.40 mmol, 0.79 mL) de β-piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 1.73 g (5.50 mmol, 66.2%) del producto (**6**), C₂₂H₂₀N₂ (PM 312.40 g/mol); pf 147-149 °C; **IR** (KBr) 3350, 3019, 1575, 1284 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=35.85 min, 312 [M]⁺ (100), 234 (23), 220 (61); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.73 (s, 1H, H-α'Py), 8.59 (d, 1H, H-αPy, J=4.8), 7.81 (d, 1H, H-γPy, J=8.0), 7.59 (d, 1H, H-11, J=8.0), 7.33 (dd, 1H, H-βPy, J=8.0, 5.0), 7.21 (m, 2H, H-1, H-10), 7.14 (t, 1H, H-9, J=7.0), 7.09 (d, 1H, H-8, J=7.0), 6.85 (d, 1H, H-3, J=8.0), 6.57 (d, 1H, H-4, J=8.0), 4.68 (s, 1H, H-6), 4.54 (d, 1H, H-11b, J=8.0), 3.86 (s, 1H, N-H), 3.33 (dd, 1H, H-7b, J=15.6, J=10.7), 3.08 (m, 1H, H-6a), 2.38 (dd, 1H, H-7a, J=15.6, J=7.8), 2.26 (s, 3H, CH₃); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 148.7, 148.4, 145.9, 142.3, 142.0, 137.9, 134.1, 129.5, 128.2, 127.4, 126.8, 126.2, 124.7, 124.6, 123.3, 123.2, 115.6, 55.3, 47.7, 45.8, 30.6, 20.5.

3.2.6 *2-Metil-6-(γ-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina* (**7**).

De 0.90 g (8.40 mmol) de *p*-toluidina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.80 mL) de γ-piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.52 g (8.10 mmol, 96%) del producto (**7**), C₂₂H₂₀N₂ (PM 312.40 g/mol); pf 135-137 °C; **IR** (KBr) 3239, 3020, 1599, 1284 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=48.10 min, 312 [M]⁺ (100), 234 (38), 220 (49),

204 (23); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.62 (dd, 2H, H-αPy y H-α'Py, J=5.0, J=1.0), 7.56 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.41 (d, 2H, H-βPy y H-β'Py, J=6.0), 7.19 (t, 1H, H-10, J=7.0), 7.19 (s, 1H, H-1), 7.12 (t, 1H, H-9, J=8.0), 7.06 (d, 1H, H-8, J=7.0), 6.83 (d, 1H, H-3, J=8.0), 6.57 (d, 1H, H-4, J=8.0), 4.66 (d, 1H, H-6, J=2.0), 4.54 (d, 1H, H-11b, J=8.0), 3.86 (s, 1H, NH), 3.26 (dd, 1H, H-7b, J=15.0, J=11.0), 3.07 (m, 1H, H-6a), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.30 (dd, 1H, H-7a, J=15.0, J=8.0); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.6, 149.9, 149.8, 145.9, 142.3, 141.8, 129.6, 128.4, 127.6, 126.9, 126.3, 124.8, 124.8, 123.5, 121.6, 121.1, 115.7, 56.7, 47.4, 45.9, 30.7, 20.6.

3.2.7 *2-Etil-6-(α-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (8)*. De 1.01 g (8.40 mmol, 1.05 mL) de *p*-etilanilina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.76 mL) de α-piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 0.84 g (2.60 mmol, 30.7%) del producto **(8)**, C₂₃H₂₂N₂ (PM 326.43 g/mol); pf 151-152 °C; **IR** (KBr) 3281, 3020, 1589, 1281 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=52.11 min, 326 [M]⁺ (72), 297 (12), 248 (33), 234 (82), 210 (100), 93 (49); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.65 (d, 1H, H-αPy, J=6.0), 7.74 (dt, 1H, H-γPy, J=8.0, J=2.0), 7.58 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.52 (d, 1H, H-β'Py, J=8.0), 7.24 (t, 1H, H-βPy, J=6.0), 7.24 (s, 1H, H-1), 7.19 (t, 1H, H-10, J=7.0), 7.12 (dt, 1H, H-9, J=7.0, J=1.0), 7.06 (d, 1H, H-8, J=7.0), 6.87 (dd, 1H, H-3, J=9.0, J=1.0), 6.65 (d, 1H, H-4, J=9.0), 4.83 (d, 1H, H-6, J=3.0), 4.62 (d, 1H, H-11b, J=8.0), 4.49 (s, 1H, N-H), 3.48 (m, 1H, H-6a), 3.22 (dd, 1H, H-7b, J=15.5, J=11.0), 2.56 (q, 2H, -CH₂-, J=7.0), 2.38 (dd, 1H, H-7a, J=16.0, J=8.0), 1.22 (t, 3H, -CH₃, J=8.0); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.8, 149.0, 146.3, 142.8, 142.3, 136.5, 134.4, 128.4, 126.8, 126.2, 126.2, 124.9, 124.7, 123.9, 122.1, 120.5, 115.8, 58.0, 46.1, 46.1, 30.9, 28.1, 15.7.

3.2.8 *2-Etil-6-(β-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (9)*. De 1.01 g (8.40 mmol, 1.05 mL) de *p*-etilnilina, 0.90 g (8.40 mmol, 0.79 mL) de β-piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 0.83 g (2.60 mmol, 30.6%) del producto (**9**), C₂₃H₂₂N₂ (PM 326.43 g/mol); pf 122-123 °C; **IR** (KBr) 3369, 3020, 1615, 1282 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 326 [M]⁺ (100), 297 (13), 248 (17), 234 (48), 218 (22), 205 (24); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.74 (s, 1H, H-α'Py), 8.58 (d, 1H, H-αPy, J=4.0), 7.84 (d, 1H, H-γPy, J=8.0), 7.57 (d, 1H, H-11, J=8.0), 7.33 (dd, 1H, H-βPy, J=7.0, J=6.0), 7.21 (m, 2H, H-1, H-10), 7.12 (t, 1H, H-9, J=7.0), 7.07 (d, 1H, H-8, J=7.0), 6.86 (d, 1H, H-3, J=8.0), 6.58 (d, 1H, H-4, J=8.0), 4.74 (s, 1H, H-6), 4.56 (d, 1H, H-11b, J=7.0), 3.82 (s, 1H, N-H), 3.33 (dd, 1H, H-7b, J=14.5, J=11.0), 3.12 (m, 1H, H-6a), 2.54 (q, 2H, -CH₂-, J=7.0), 2.39 (dd, 1H, H-7a, J=16.0, J=8.0), 1.20 (t, 3H, -CH₃, J=7.0); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 148.9, 148.6, 146.1, 142.4, 142.4, 138.1, 135.0, 134.2, 128.6, 126.9, 126.3, 126.3, 124.9, 124.8, 123.5, 123.4, 115.8, 55.6, 47.9, 46.0, 30.8, 28.1, 15.7.

3.2.9 *2-Etil-6-(γ-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (10)*. De 1.01 g (8.40 mmol, 1.05 mL) de *p*-etilnilina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.80 mL) de γ-piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 1.92 g (5.91 mmol, 70.4%) del producto (**10**), C₂₃H₂₂N₂ (PM 326.43 g/mol); pf 205-206 °C; **IR** (KBr) 3243, 3036, 1601, 1281 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 326 [M]⁺ (100), 297 (11), 248 (26), 234 (31), 218 (22), 204 (18); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.63 (dd, 2H, H-αPy y H-α'Py, J=4.0, J=1.0), 7.56 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.42 (d, 2H, H-βPy y H-β'Py, J=6.0), 7.21 (s, 1H, H-1), 7.14 (t, 1H, H-10, J=8.0), 7.12 (dt, 1H, H-9, J=8.0, J=1.0), 7.06 (d, 1H, H-8, J=8.0), 6.86 (dd, 1H, H-3, J=8.0, J=2.0), 6.58

(d, 1H, H-4, J=8.0), 4.68 (d, 1H, H-6, J=3.0), 4.56 (d, 1H, H-11b, J=7.0), 3.82 (s, 1H, NH), 3.27 (dd, 1H, H-7b, J=15.0, J=11.0), 3.14 (m, 1H, H-6a), 2.54 (q, 2H, -CH₂-, J=8.0), 2.32 (dd, 1H, H-7a, J=16.0, J=8.0), 1.20 (t, 3H, CH₃, J=7.6); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 151.6, 150.0, 146.0, 142.3, 142.1, 135.1, 128.5, 127.0, 126.4, 126.4, 124.9, 124.8, 123.6, 121.7, 115.8, 56.8, 47.5, 46.1, 30.8, 28.1, 15.7.

3.2.10 2-Metoxi-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**11**).

De 1.03 g (8.40 mmol) de *p*-anisidina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.76 mL) de α -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.23 g (6.80 mmol, 81%) del producto (**11**), C₂₂H₂₀N₂O (PM 328.40 g/mol); pf 153-155 °C; **IR** (KBr) 3295, 3052, 1578, 1278 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=52.66 min, 328 [M]⁺ (100), 313 (13), 250 (36), 236 (59), 212 (57); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.62 (d, 1H, H- α Py, J=5.0), 7.72 (dt, 1H, H- γ Py, J=8.0, J=2.0), 7.54 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.50 (d, 1H, H- β 'Py, J=8.0), 7.22 (ddd, 1H, H- β Py, J=7.7, J=5.0, J=1.0), 7.16 (t, 1H, H-10, J=7.0), 7.10 (dt, 1H, H-9, J=7.0, J=1.0), 7.05 (d, 1H, H-8, J=7.0), 6.97 (d, 1H, H-1, J=2.0), 6.63 (d, 1H, H-4, J=8.0), 6.62 (dd, 1H, H-3, J=8.5, J=2.0), 4.77 (d, 1H, H-6, J=3.0), 4.57 (d, 1H, H-11b, J=8.0), 3.74 (s, 1H, CH₃O), 3.43 (m, 1H, H-6a), 3.19 (dd, 1H, H-7b, J=16.0, J=11.0), 2.35 (dd, 1H, H-7a, J=16.0, J=8.0); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 160.7, 152.6, 148.9, 146.0, 142.8, 138.4, 136.6, 126.8, 126.3, 125.3, 125.1, 124.8, 122.2, 120.5, 116.7, 114.5, 112.8, 58.1, 55.5, 46.4, 45.9, 30.8.

3.2.11 2-Metoxi-6-(β -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**12**).

De 1.03 g (8.40 mmol) de *p*-anisidina, 0.90 g (8.40 mmol, 0.79 mL) de β -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en

25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.31 g (7.10 mmol, 84%) del producto (**12**), C₂₂H₂₀N₂O (PM 328.40 g/mol); pf 140-142 °C; **IR** (KBr) 3253, 3021, 1576, 1254 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 328 [M]⁺ (100), 313 (14), 297 (4), 250 (15), 236 (36), 207 (30); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.72 (d, 1H, H-α'Py, J=1.5), 8.5 (dd, 1H, H-αPy, J=5.0, J=2.0), 7.83 (dd, 1H, H-γPy, J=8.0, J=2.0), 7.51 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.31 (dd, 1H, H-βPy, J=8.0, J=5.0), 7.14 (t, 1H, H-10, J=7.5), 7.10 (t, 1H, H-9, J=6.0), 7.05 (d, 1H, H-8, J=6.5), 6.94 (d, 1H, H-1, J=2.5), 6.60 (dd, 1H, H-3, J=9.0, J=3.0), 6.56 (d, 1H, H-4, J=9.0), 4.68 (d, 1H, H-6, J=3.0), 4.52 (d, 1H, H-11b, J=8.0), 4.08 (s, 1H, N-H), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 3.31 (dd, 1H, H-7b, J=15.0, J=11.0), 3.10 (m, 1H, H-6a), 2.38 (dd, 1H, H-7a, J=16.0, J=8.0); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 152.9, 148.9, 148.5, 145.7, 142.4, 138.4, 138.1, 134.2, 127.0, 126.4, 124.8, 124.8, 123.5, 123.4, 116.5, 114.5, 112.8, 55.8, 55.6, 47.7, 46.3, 30.7.

3.2.12 2-Metoxi-6-(γ-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**13**).

De 1.03 g (8.40 mmol) de *p*-anisidina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.80 mL) de γ-piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.59 g (7.90 mmol, 94%) del producto (**13**), C₂₂H₂₀N₂O (PM 328.40 g/mol); pf 195-197 °C; **IR** (KBr) 3249, 3027, 1598, 1255 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=57.59 min, 328 [M]⁺ (100), 313 (16), 297 (4), 250 (26), 236 (23); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.61 (dd, 2H, H-αPy y H-α'Py, J=4.5, J=1.0), 7.53 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.40 (d, 2H, H-βPy y H-β'Py, J=6.0), 7.16 (t, 1H, H-10, J=7.0), 7.11 (dt, 1H, H-9, J=8.0, J=1.0), 7.06 (d, 1H, H-8; J=7.0), 6.95 (d, 1H, H-1, J=3.0), 6.62 (dd, 1H, H-3, J=9.0, J=2.0), 6.58 (d, 1H, H-4, J=9.0), 4.61 (d, 1H, H-6, J=3.0), 4.53 (d, 1H, H-11b, J=7.0), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 3.25 (dd, 1H, H-7b, J=15.0, J=11.0), 3.11 (m, 1H, H-6a), 2.31 (dd, 1H, H-7a, J=15.0, J=8.0); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 154.9,

151.7, 149.9, 144.4, 142.1, 128.4, 126.9, 126.4, 126.1, 125.1, 125.0, 124.6, 121.6, 120.5, 117.1, 55.9, 55.5, 47.2, 46.2, 30.6.

3.2.13 *2-cloro-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina* (**14**).

De 1.07 g (8.40 mmol) de p-cloroanilina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.80 mL) de α -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.00 g (6.02 mmol, 71.7%) del producto (**14**), C₂₁H₁₇ClN₂ (PM 332.82 g/mol); pf 169-171 °C; **IR** (KBr) 3371, 2903, 1588, 1279 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=54.14 min, 332 [M]⁺ (54), 297 (10), 254 (21), 240 (59), 216 (84), 93 (100); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.58 (d, 1H, H- α Py, J=5.0), 7.72 (dt, 1H, H- γ Py, J=8.0, J=2.0), 7.61 (d, 1H, H-11, J=7.0), 7.58 (d, 1H, H- β 'Py, J=8.0), 7.33 (dd, 1H, H- β Py, J=7.0, J=4.0), 7.28 (d, 1H, H-1, J=2.0), 7.14 (t, 1H, H-10, J=7.8), 7.08 (t, 1H, H-9, J=7.8), 7.03 (d, 1H, H-8, J=7.8), 6.92 (dd, 1H, H-3, J=8.7, J=2.9), 6.78 (d, 1H, H-4, J=6.8), 4.67 (d, 1H, H-6, J=3.9), 4.52 (d, 1H, H-11b, J=7.8), 3.35 (m, 1H, H-6a), 2.93 (dd, 1H, H-7b, J=15.6, J=10.7), 2.18 (dd, 1H, H-7a, J=15.6-7.8); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 160.5, 148.8, 145.9, 144.8, 142.0, 136.7, 128.5, 126.9, 126.5, 126.2, 125.0, 124.8, 124.7, 122.4, 120.7, 120.5, 117.1, 54.0, 46.7, 45.1, 30.5.

3.2.14 *2-Cloro-6-(β -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina* (**15**).

De 1.07 g (8.40 mmol) de p-cloroanilina, 0.90 g (8.40 mmol, 0.79 mL) de β -piridincarboxialdehído, 0.96 g (8.40 mmol, 1.00 mL) de indeno y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 20.6 g (6.22 mmol, 74.1%) del producto (**15**), C₂₁H₁₇ClN₂ (PM 332.82 g/mol); pf 220-222 °C; **IR** (KBr) 3228, 3004, 1607, 1300 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=40.25 min, 332 [M]⁺ (100), 254 (21), 240 (45), 205 (52); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.71 (d, 1H, H- α 'Py, J=1.0), 8.53

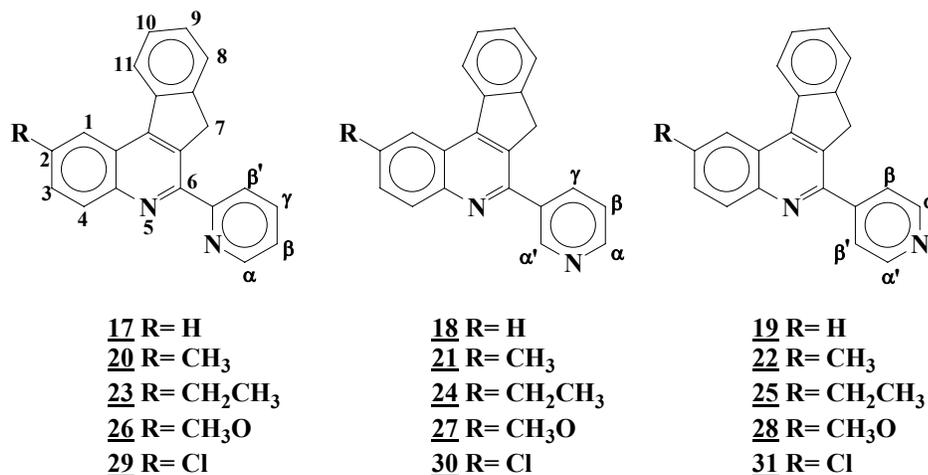
(dd, 1H, H- α Py, J=4.0, J=1.0), 7.88 (d, 1H, H- γ Py, J=8.0), 7.63 (d, 1H, H-11, J=8.0), 7.42 (dd, 1H, H- β Py, J=7.0, J=4.5), 7.28 (d, 1H, H-1, J=2.0), 7.15 (t, 1H, H-10, J=8.0), 7.09 (t, 1H, H-9, J=7.0), 7.05 (d, 1H, H-8, J=7.0), 6.93 (dd, 1H, H-3, J=8.5, J=2.5), 6.74 (d, 1H, H-4, J=9.0), 4.69 (s, 1H, H-6), 4.49 (d, 1H, H-11b, J=7.0), 3.06 (m, 2H, H-6a y H-7b), 2.22 (dd, 1H, H-7a, J=13.0, J=5.0); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 148.4, 148.3, 145.9, 144.8, 142.0, 137.7, 134.4, 128.5, 126.9, 126.5, 126.2, 125.0, 124.8, 124.7, 123.4, 120.7, 117.1, 54.0, 46.7, 45.1, 30.5.

3.2.15 *2-Cloro-(6- γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina* (**16**).

De 1.07 g (8.40 mmol) de p-cloroanilina, 0.88 g (8.40 mmol, 0.80 mL) de γ -piridincarboxialdehído, 0.97 g (8.40 mmol, 1.10 mL) de indeno (90%) y 2.40 g (16.8 mmol, 2.00 mL) del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato en 25 mL de acetonitrilo se obtuvieron 2.79 g (8.40 mmol, 100%) del producto (**16**), C₂₁H₁₇ClN₂ (PM 332.82 g/mol) pf 234-236 °C;; **IR** (KBr) 3288, 2954, 1599, 1282 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=59.73 min, 332 [M]⁺ (100), 297 (10), 254 (33), 240 (40), 204 (44); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.58 (d, 2H, H- α Py y H- α' Py, J=5.8), 7.61 (d, 1H, H-11, J=6.8), 7.50 (d, 2H, H- β Py y H- β' Py, J=4.8), 7.27 (d, 1H, H-1, J=2.0), 7.15 (t, 1H, H-10, J=6.8), 7.10 (t, 1H, H-9, J=7.8), 7.05 (d, 1H, H-8, J=7.8), 6.93 (dd, 1H, H-3, J=8.7, J=2.0), 6.75 (d, 1H, H-4, J=8.7), 4.66 (d, 1H, H-6, J=2.9), 4.51 (d, 1H, H-11b, J=7.8), 3.14 (m, 1H, H-6a), 2.98 (dd, 1H, H-7b, J=15.6, J=11.7), 2.19 (dd, 1H, H-7a, J=15.6, J=7.8); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 150.8, 149.3, 149.3, 145.6, 144.3, 141.7, 128.2, 126.7, 126.2, 126.0, 124.8, 124.7, 124.4, 121.7, 120.7, 117.0, 54.9, 45.9, 44.9, 30.4.

3.3 Obtención de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (17-31).

Figura 9. Estructura de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (17-31).



Metodología general

En un balón de 25 mL se colocó una mezcla de la tetrahidro-7*H*-indenoquinolina (5.00 mmol) y azufre (12.5 mmol), la mezcla de reacción se calentó en un baño de arena ($T \cong 240$ °C) durante un periodo de 5-12 minutos. Después de completada la reacción (seguida por la evolución de H₂S generado), la masa de reacción se llevó a temperatura ambiente y se realizó la purificación del producto por cromatografía de columna en alúmina usando como solvente heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (40:1, 30:1, 15:1, 10:1, 5:1, 2:1). Las 7*H*-indenoquinolinas (17-31) se obtuvieron como sólidos de color amarillo.

3.3.1 6-(α -Piridil)-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (17). De 1.80 g (6.00 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (2) y 0.48 g (15.0 mmol) de azufre se obtuvieron 1.20 g (4.10 mmol, 68%) del producto (17), C₂₁H₁₄N₂ (PM 294.34 g/mol); pf 175-177 °C; IR (KBr) 3058, 2930, 1586, 1556, 763 cm⁻¹; CG-EM (%) t_R=37.22 min, 294 [M]⁺ (100), 264 (3), 214 (6), 189 (9), 147 (13); RMN-¹H

(500 MHz, CDCl₃) δ : 8.79 (d, 1H, H- α Py, J=4.0), 8.74-7.10 (11H, H-1-H4, H-8-H-11, H- β Py, H- β' Py, H- γ Py), 4.58 (s, 2H, H-7); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 158.1-123.2, 39.0.

3.3.2 *6-(β -Piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (18)*. De 2.08 g (7.00 mmol) de la tetrahydroindenoquinolina (**3**) y 0.56 g (17.0 mmol) de azufre se obtuvieron 1.98 g (6.70 mmol, 97%) del producto (**18**), C₂₁H₁₄N₂ (PM 294.34 g/mol); pf 185-187 °C; **IR** (KBr) 3031, 2925, 1598, 1560, 760 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=39.82 min, 294 [M]⁺ (100), 264 (4), 214 (5), 189 (13), 146 (13); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.02 (d, 1H, H- α' Py, J=2.0), 8.80 (d, 1H, H- α Py, J=6.0), 8.73-7.45 (10H, H-1-H4, H-8-H-11, H- β Py, H- γ Py), 4.14 (s, 2H, H-7); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 150.15-123.3, 37.3.

3.3.3 *6-(γ -Piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (19)*. De 1.50 g (4.80 mmol) de la tetrahydroindenoquinolina (**4**) y 0.38 g (12.0 mmol) de azufre se obtuvieron 1.30 g (4.40 mmol, 88%) del producto (**19**), C₂₁H₁₄N₂ (PM 294.34 g/mol); pf 222-224 °C; **IR** (KBr) 3060, 2912, 1597, 1560, 765 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=39.32 min, 294 [M]⁺ (100), 266 (4), 214 (6), 189 (17), 146 (16); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.79-7.19 (12H, H-1-H-4, H-8-H11, H- α Py H- α' Py, H- β Py, H- β' Py), 4.29 (s, 2H, H-7) **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 152.6-123.3, 36.9.

3.3.4 *2-Metil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (20)* De 1.50 g (4.80 mmol) de la tetrahydroindenoquinolina (**5**) y 0.38 g (12.0 mmol) de azufre se obtuvieron 1.27 g (4.10 mmol, 86%) del producto (**20**), C₂₂H₁₆N₂ (PM 308.37 g/mol); pf 189-191 °C; **IR** (KBr) 3045, 2915, 1586, 1554, 752 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=39.80 min, 308 [M]⁺ (100), 292 (9), 228 (3), 202 (4), 154 (10); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 8.78 (dd, 1H, H- α Py, J=4.0, J=1.0), 8.53 (s, 1H, H-1), 8.54-7.34 (9H, H-3, H-4, H-8-H11, H- β Py, H- β' Py, H- γ Py), 4.56 (s, 2H,

H-7), 2.66 (s, 3H, CH₃); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 158.3-122.4, 38.9, 22.19.

3.3.5 *2-Metil-6-(β-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (21)*. De 1.50 g (4.80 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**6**) y 0.38 g (12.0 mmol) de azufre se obtuvieron 1.35 g (4.30 mmol, 91%) del producto (**21**), C₂₂H₁₆N₂ (PM 308.37 g/mol); pf 203-205 °C; **IR** (KBr) 3050, 2900, 1575, 1557, 753 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 308 [M]⁺ (100), 292 (8), 228 (3), 202 (8), 146 (10); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.18 (s, 1H, H-α`Py), 8.70 (d, 1H, H-1, J=2.0), 8.41-7.41 (9H, H-3, H-4, H-8-H11, H-αPy H-βPy, H-γPy), 4.07 (s, 2H, H-7), 2.63 (s, 3H, CH₃); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 151.9-122.4, 37.3, 22.1.

3.3.6 *2-Metil-6-(γ-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (22)*. De 1.50 g (4.80 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**7**) y 0.38 g (12.0 mmol) de azufre se obtuvieron 1.30 g (4.20 mmol, 86%) del producto (**22**), C₂₂H₁₆N₂ (PM 308.37 g/mol); pf 218-220 °C; **IR** (KBr) 3024, 2918, 1596, 1557, 758 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 308 [M]⁺ (100), 292 (7), 228 (3), 202 (9), 146 (10); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.77 (d, 2H, H-αPy, H-α`Py, J=6.0), 8.56-7.43 (10H, H-1-H-4, H-8-H11, H-αPy, H-α`Py, H-βPy, H-β`Py), 4.09 (s, 2H, H-7), 2.64 (s, 3H, CH₃); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 151.9-121.4, 37.2, 22.1.

3.3.7 *2-Etil-6-(α-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (23)* De 0.80 g (2.45 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**8**) y 0.19 g (6.13 mmol) de azufre se obtuvieron 0.68 g (2.13 mmol, 87%) del producto (**23**), C₂₃H₁₈N₂ (PM 322.40 g/mol); pf 132-133 °C; **IR** (KBr) 3045, 2957, 1586, 1555, 765 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 322 [M]⁺ (100), 307 (16), 292 (5), 228 (6), 161 (8), 153 (15).

3.3.8 *2-Etil-6-(β-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (24)*. De 0.80 g (2.45 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**9**) y 0.19 g (6.13 mmol) de azufre se

obtuvieron 0.63 g (1.96 mmol, 81%) del producto **(24)**, C₂₃H₁₈N₂ (PM 322.40 g/mol); pf 165-167 °C; **IR** (KBr) 3053, 2962, 1574, 1556, 767 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 322 [M]⁺ (100), 307 (12), 292 (4), 228 (5), 161 (9), 153 (20).

3.3.9 *2-Etil-6-(γ-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (25)*. De 0.80 g (2.45 mmol) de la tetrahydroindenoquinolina **(10)** y 0.19 g (6.13 mmol) de azufre se obtuvieron 0.63 g (1.98 mmol, 82%) del producto **(25)**, C₂₃H₁₈N₂ (PM 322.40 g/mol); pf 162-164 °C; **IR** (KBr) 3022, 2965, 1593, 1555, 758 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 322 [M]⁺ (100), 307 (14), 293 (6), 228 (2), 161 (4), 153 (8).

3.3.10 *2-Metoxi-6-(α-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (26)*. De 1.69 g (5.20 mmol) de la tetrahydroindenoquinolina **(11)** y 0.41 g (12.9 mmol) de azufre se obtuvieron 1.26 g (3.80 mmol, 76%) del producto **(26)**, C₂₂H₁₆N₂O (PM 324.37 g/mol); pf 167-169 °C; **IR** (KBr) 3095, 2962, 1622, 1557, 747 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 324 [M]⁺ (100), 281 (25), 176 (4), 162 (4), 140 (15); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 8.81 (ddd, 1H, H-αPy, J=4.5, J=2.0, J=1.0), 8.56-7.49 (10H, H-1-H-4, H-8-H-11, H-βPy, H-β`Py, H-γPy), 4.50 (s, 2H, H-7), 4.08 (s, 3H, CH₃O); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 159.0-101.8, 55.7, 38.0.

3.3.11 *2-Metoxi-6-(β-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (27)*. De 1.50 g (4.60 mmol) de la tetrahydroindenoquinolina **(12)** y 0.38 g (12.0 mmol) de azufre se obtuvieron 1.42 g (4.30 mmol, 96%) del producto **(27)**, C₂₂H₁₆N₂O (PM 324.37 g/mol); pf 180-182 °C; **IR** (KBr) 3080, 2960, 1623, 1557, 751 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 324 [M]⁺ (100), 281 (30), 176 (7), 162 (7), 140 (14); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ: 9.17 (d, 1H, H-α`Py, J=2.0), 8.70 (d, 1H, H-αPy, J=5.0), 8.22-7.39 (8H, H-3,H-4, H-8-H-11, H-βPy, H-γPy), 7.85 (d, 1H, H-1, J=3.0), 4.07 (s, 2H, H-7), 4.03 (s, 3H, CH₃O); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ: 158.2-101.9, 55.5, 37.3.

3.3.12 *2-Metoxi-6-(γ -piridil)-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina (28)*. De 1.30 g (4.00 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**13**) y 0.31 g (9.90 mmol) de azufre se obtuvieron 0.97 g (2.99 mmol, 76%) del producto (**28**), C₂₂H₁₆N₂O (PM 324.37 g/mol); pf 193-195 °C; **IR** (KBr) 3023, 2899, 1622, 1557, 757 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 324 [M]⁺ (100), 281 (28), 176 (5), 162 (6), 140 (15); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.76 (d, 2H, H- α Py, H- α 'Py, J=6.0), 8.59-7.37 (9H, H-1-H-H-4, H-8-H-11, H- β Py, H- β 'Py), 4.04 (s, 2H, H-7), 4.01 (s, 3H, CH₃O); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ : 158.4-101.8, 55.5, 37.2.

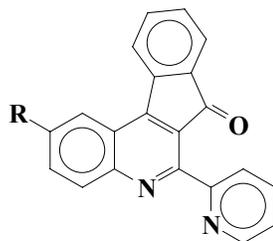
3.3.13 *2-Cloro-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina (29)*. De 1.20 g (3.60 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**14**) y 0.29 g (9.00 mmol) de azufre se obtuvieron 1.03 g (3.10 mmol, 87%) del producto (**29**), C₂₁H₁₃ClN₂ (PM 328.79 g/mol); pf 238-239 °C; **IR** (KBr) 3046, 3005, 1586, 1550, 755 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 328 [M]⁺ (100), 292 (17), 214 (7), 164 (10), 146 (19); **RMN-¹H** (500 MHz, DMSO) δ : 8.85-7.55 (11H, H-1-H-4, H-8-H-11, H- α Py, H- β Py, H- β 'Py, H- γ Py), 4.65 (s, 2H, H-7); **RMN-¹³C** (126 MHz, DMSO) δ : 148.8-122.4, 38.9.

3.3.14 *2-Cloro-6-(β -piridil)-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina (30)*. De 1.00 g (3.00 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**15**) y 0.24 g (7.50 mmol) de azufre se obtuvieron 0.85 g (2.60 mmol, 84%) del producto (**30**), C₂₁H₁₃ClN₂ (PM 328.79 g/mol); pf 258-259 °C; **IR** (KBr) 3052, 2905, 1586, 1556, 752 cm⁻¹; **CG-EM** (%) 328 [M]⁺ (100), 292 (17), 214 (7), 164 (5), 146 (14); **RMN-¹H** (500 MHz, CDCl₃) δ : 9.21 (s, 1H, H- α 'Py), 8.74 (d, 1H, H- α Py, J=4.0), 8.67 (d, 1H, H-1, J=2.0), 8.39-7.47 (8H, H-3, H-4, H-8-H-11, H- β Py, H- β 'Py, H- γ Py), 4.16 (s, 2H, H-7); **RMN-¹³C** (126 MHz, CDCl₃) δ : 153.3-122.6, 37.5.

3.3.15 *2-Cloro-6-(γ -piridil)-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina (31)*. De 1.12 g (3.40 mmol) de la tetrahidroindenoquinolina (**16**) y 0.26 g (8.40 mmol) de azufre se obtuvieron 1.05 g (3.20 mmol, 94%) del producto (**31**), C₂₁H₁₃ClN₂ (PM 328.76 g/mol); pf 268-270 °C; **IR** (KBr) 3046, 3005, 1597, 1559, 755 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=26.01 min, 328 [M]⁺ (100), 292 (16), 214 (10), 164 (5), 146 (16).

3.4 Obtención de las 7-oxo-7H-indeno[2,1-*c*]quinolinas (32-34).

Figura 10. Estructura de las 7-oxo-7H-indeno[2,1-*c*]quinolinas (32-34).



32 R= H
33 R= CH₃
34 R= CH₃O

Metodología general

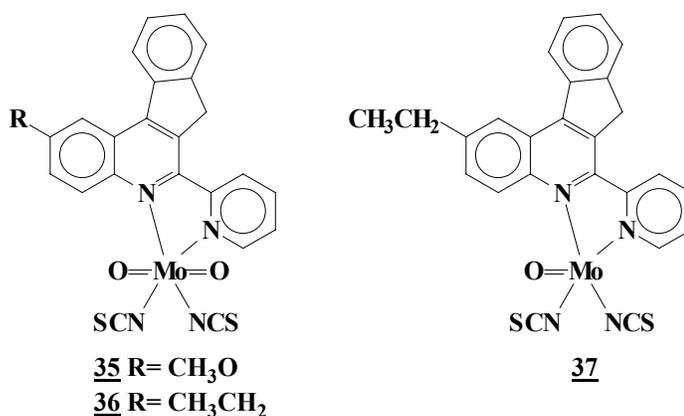
Una mezcla de la 7H-indenoquinolina (5.00 mmol), carbonato de sodio (12.5 mmol) y permanganato de potasio (10.0 mmol) se agitó en acetona durante 5 minutos. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante un periodo de 15-30 minutos. Después de completada la reacción (seguida por CCF), se filtró, se adicionó abundante agua y se realizó una extracción con cloroformo (2x50 mL). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se pasó por una columna corta de alúmina y se concentró. Las 7-oxo-7H-indenoquinolinas (**32-34**) se obtuvieron como sólidos de color amarillo.

- 3.4.1 *7-Oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (32)*. De 0.76 g (2.55 mmol) de la indenoquinolina (17), 1.00 g (6.37 mmol) de permanganato de potasio y 0.81 g (7.65 mmol) de carbonato de potasio se obtuvieron 0.31 g (1.01 mmol, 45.2%) del producto (32) C₂₁H₁₂N₂O (PM 308.33 g/mol); pf 130-132 °C; IR (KBr) 3059, 1712, 1602, 1552, 763 cm⁻¹; CG-EM (%) 308 [M]⁺ (100), 279 (14), 251 (8), 226 (4), 201 (4), 154 (15); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.83 (ddd, 1H, H- α Py, J=4.7, J=1.7, J=0.9), 8.50-7.42 (11H, H-1-H-4, H-8-H-11, H- β Py, H- β' Py, H- γ Py); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 191.6, 155.7, 155.0, 153.0, 151.6, 149.4, 141.7, 136.1, 134.4, 133.9, 133.3, 132.4, 131.3, 131.1, 128.3, 124.6, 124.6, 124.3, 123.7, 123.3, 123.1.
- 3.4.2 *2-Metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (33)*. De 0.76 g (2.50 mmol) de la indenoquinolina (20), 0.97 g (6.20 mmol) de permanganato de potasio y 0.78 g (7.40 mmol) de carbonato de potasio se obtuvieron 0.20 g (0.62 mmol, 26.3%) del producto (33), C₂₂H₁₄N₂O (PM 322.35 g/mol); pf 178-180 °C; IR (KBr) 3048, 1715, 1588, 1554, 751 cm⁻¹; CG-EM (%) 322 [M]⁺ (100), 307 (31), 292 (6), 251 (4), 161 (14); RMN-¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8.83 (ddd, 1H, H- α Py, J=4.8, J=1.7, J=0.9), 8.26 (s, 1H, H-1), 8.15-7.41 (9H, H-2, H-3, H-4, H-8-H-11, H- β Py, H- β' Py, H- γ Py), 2.62 (s, 3H, CH₃); RMN-¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 191.8, 155.8, 154.2, 152.1, 150.4, 149.4, 141.9, 138.5, 136.0, 134.8, 134.4, 134.0, 131.0, 130.9, 124.6, 124.6, 124.3, 123.6, 123.4, 123.4, 123.1, 22.1.
- 3.4.3 *2-Metoxi-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (34)*. De 0.95 g (2.93 mmol) de la indenoquinolina (26), 1.15 g (7.33 mmol) de permanganato de potasio y 0.93 g (8.80 mmol) de carbonato de potasio se obtuvieron 0.38 g (1.12 mmol, 40%) del producto (34), C₂₂H₁₄N₂O₂ (PM 338.35 g/mol); pf 195-197 °C; IR (KBr) 3051, 1711, 1621, 1556, 749 cm⁻¹; CG-EM (%) 338 [M]⁺ (100), 322 (10), 295 (35), 266 (12), 207 (7), 147 (20); RMN-¹H (400 MHz,

CDCl₃) δ: 8.83 (d, 1H, H-αPy, J=4.5), 8.14 (d, 1H, H-4, J=9.2), 8.03 (d, 1H, H-11, J=7.5), 7.87 (t, 1H, H-γPy, J=7.4), 7.81 (d, 1H, H-β`Py, J=7.5), 7.67 (d, 1H, H-8, J=7.0), 7.67 (s, 1H, H-1), 7.59 (t, 1H, H-10, J=7.9), 7.51 (dd, 1H, H-3, J=9.2, J=2.3), 7.43 (m, 2H, H-9, H-βPy), 4.04 (s, 3H, CH₃O); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 191.9, 159.1, 155.7, 152.7, 151.0, 149.4, 148.1, 142.0, 136.0, 134.4, 133.9, 132.7, 130.8, 125.2, 124.7, 124.4, 124.3, 124.1, 123.6, 123.3, 102.2, 55.7.

3.5 Obtención de los dioxo-complejos de molibdeno (VI) y oxo-molibdeno (IV) (35-37).

Figura 11. Estructura de los dioxo-complejos de molibdeno (VI) (35, 36) y oxo-molibdeno (IV) (37).



3.5.1 *Complejo de cis-dioxo-cis-ditiocianato[2-Metoxi-6-(α-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina]molibdeno (VI) (35)*. Una mezcla de 0.052 g (0.22 mmol) de molibdato de sodio, 0.08 g (0.86 mmol) de tiocianato de potasio y 0.86 mL (0.86 mmol) de HCl 1N se colocó en agitación durante 15 minutos a temperatura ambiente, posteriormente se adicionó 0.07 g (0.22 mmol) de la 2-metoxi-6-(α-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (26) disueltos en 10 mL de

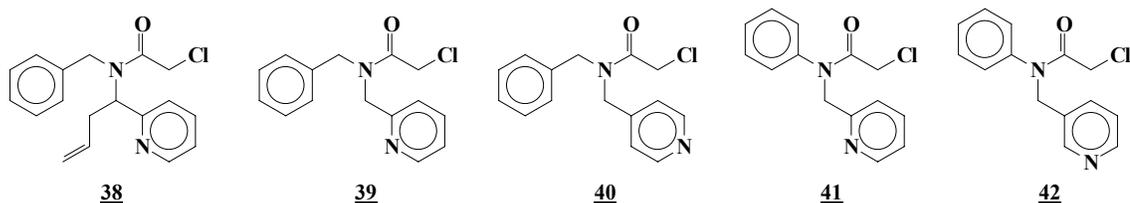
diclorometano. La masa de reacción se dejó en agitación vigorosa durante 30 minutos y luego se filtró, se lavó con abundante agua y se secó a temperatura ambiente, obteniéndose 0.10 g (0.17 mmol, 83%) del complejo **(35)** como un sólido de color naranja. $C_{24}H_{16}MoN_4O_3S_2$ (PM 567.94 g/mol); pf >300 °C; **IR** (KBr) 3079, 2053, 1616, 1506, 934, 901, 754 cm^{-1} .

3.5.2 *Complejo de cis-dioxo-cis-ditiocianato[2-Etil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina]molibdeno (VI) (36)*. Partiendo de 0.3 g (0.93 mmol) de la 2-etil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina **(23)**, 0.22 g (0.93 mmol) de molibdato de sodio, 0.36 g (3.72 mmol) de tiocianato de potasio y 0.3 mL (3.72 mmol) de HCl 1N y siguiendo el anterior procedimiento, se obtuvieron 0.41 g (0.72 mmol, 79%) del complejo **(36)** como un sólido de color amarillo. $C_{25}H_{18}MoN_4O_2S_2$ (PM 565.94 g/mol); pf >300 °C; **IR** (KBr) 2964, 2053, 1599, 1502, 936, 904, 755 cm^{-1} .

3.5.3 *Complejo de oxo-ditiocianato[2-Etil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina]molibdeno (VI) (37)*. 0.1 g (0.17 mmol) del complejo **(36)** y 0.46 g (1.76 mmol) de trifenilfosfina se pusieron a reflujo en una mezcla de benceno-acetonitrilo (3:1) durante 15 minutos. Posteriormente, la masa de reacción se dejó enfriar, se filtró y lavó con acetato de etilo obteniéndose 0.06 g (0.11 mmol, 64.2%) del complejo **(37)** como un sólido de color café. $C_{25}H_{18}MoN_4OS_2$ (PM 549.94 g/mol); pf >300 °C; **IR** (KBr) 3086, 2964, 2061, 1601, 1506, 954, 755 cm^{-1} .

3.6 Obtención de las N-cloroacetamidas (38-42).

Figura 12. Estructuras de las N-cloroacetamidas (38-42).



Metodología general

En un balón de 50 mL se disolvieron 1.00 mmol de la amina correspondiente y 2.00 mmoles de trietilamina en 10 mL de benceno anhidro, dejando en agitación sobre un baño de agua-hielo durante 15 minutos. Posteriormente, se adicionaron 1.50 mmoles de cloruro de cloroacetilo disueltos en 5 mL de benceno y se procedió a calentar a reflujo durante 4-10 horas, luego se destiló el solvente, se basificó con carbonato de sodio y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 mL). El crudo se pasó por una columna de alúmina usando diclorometano como eluente y se concentró.

3.6.1 Obtención de la N-bencil-2-cloro-N-[1-(α -piridil)but-3-enil]acetamida (38).

De 0.30 g (1.26 mmol) de la amina correspondiente, 0.25 g (2.50 mmol, 0.35 mL) de trietilamina y 0.21 g (1.90 mmol, 0.15 mL) de cloruro de cloroacetilo se obtuvieron 0.32 g (1.01 mmol, 81%) de la amida (38) como un aceite bastante viscoso de color pardo, C₁₈H₁₉ClN₂O (PM 314.81 g/mol); IR (KBr) 3030, 2931, 1651, 920, 700 cm⁻¹; CG-EM (%) t_R=29.91 min, 313 (1), 272 (18), 182 (38), 91 (100), 77 (6).

- 3.6.2 *Obtención de la N-bencil-2-cloro-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (39)*. De 0.40 g (2.20 mmol) de la amina correspondiente, 0.40 g (4.40 mmoles, 0.61 mL) de trietilamina y 0.36 g (3.20 mmoles, 0.26 mL) de cloruro de cloroacetilo se obtuvieron 0.16 g (0.58 mmoles, 26%) de la amida (39) como un aceite bastante viscoso de color pardo, C₁₅H₁₅ClN₂O (PM 274.74 g/mol); **IR** (KBr) 3030, 2918, 1659, 742 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=27.66 min, 273 (1), 238 (1), 182 (71), 106 (99), 91 (100), 77 (11).
- 3.6.3 *Obtención de la N-bencil-2-cloro-N-(piridin-4-ilmetil)acetamida (40)*. De 0.40 g (2.20 mmol) de la amina correspondiente, 0.40 g (4.40 mmol, 0.61 mL) de trietilamina y 0.36 g (3.20 mmoles, 0.26 mL) de cloruro de cloroacetilo se obtuvieron 0.33 g (1.20 mmol, 55%) de la amida (40) como un aceite bastante viscoso de color pardo, C₁₅H₁₅ClN₂O (PM 274.74 g/mol); **IR** (KBr) 3029, 2925, 1652, 734 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=27.69 min, 273 (2), 182 (91), 106 (100), 91 (91), 77 (10); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.39-7.18 (m, 9H, Ph, Py), 4.56 (s, 2H, PhCH₂), 4.49 (s, 2H, CH₂Cl), 4.48 (s, 2H, PyCH₂); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 166.6, 136.9, 136.4, 128.8, 128.5, 127.6, 127.5, 127.2, 126.9, 126.7, 50.2, 48.3, 42.2.
- 3.6.4 *Obtención de la 2-cloro-N-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (41)*. De 0.20 g (1.10 mmol) de la amina correspondiente, 0.22 g (2.20 mmol, 0.30 mL) de trietilamina y 0.18 g (1.60 mmol, 0.13 mL) de cloruro de cloroacetilo se obtuvieron 0.56 g (2.20 mmol, 41%) de la amida (41) como un aceite bastante viscoso de color pardo, C₁₄H₁₃ClN₂O (PM 260.71 g/mol); **IR** (KBr) 3062, 2931, 1668, 700 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=27.86 min, 224 (99), 195 (100), 181 (66), 77 (64), 51 (50); **RMN-¹H** (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.07 (d, 1H, H-αPy, J=5.0), 8.63 (t, 1H, H-γPy, J=8.0), 8.20 (d, 1H, H-β'Py, d, J=8.0), 8.13 (t, 1H, H-βPy, J=7.0), 7.50-7.30 (m, 5H, Ph), 5.50 (s, 2H, PyCH₂), 4.45 (s, 2H,

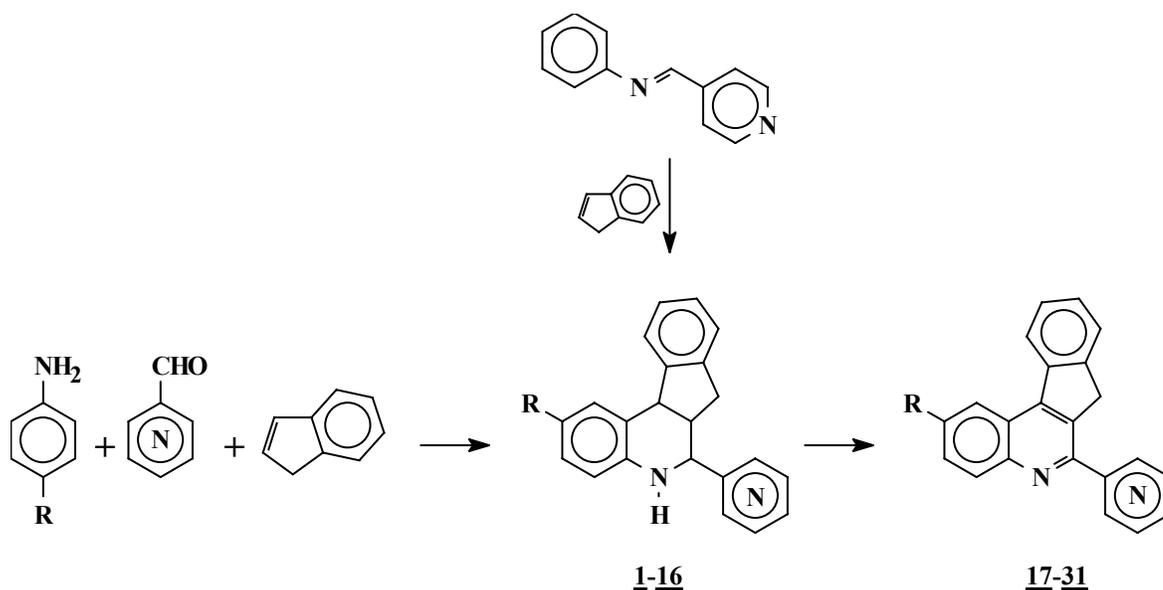
CH₂Cl); **RMN-¹³C** (100 MHz, CDCl₃) δ: 162.0, 146.0, 142.0, 128.0-124.0, 58.0, 50.0.

3.6.5 *Obtención de la 2-cloro-N-fenil-N-(piridin-3-ilmetil)acetamida (42)*. De 0.60 g (3.30 mmol) de la amina correspondiente, 0.66 g (6.50 mmol, 0.91 mL) de trietilamina y 0.55 g (4.90 mmol, 0.39 mL) de cloruro de cloroacetilo se obtuvieron 0.56 g (2.20 mmol, 66%) de la amida (**42**) como un aceite bastante viscoso de color pardo, C₁₄H₁₃ClN₂O (PM 260.71 g/mol); **IR** (KBr) 3039, 2962, 1673, 703 cm⁻¹; **CG-EM** (%) t_R=27.44 min, 260 (9), 225 (40), 183 (19), 92 (100), 77 (32).

4. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La preparación de compuestos heterocíclicos con actividad fisiológica potencial para fines medicinales es una de las tareas más importantes que adelantan los químicos sintéticos. En este sentido, a pesar de que los métodos clásicos de obtención de quinolinas se desarrollaron en los inicios del siglo XX, aún se busca el perfeccionamiento de éstos,⁸⁹ debido principalmente al impacto medicinal y sintético de este tipo de heterociclos. El presente trabajo de investigación muestra la preparación de nuevas indenoquinolinas piridil sustituidas, que se llevó a cabo de acuerdo a la ruta sintética diseñada por nosotros y que se muestra en el siguiente esquema:

Esquema 42. Ruta sintética general para la obtención de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas (17-31).



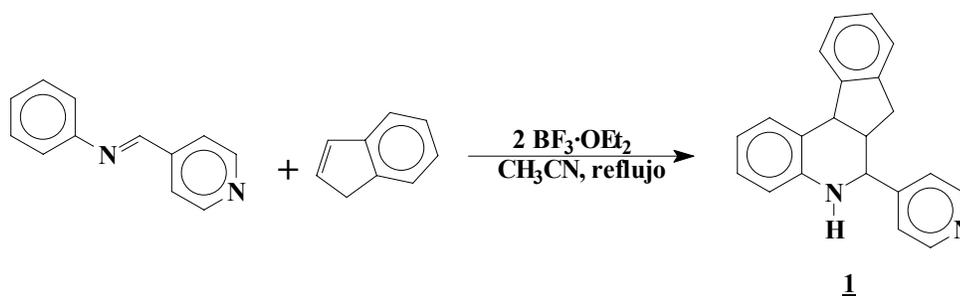
⁸⁹ KOUZNETSOV, Vladimir *et al.*. Some aspects of reduced quinoline chemistry. *In* : Journal of Heterocyclic Chemistry. Vol. 35 (Jul.-Aug. 1998); p. 761-785.

Según este esquema de síntesis, las tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas (**1-16**), pueden ser obtenidas a partir de iminas previamente sintetizadas o a partir de anilinas *p*-sustituidas, los piridincarboxialdehídos e indeno por un proceso *one-pot* de tres componentes vía reacción de *aza-Diels-Alder*. Estas tetrahidroquinolinas pueden ser transformadas a las respectivas las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (**17-31**) al ser tratadas con un agente oxidante. Como se puede observar, la estructura molecular de estas indenoquinolinas puede ser susceptible a modificaciones, ya que posee un grupo metileno activo y un sistema biperidínico, el cual puede ser empleado como ligando en la formación de complejos.

4.1 Obtención de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**1**).

El primer estudio que se llevó a cabo en esta investigación consistió en realizar la reacción de *aza-Diels-Alder* entre la *N*-(γ -piridiliden)anilina e indeno en presencia del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato (ácido de *Lewis*) (esquema 43).

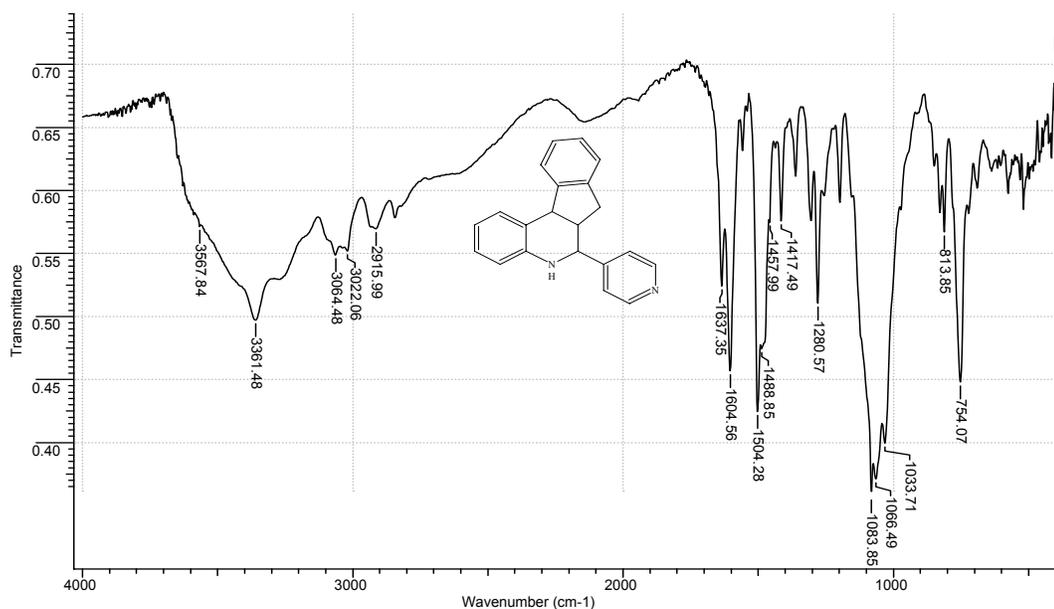
Esquema 43. Síntesis de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**1**).



Inicialmente, este complejo se adicionó a la masa de reacción en una concentración de 10% molar y se calentó a reflujo en acetonitrilo, pero al transcurrir 7 horas de reacción se observó que aún había presencia de una cantidad apreciable de imina. La relación de catalizador se incrementó hasta encontrar que la cantidad de ácido de *Lewis* necesario para obtener la tetrahidroindenoquinolina (**1**) en buenos rendimientos

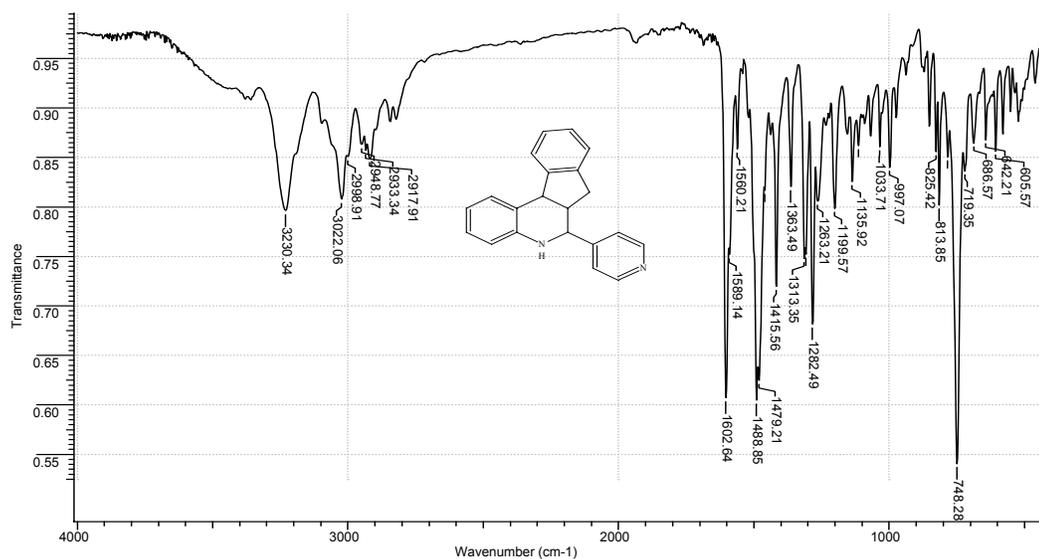
era de 1:2 (imina:AL). Esto hace pensar que el par electrónico del nitrógeno del grupo piridínico también coordina con este AL. El espectro de IR del crudo muestra un grupo de bandas bastante intensas en la región de 1083 a 1033 cm^{-1} que pueden ser atribuidas a las vibraciones de los enlaces B-F y amino-borano (N→B), confirmando que efectivamente estos electrones se encuentran coordinados (figura 13).

Figura 13. Espectro de IR del crudo del compuesto (1).



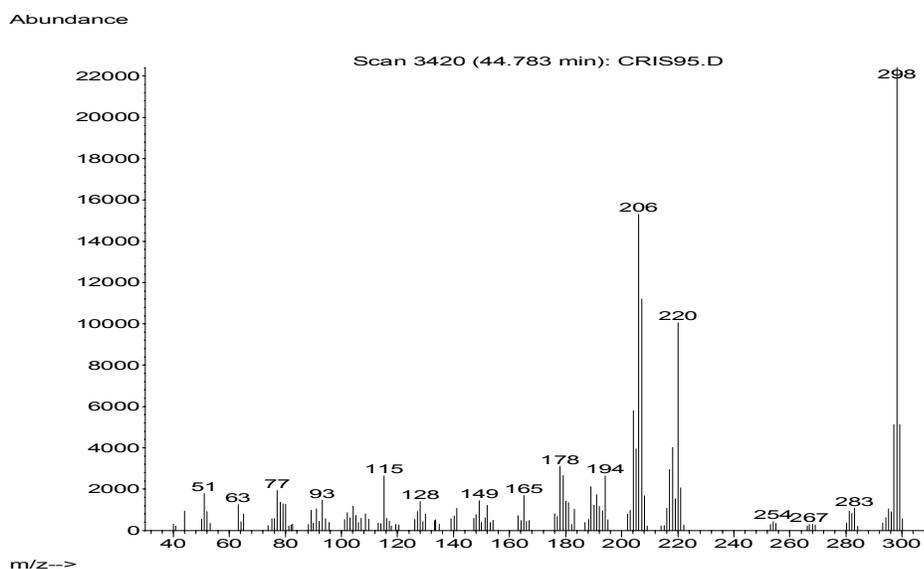
El compuesto (1) se purificó por cromatografía en columna y se obtuvo como un sólido de color amarillo con punto de fusión 207-209 $^{\circ}\text{C}$ y con un rendimiento del 85%. El análisis estructural de este compuesto se realizó con ayuda de la espectroscopía infrarroja y espectrometría de masas. En el espectro de IR (figura 14) se puede apreciar la señal correspondiente a la vibración de tensión del enlace nitrógeno-hidrógeno (N-H) en 3230 cm^{-1} , junto con la señal correspondiente a la vibración de flexión del mismo grupo en 1602 cm^{-1} . En 1282 cm^{-1} se encuentra la banda correspondiente a la vibración de tensión del enlace C-N y en 3022 cm^{-1} aparece la banda de vibración de tensión de los enlaces C-H aromáticos.

Figura 14. Espectro de IR de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**1**).



El espectro de masas de este compuesto muestra la presencia del pico correspondiente a su fórmula condensada (ion molecular) con una intensidad de 100% junto con otros iones fragmento que poseen una relación m/z igual a 220 (43%), 206 (71%), 178 (15), 128 (5%) (figura 15). De esta forma se confirma que la cicloadición transcurrió dando lugar a la formación del compuesto (**1**).

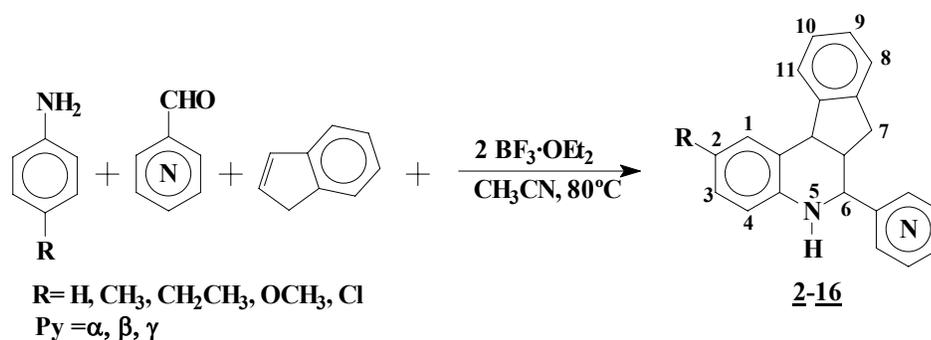
Figura 15. Espectro de masas de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**1**).



4.2 Obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16) vía reacción de multicomponentes.

Una vez confirmada que la reacción de aza-Diels-Alder se efectuaba con nuestros sustratos, procedimos a estudiar la reacción de tres componentes con el fin de sintetizar las indenoquinolinas por un proceso *one-pot* (esquema 44).

Esquema 44. Síntesis de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16) mediante la reacción de multicomponentes.



Como se mencionó en la revisión bibliográfica, este tipo de reacciones presentan diversas ventajas sintéticas dentro de las cuales se encuentran las siguientes : 1) no hay necesidad de aislar los productos intermediarios, (en nuestro caso es la imina) y 2) que este proceso altamente eficiente nos permite ahorrar tiempo y costos. Así pues, se tomaron 10.0 mmol de anilinas *p*-sustituidas y se hicieron reaccionar con 10.0 mmol de los α , β o γ -piridincarboxialdehídos, 10.0 mmol de indeno y 20.0 mmol del complejo de trifluoruro de boro dietil eterato (BF₃·OEt₂) en acetonitrilo durante un periodo de 3-10 horas. Las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16) sintetizadas se purificaron por cromatografía de columna, usando óxido de aluminio como soporte sólido y como eluente el sistema heptano:acetato con aumento gradual de la polaridad. Algunas características fisicoquímicas de estos compuestos se muestran a continuación.

Tabla 1. Principales características fisicoquímicas de las tetrahidroindenoquinolinas (2-16).

Compuesto	Fórmula molecular	Peso molecular	Aspecto	P.f (°C)	Rendimiento %
<u>2</u>	C ₂₁ H ₁₈ N ₂	298.38	Sólido amarillo	170-172	73.6
<u>3</u>	C ₂₁ H ₁₈ N ₂	298.38	Sólido amarillo	203-205	90.5
<u>4</u>	C ₂₁ H ₁₈ N ₂	298.38	Sólido amarillo	208-210	88.3
<u>5</u>	C ₂₂ H ₂₀ N ₂	312.40	Sólido amarillo	140-142	47.2
<u>6</u>	C ₂₂ H ₂₀ N ₂	312.40	Sólido amarillo	147-149	66.2
<u>7</u>	C ₂₂ H ₂₀ N ₂	312.40	Sólido amarillo	135-137	96
<u>8</u>	C ₂₃ H ₂₂ N ₂	326.43	Sólido amarillo	151-152	30.7
<u>9</u>	C ₂₃ H ₂₂ N ₂	326.43	Sólido amarillo	122-123	30.6
<u>10</u>	C ₂₃ H ₂₂ N ₂	326.43	Sólido amarillo	205-206	70.4
<u>11</u>	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O	328.40	Sólido amarillo	153-155	81
<u>12</u>	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O	328.40	Sólido amarillo	140-142	84
<u>13</u>	C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O	328.40	Sólido café	195-197	94
<u>14</u>	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂	332.82	Sólido amarillo	169-171	71.7
<u>15</u>	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂	332.82	Sólido amarillo	220-222	74.1
<u>16</u>	C ₂₁ H ₁₇ ClN ₂	332.82	Sólido amarillo	234-236	100

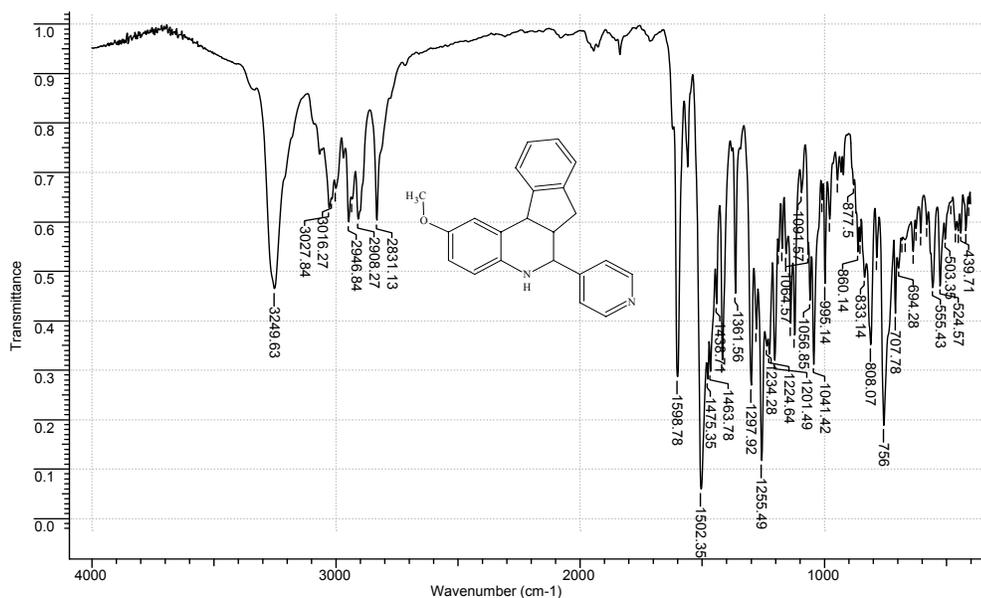
El análisis estructural de estos compuestos se realizó mediante la interpretación de los espectros de IR, CG-EM, RMN-¹H, RMN-¹³C, DEPT 135, H,H-COSY, HMQC y HMBC. Los espectros de IR presentan tres señales características, la primera de ellas corresponde a la vibración de tensión del enlace nitrógeno-hidrógeno (N-H) y se encuentra en la región de 3399 cm⁻¹ a 3228 cm⁻¹, la segunda señal pertenece a la vibración de flexión del mismo grupo y se encuentra ubicada entre 1615 cm⁻¹ y 1575 cm⁻¹. Por último, la vibración de tensión del enlace C-N se puede ubicar entre 1254 cm⁻¹ y 1300 cm⁻¹. Las principales señales en los espectros de IR de los compuestos (2-16) se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 2. Principales señales observadas en los espectros de IR de las tetrahidroindenoquinolinas (2-16).

Compuesto	Bandas de absorción, cm ⁻¹			
	Vibración T. N-H	Vibración T. C-H Ar.	Vibración F. N-H	Vibración T. C-N
<u>2</u>	3399	3018	1590	1284
<u>3</u>	3236	3016	1600	1282
<u>4</u>	3253	3020	1600	1281
<u>5</u>	3290	3057	1589	1285
<u>6</u>	3350	3019	1575	1284
<u>7</u>	3239	3020	1599	1284
<u>8</u>	3281	3020	1589	1281
<u>9</u>	3369	3020	1515	1282
<u>10</u>	3243	3036	1601	1281
<u>11</u>	3295	3052	1578	1278
<u>12</u>	3253	3021	1576	1254
<u>13</u>	3249	3027	1598	1255
<u>14</u>	3371	2903	1588	1279
<u>15</u>	3228	3004	1607	1300
<u>16</u>	3288	2954	1599	1282

Como ejemplo, se puede ver que el espectro de **IR** del compuesto (**13**) (figura 16) muestra una banda de mediana intensidad en 3249 cm^{-1} , que se genera por la vibración de tensión del enlace **N-H**; en 1599 cm^{-1} se aprecia otra banda intensa ocasionada por la vibración de flexión del mismo grupo y en 1255 cm^{-1} se encuentra la señal de la vibración de tensión del enlace **C-N**.

Figura 16. Espectro de IR de la 2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**13**).

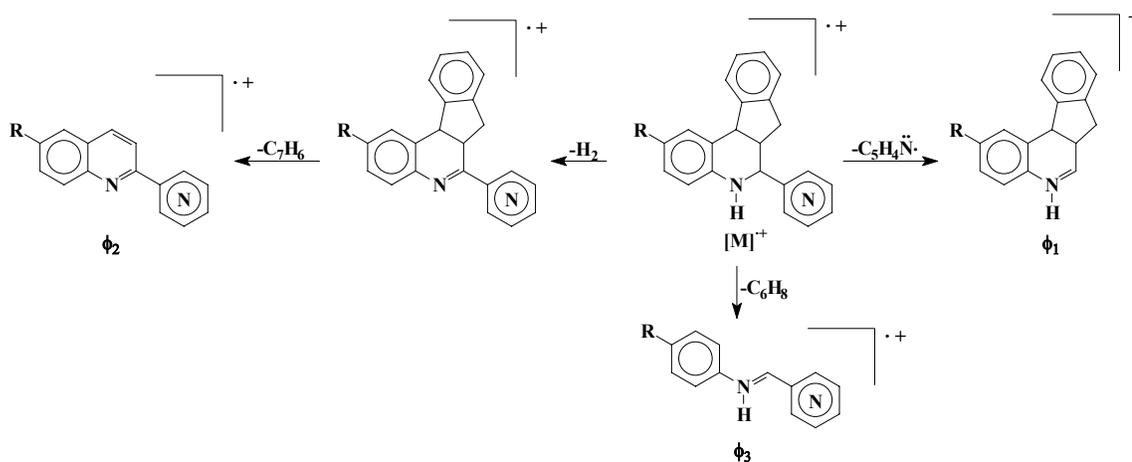


En los espectros de masas (**CG-EM**) de las tetrahidroindenoquinolinas se registran los picos de los iones moleculares, lo que confirma las fórmulas condensadas de las estructuras esperadas (tabla 3). En el caso de los compuestos **3**, **4**, **6**, **7**, **9-13**, **15** y **16**, el pico con mayor intensidad corresponde al ión molecular, mientras que para los compuestos **2** y **14**, el pico base se genera por la pérdida de 92 y 239 unidades, respectivamente. Como era de esperarse el rompimiento **RDA** también tiene lugar en la fragmentación de estos iones moleculares y genera el pico base en el caso de los compuestos **5** y **8**. Las principales rutas de fragmentación de los iones moleculares se caracterizan por la pérdida de 78, 92 y 116 unidades, lo que da origen a la formación de los respectivos iones $[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_4\text{N}]^+$, $[\text{M}-\text{C}_7\text{H}_8]^+$ y $[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_8]^+$ (esquema 45).

Tabla 3. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las tetrahidroindenoquinolinas (**2-16**).

Compuesto	M ⁺	φ ₁	φ ₂	φ ₃
2	298, (62)	220, (39)	206, (100)	182, (91)
3	298, (100)	220, (23)	206, (80)	182, (2)
4	298, (100)	220, (47)	206, (71)	182, (2)
5	312, (83)	234 (46)	220, (98)	196, (100)
6	312, (100)	234 (23)	220, (61)	196, (2)
7	312, (100)	234 (38)	220, (49)	196, (3)
8	326, (72)	248, (33)	234, (82)	210, (100)
9	326, (100)	248, (17)	234, (48)	210, (1)
10	326, (100)	248, (26)	234, (31)	210, (1)
11	328, (100)	250, (36)	236, (59)	212, (57)
12	328, (100)	250, (15)	236, (36)	---
13	328, (100)	250, (26)	236, (23)	212, (1)
14	332, (54)	254, (21)	240, (59)	216, (84)
15	332, (100)	254, (21)	240, (45)	216, (8)
16	332, (100)	254, (33)	240, (40)	216, (8)

Esquema 45. Posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares en los espectros de masas de las tetrahidroindenoquinolinas (**2-16**).



En los espectros de RMN-¹H de estos compuestos encontramos que los protones del anillo de benceno sustituido (**H-1-H-4**) resuenan en la región de 7.54-6.57 ppm, los protones aromáticos del fragmento del indeno (**H-8-H-11**) resuenan entre 7.64-6.73 ppm y los protones piridínicos se observan entre 8.72-6.61 ppm (tabla 4). A campo más alto encontramos las señales de los protones **H-6** (4.84-4.61 ppm), **H-11b** (4.63-4.48 ppm), **H-7b** (3.35-2.90 ppm), **H-6a** (3.52-2.85 ppm) y **H-7a** (2.43-2.15 ppm) (tabla 5).

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones aromáticos en los espectros de RMN- ^1H de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16).

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-8	H-9	H-10	H-11	H- α Py	H- α' Py	H- β Py	H- β' Py	H- γ Py
<u>2</u>	7.44-6.61, m								8.62, d ($J=4.0$)	---	7.44-6.61, m	7.48, d ($J=7.8$)	7.72, t ($J=7.8$)
<u>3</u>	7.39, m	6.77, dt, ($J=6.5, 1.0$)	7.00, t, ($J=8.0$)	6.63, dd, ($J=8.0, 1.0$)	7.05, d, ($J=7.0$)	7.11, dt, ($J=7.0, 1.0$)	7.15, t, ($J=7.0$)	7.54, d, ($J=7.0$)	8.63, d, ($J=4.0$)	8.63, s	7.41-7.37, m	---	7.41-7.37, m
<u>4</u>	7.53, d, ($J=7.0$)	7.09-7.02, m			7.05-6.98, m		6.75, dt, ($J=8.0, 1.0$)	7.37, d, ($J=8.0$)	8.62, dd, ($J=5.0, 2.0$)		7.41, d, ($J=6.0$)		---
<u>5</u>	7.20, s	---	6.81, dd, ($J=8.0, 2.0$)	6.62, d ($J=8.0$)	7.05, d, ($J=8.0$)	7.11, dt, ($J=7.0, 1.0$)	7.18, t, ($J=7.0$)	7.57, d, ($J=7.0$)	8.63, ddd, ($J=5.0, 1.0, 1.0$)	---	7.23, ddd, ($J=7.5, 5.0, 1.0$)	7.51, d, ($J=7.09$)	7.74, dt, ($J=7.5, 2.0$)
<u>6</u>	7.21, m	---	6.85, d, ($J=8.0$)	6.57, d, ($J=8.0$)	7.09, d, ($J=7.0$)	7.14, t, ($J=7.0$)	7.21, m	7.59, d, ($J=8.0$)	8.59, d, ($J=4.8$)	8.73, s	7.33, dd, ($J=8.0, 5.0$)	---	7.81, d, ($J=8.0$)
<u>7</u>	7.19, s	---	6.83, d, ($J=8.0$)	6.57, d, ($J=8.0$)	7.06, d, ($J=7.0$)	7.12, t, ($J=8.0$)	7.19, t, ($J=7.0$)	7.56, d, ($J=7.0$)	8.62, dd, ($J=5.0, 1.0$)		7.41, d, ($J=6.0$)		---
<u>8</u>	7.24, s	---	6.87, dd, ($J=9.0, 1.0$)	6.65, d ($J=9.0$)	7.06, d ($J=7.0$)	7.12, dt, ($J=7.0, 1.0$)	7.19, t, ($J=7.0$)	7.58, d, ($J=7.0$)	8.65, g, ($J=6.0$)	---	7.24, t, ($J=6.0$)	7.52, d, ($J=8.0$)	7.74, dt, ($J=8.0, 2.0$)
<u>9</u>	7.26-7.17, m	---	6.86, d, ($J=8.0$)	6.85, d, ($J=8.0$)	7.07, d, ($J=7.0$)	7.12, t, ($J=7.0$)	7.26-7.17, m	7.57, d, ($J=8.0$)	7.58, d, ($J=4.0$)	8.74, s	7.33, dd ($J=7.0, 6.0$)	---	7.84, d, ($J=8.0$)

Tabla 4. Continuación.

Comp.	H-1	H-2	H-3	H-4	H-8	H-9	H-10	H-11	H- α Py	H- α' Py	H- β Py	H- β' Py	H- γ Py
10	7.21, s		6.86, dd (J=8.0, 2.0)	6.58, d (J=8.0)	7.06, d (J=8.0)	7.12, dt (J=8.0, 1.0)	7.14, t (J=8.0)	7.56, d (J=7.0)	8.63, dd (J=4.0, 1.0)		7.42, d (J=6.0)		---
11	6.97, d (J=2.0)		6.62, dd (J=8.5, 2.0)	6.63, d (J=8.0)	7.05, d (7.0)	7.10, d (J=7.0)	7.16, t (J=7.0)	7.54, d (J=7.0)	8.62, d (J=5.0)	---	7.22, ddd, (J=7.7, 5.0, 1.0)	7.50, d (J=8.0)	7.72, dt, (J=8.0, 2.0)
12	6.94, d (J=2.5)		6.60, dd (J=9.0, 3.0)	6.56, d (J=9.0)	7.05, d (J=6.5)	7.10, t (J=6.0)	7.14, t (J=7.5)	7.51, d (J=7.0)	8.56, dd (J=5.0, 2.0)	8.72, d (J=1.5)	7.31, dd (J=8.0, 5.0)	---	7.83, dd, (J=8.0, 2.0)
13	6.95, d (J=3.0)		6.62, dd (J=9.0, 2.0)	6.58, d (J=9.0)	7.06, d (J=7.0)	7.11, dt (J=8.0, 1.0)	7.16, t (J=7.0)	7.53, d (J=7.0)	8.61, dd (J=4.5, 1.0)		7.40, d (6.0)		---
14	7.28, d (J=2.0)		6.92, dd (J=8.7, 2.9)	6.78, d (J=6.8)	7.03, d (J=7.8)	7.08, t (J=7.8)	7.14, t (J=7.8)	7.61, d (J=7.0)	8.58, d (J=5.0)	---	7.33, dd (J=7.0, 4.0)	7.58, d (J=8.0)	7.72, dt, (J=8.0, 2.0)
15	7.28, d (J=2.0)		6.93, dd (J=8.5, 2.5)	6.74, d (J=9.0)	7.05, d (J=7.0)	7.09, t (J=7.0)	7.15, t (J=8.0)	7.63, d (J=8.0)	8.53, dd (J=4.0, 1.0)	8.71, d (J=1.0)	7.42, dd (J=7.0, 4.5)	---	7.88, d (J=8.0)
16	7.27, d (J=2.0)		6.93, dd (J=8.7, 2.0)	6.75, d (J=8.7)	7.05, d (J=7.8)	7.10, t (J=7.8)	7.15, t (J=6.8)	7.61, d (J=6.8)	8.58, d (J=5.8)		7.50, d (J=4.8)		---

Tabla 5. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones alifáticos en los espectros de RMN- ^1H de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (2-16).

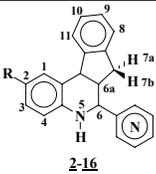
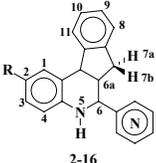
 <u>2-16</u>									
Comp.	H-6	H-6a	H-7a	H-7b	H-11b	CH ₃ O	CH ₃	CH ₂	N-H
<u>2</u>	4.82, d, ($J=3.2$)	2.95, m	2.39, dd, ($J=15.1, 7.8$)	3.19, dd, (15.1, 10.5)	4.58, d, ($J=7.8$)	---	---	---	*
<u>3</u>	4.69, d, ($J=4.0$)	3.31, m	2.32, dd, ($J=15.0, 8.0$)	3.24, dd, (15.0, 11.0)	4.57, d, ($J=8.0$)	---	---	---	3.94, s
<u>4</u>	4.70, d, ($J=3.0$)	3.14, m	2.31, dd, ($J=16.0, 6.0$)	3.23, dd, (15.0, 11.0)	4.56, d, ($J=7.0$)	---	---	---	3.95, s
<u>5</u>	4.81, d, ($J=3.2$)	3.47, m	2.36, dd, ($J=15.0, 8.0$)	3.20, dd, (15.2, 10.8)	4.59, d, ($J=8.0$)	---	2.24, s	---	*
<u>6</u>	4.68, s	3.08, m	2.38, dd, ($J=15.6, 7.8$)	3.33, dd, (15.6, 10.7)	4.54, d, ($J=8.0$)	---	2.26, s	---	3.86, s
<u>7</u>	4.66, d, ($J=2.0$)	3.07, m	2.30, dd, ($J=15.0, 8.0$)	3.26, dd, (15.0, 11.0)	4.54, d, ($J=8.0$)	---	2.43, s	---	3.86
<u>8</u>	4.83, d, ($J=3.0$)	3.48, m	2.38, dd, ($J=16.0, 8.0$)	3.22, dd, (15.5, 11.0)	4.62, d, ($J=8.0$)	---	1.22, t, ($J=8.0$)	2.56, q, ($J=7.0$)	4.49, s
<u>9</u>	4.74, s	3.12, m	2.39, dd, ($J=16.0, 8.0$)	3.33, dd, (14.5, 11.0)	4.56, d, ($J=7.0$)	---	1.20, t, ($J=7.0$)	2.54, q, ($J=7.0$)	3.82, s
<u>10</u>	4.68, d, ($J=3.0$)	3.14, m	2.32, dd, ($J=16.0, 8.0$)	3.27, dd, (15.0, 11.0)	4.56, d, ($J=7.0$)	---	1.20, t, ($J=7.6$)	2.54, q, ($J=8.0$)	3.82, s

Tabla 5. Continuación.

 2-16									
Comp.	H-6	H-6a	H-7a	H-7b	H-11b	CH ₃ O	CH ₃	CH ₂	N-H
11	4.77, d, (J=3.0)	3.43, m	2.35, dd, (J=16.0, 8.0)	3.19, dd, (16.0, 11.0)	4.57, d, (J=8.0)	3.74, s	---	---	*
12	4.68, d, (J=3.0)	3.10, m	2.38, dd, (J=16.0, 8.0)	3.31, dd, (15.0, 11.0)	4.52, d, (J=8.0)	3.72, s	---	---	4.08, s
13	4.61, d, (J=3.0)	3.11, m	2.31, dd, (J=15.0, 8.0)	3.25, dd, (15.0, 11.0)	4.53, d, (J=7.0)	3.73, s	---	---	*
14	4.67, d, (J=3.9)	3.35, m	2.18, dd, (J=15.6, 7.8)	2.93, dd, (15.6, 10.7)	4.52, d, (J=7.8)	---	---	---	*
15	4.69, s	3.06, m	2.22, dd, (J=13.0, 5.0)	3.06, m	4.49, d, (J=7.0)	---	---	---	*
16	4.66, d, (J=2.9)	3.14, m	2.19, dd, (J=15.6, 7.8)	2.98, dd, (15.6, 11.7)	4.51, d, (J=7.8)	---	---	---	*

* La señal correspondiente a estos protones no se observa en los espectros.

En el espectro de **RMN-¹H** del compuesto (**13**) (figura 17) se aprecia que en campos bajos se encuentra un doblete en 6.95 ppm perteneciente al protón **H-1**, esta señal tiene una constante de acoplamiento meta igual a $^4J_{1,3}=3.0$ Hz; a campos un poco más altos se observan un doblete y un doblete centrados en 6.62 y 6.58 ppm que se asignaron a los protones **H-3** ($^3J_{3,4}=9.0$ Hz, y $^4J_{3,1}=2.0$ Hz) y **H-4** ($^3J_{4,3}=9.0$ Hz), respectivamente. A campos un poco más bajos se encuentra un doblete generado por el protón **H-8** (7.06 ppm, $^3J_{8,9}=7.0$ Hz), un doblete de tripletes asignado al protón **H-9** (7.11 ppm, $^3J_{9,8}=8.0$ Hz, $^4J_{9,11}=1.0$ Hz), un triplete del protón **H-10** (7.16 ppm, $^3J_{10,9}=7.0$ Hz) y un doblete perteneciente al protón **H-11** (7.53 ppm, $^3J_{11,10}=7.0$ Hz). Los protones **H- α** y **H- α'** de la piridina resuenan en 8.61 ppm como un doblete ($^3J_{\alpha,\beta}=4.5$ Hz, $^5J_{\alpha,\beta}=1.0$ Hz) y los protones **H- β** y **H- β'** se encuentran en 7.40 ppm (doblete, $^3J_{\beta,\alpha}=6.0$ Hz). A campos altos se presentan las señales generadas por los protones alifáticos. Así, el protón **H-6** muestra un doblete, con constante de acoplamiento igual a $^3J_{6,6a}=3.0$ Hz, ubicado en 4.61 ppm; el protón **H-11b** se observa como un doblete centrado en 4.53 ppm ($^3J_{11b,6a}=7.0$ Hz); la señal generada por los protones ubicados en la posición **C-7** son dos dobles dobletes, el primero de ellos se asignó al protón **H-7b** y se encuentra en 3.25 ppm ($^2J_{7b,7a}=15.0$ Hz, $^3J_{7b,6a}=11.0$ Hz), el segundo de ellos se asignó al protón **H-7a** y se encuentra centrado en 2.31 ppm ($^2J_{7a,7b}=15.0$ Hz, $^3J_{7a,6a}=8.0$ Hz). Finalmente, la señal originada por **H-6a** es un multiplete ubicado en 3.11 ppm y la señal del grupo **CH₃O** es un singulete observado en 3.73 ppm.

Los espectros de **RMN-¹³C** de estos compuestos (tabla 6 y 7), especialmente los de **DEPT-135**, muestran la presencia de 5 carbonos aromáticos cuaternarios (6, en el caso de las tetrahidroindenoquinolinas sustituidas), 11 carbonos aromáticos, un carbono metilénico y 3 carbonos metínicos.

Figura 17. Espectro de RMN-¹H de la 2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**13**).

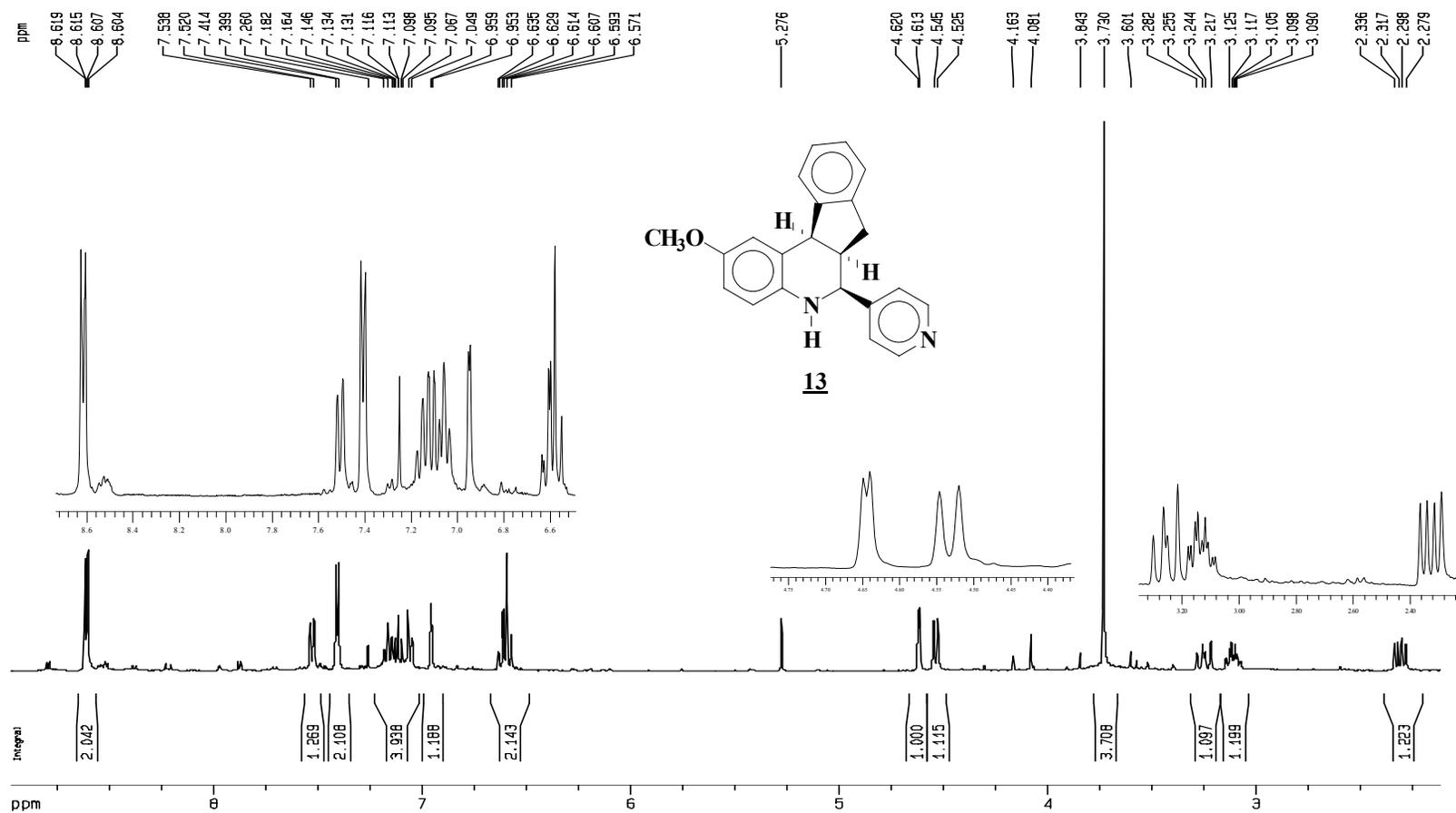
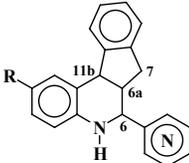


Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos alifáticos en los espectros de RMN- ^{13}C de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (3-16).

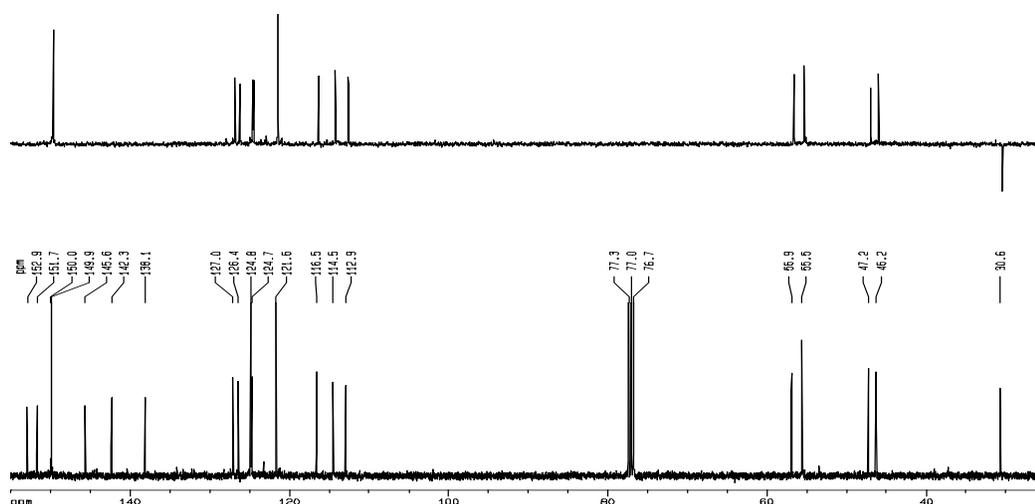


3-16

N°	C-6	C-6a	C-7	C-11b	CH ₃	CH ₂	CH ₃ O
<u>3</u>	56.6	47.9	30.8	45.9	---	---	---
<u>4</u>	56.5	47.3	30.8	45.9	---	---	---
<u>5</u>	57.9	46.1	30.9	46.1	20.6	---	---
<u>6</u>	55.3	47.7	30.6	45.8	20.5	---	---
<u>7</u>	56.7	47.4	30.7	45.9	20.7	---	---
<u>8</u>	58.0	46.1	30.9	46.1	15.7	28.1	---
<u>9</u>	55.6	47.9	30.8	46.0	15.7	28.1	---
<u>10</u>	56.8	47.5	30.8	46.1	15.7	28.1	---
<u>11</u>	58.1	46.4	30.8	45.9	---	---	55.5
<u>12</u>	55.8	47.7	30.7	46.3	---	---	55.6
<u>13</u>	55.9	47.2	30.6	46.2	---	---	55.5
<u>14</u>	54.0	46.7	30.5	45.1	---	---	---
<u>15</u>	54.0	46.7	30.5	45.1	---	---	---
<u>16</u>	54.9	45.9	30.4	44.9	---	---	---

Para el caso del compuesto **(13)** (figura 18), los carbonos cuaternarios **C-2**, **C-4a**, **C-7a**, **C-11a**, **C-11c**, y **C- γ Py** se encuentran en 152.9, 138.1, 142.3, 145.6, 124.8 y 151.7 ppm respectivamente; los demás carbonos aromáticos se observan entre 150.0 y 112.9 ppm. Los carbonos ubicados en las posiciones **C-6**, **C-6a**, **C-11b**, y **C-7** se encuentran en 55.9, 47.2, 46.2 y 30.6 ppm, respectivamente.

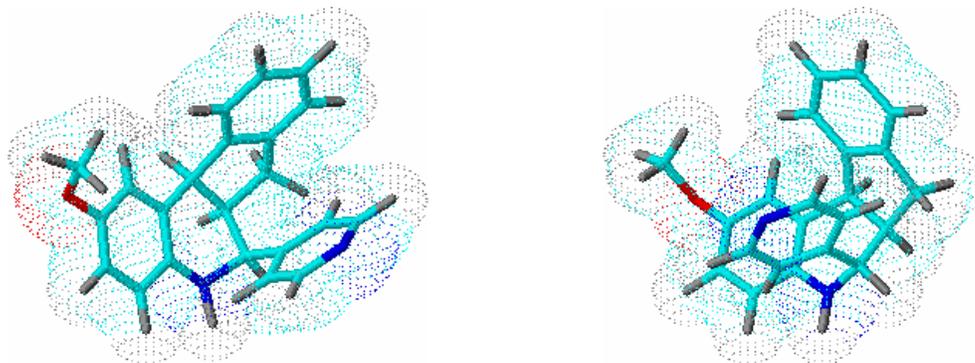
Figura 18. Espectro de RMN-¹³C y DEPT-135 de la 2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**13**).



La estereoquímica de estas tetrahidroindenoquinolinas anteriormente sintetizadas se determinó en base a las constantes de acoplamiento de los protones **H-6**, **H-11b**, **H-7a** y **H-7b** y utilizando los espectros de **HMBC**. En los espectros de **HMBC**, no se observa ninguna correlación entre los protones del grupo metileno y el carbono **C-1**, lo que demuestra la gran regioselectividad de la cicloadición. El valor de la constante de acoplamiento observada en los espectros de **RMN-¹H** de los protones **H-11b** y **H-6a** oscila entre 7.0 y 8.0 Hz, lo que nos indica la cicloadición se llevó a cabo de forma *cis*, esto quiere decir, que los anteriores núcleos se encuentran en un mismo plano de la molécula. Por otra parte, el valor de la constante de acoplamiento observado entre **H-6** y **H-6a** ($^3J_{6,6a} \approx 3.0$ Hz) corresponde con un acoplamiento **H_{ec}-H_{ax}**, ya que la

molécula adopta un forma de semisilla. El valor de esta constante de acoplamiento permite afirmar que el protón **H-6** se encuentra en disposición ecuatorial y que el protón **H-6a** tiene una disposición axial, definiendo entonces que la cicloadición transcurrió en forma *endo*. Otra valiosa información la proporcionan las señales de los protones **H-7**. Estos protones generan dos grupos de señales (dos dobles dobletes), ya que son diastereotópicos y su entorno magnético es diferente; el protón designado como **H-7b** se encuentra a campos más bajos debido al efecto anisotrópico generado por la cercanía del anillo de la piridina, mientras que el protón **H-7a** no sufre este efecto. Esto también nos indica que el anillo de 5 miembros no es totalmente plano y que el grupo metilénico presenta un torcimiento causado por la piridina. La stereoquímica propuesta para estas moléculas se ve reflejada en la siguiente figura, donde se ha hecho una representación tridimensional para el compuesto (**13**).

Figura 19. Estructura de la 2-metoxi-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**13**).

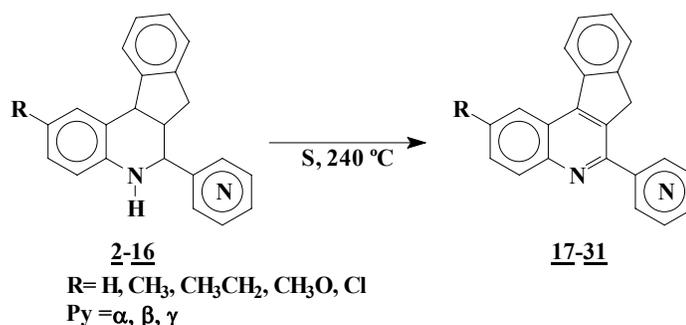


4.3 Obtención de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (**17-31**).

Una vez sintetizadas y caracterizadas las tetrahidroindenoquinolinas, nuestro siguiente paso consistió en realizar su oxidación (aromatización) con el fin de obtener las indenoquinolinas (**17-31**). Esta reacción se estudió bajo diferentes condiciones y utilizando para ello tres agentes oxidantes. Inicialmente, la reacción se llevó a cabo

con la tetrahydroquinolina (**4**) y empleando **DDQ** en benceno anhidro, pero se obtuvo una mezcla compleja de productos, sin obtener la quinolina deseada. Al obtener estos resultados, decidimos utilizar **PCC** como agente oxidante, pero como en el caso anterior la oxidación no se llevó a cabo. Finalmente, encontramos que al calentar este compuesto ($T \approx 240\text{ }^\circ\text{C}$) en presencia de azufre (relación 1:2.5 THQ:S) obteníamos la quinolina deseada con un rendimiento del 88% después de purificar por cromatografía en columna. Al aplicar esta metodología, se obtuvieron entonces las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (**17-31**) (esquema 46).

Esquema 46. Síntesis de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (**17-31**).



Estos compuestos se purificaron por cromatografía de columna, usando óxido de aluminio como soporte sólido y como eluente el sistema heptano:acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad. Algunas características fisicoquímicas de estos compuestos se muestran a continuación.

Tabla 8. Principales características fisicoquímicas de las indenoquinolinas (**17-31**).

Compuesto	Fórmula molecular	Peso molecular	Aspecto	P.f (°C)	Rendimiento %
17	C ₂₁ H ₁₄ N ₂	294.34	Sólido amarillo	175-177	68.0
18	C ₂₁ H ₁₄ N ₂	294.34	Sólido amarillo	185-187	97.0
19	C ₂₁ H ₁₄ N ₂	294.34	Sólido amarillo	222-224	88.0
20	C ₂₂ H ₁₆ N ₂	308.37	Sólido amarillo	189-191	86.0
21	C ₂₂ H ₁₆ N ₂	308.37	Sólido amarillo	203-205	91.0
22	C ₂₂ H ₁₆ N ₂	308.37	Sólido amarillo	218-220	86.0
23	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	322.40	Sólido amarillo	132-133	87.0
24	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	322.40	Sólido amarillo	165-167	81.0
25	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	322.40	Sólido amarillo	162-164	82.0
26	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O	324.37	Sólido amarillo	167-169	76.0
27	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O	324.37	Sólido amarillo	180-182	96.0
28	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O	324.37	Sólido amarillo	193-195	76.0
29	C ₂₁ H ₁₃ ClN ₂ O	328.79	Sólido amarillo	238-239	87.0
30	C ₂₁ H ₁₃ ClN ₂ O	328.79	Sólido blanco	258-259	84.0
31	C ₂₁ H ₁₃ ClN ₂ O	328.79	Sólido amarillo	268-270	94.0

El análisis estructural de estos compuestos se realizó con ayuda de **IR**, **CG-EM**, **RMN-¹H**, **RMN-¹³C**, **H,H-COSY**, **HMQC** y **HMBC**.

En los espectros de infrarrojo se puede apreciar la ausencia de la banda de vibración de tensión del grupo **N-H** en la región de 3200 cm^{-1} , esto nos da un primer indicio de que la aromatización sí transcurrió. También se pueden observar 5 bandas de absorción características para este tipo de compuestos (tabla 9). En el espectro de **IR** de la indenoquinolina (**20**) (figura 20), las bandas correspondientes a la vibración de tensión del enlace **C-H** aromático y **CH₂** aparecen en 3045 cm^{-1} y 2915 cm^{-1} respectivamente, las vibraciones de tensión de los enlaces **C=N** y **C=C** se observan en 1586 cm^{-1} y 1554 cm^{-1} , respectivamente. Por último, en 742 cm^{-1} se aprecia la banda de vibración de flexión del enlace **C-H** aromático.

Tabla 9. Principales bandas de absorción (cm^{-1}) en los espectros de IR de las indenoquinolinas (17-31).

Compuesto	V. T. C-H Ar.	V. T. CH₂	V. T. C=N	V. T. C=C	V. F. fuera del plano C-H Ar.
17	3058	2930	1586	1556	763
18	3031	2925	1598	1560	760
19	3060	2912	1597	1560	760
20	3045	2915	1587	1554	742
21	3050	2900	1575	1557	753
22	3024	2918	1596	1557	758
23	3045	2957	1586	1555	765
24	3053	2962	1574	1556	767
25	3022	2965	1593	1555	758
26	3095	2962	1622	1557	747
27	3080	2960	1623	1557	751
28	3023	2899	1622	1557	757
29	3046	3005	1586	1550	755
30	3052	2905	1586	1492	752
31	3046	3005	1597	1559	755

Los espectros de masas de estos compuestos registran los picos de máxima intensidad (100%) de los iones moleculares, lo que corrobora las fórmulas condensadas de las estructuras esperadas; adicionalmente, estos espectros se caracterizan por presentar los demás picos con poca intensidad, como se observa en el espectro del compuesto (**20**) (figura 21).

Figura 20. Espectro de IR de la 2-metil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (20).

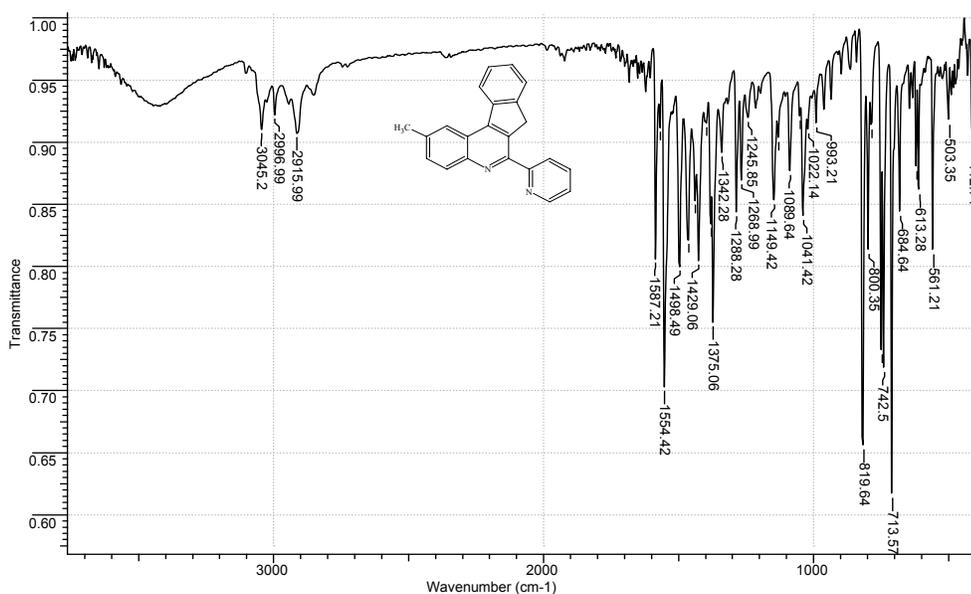
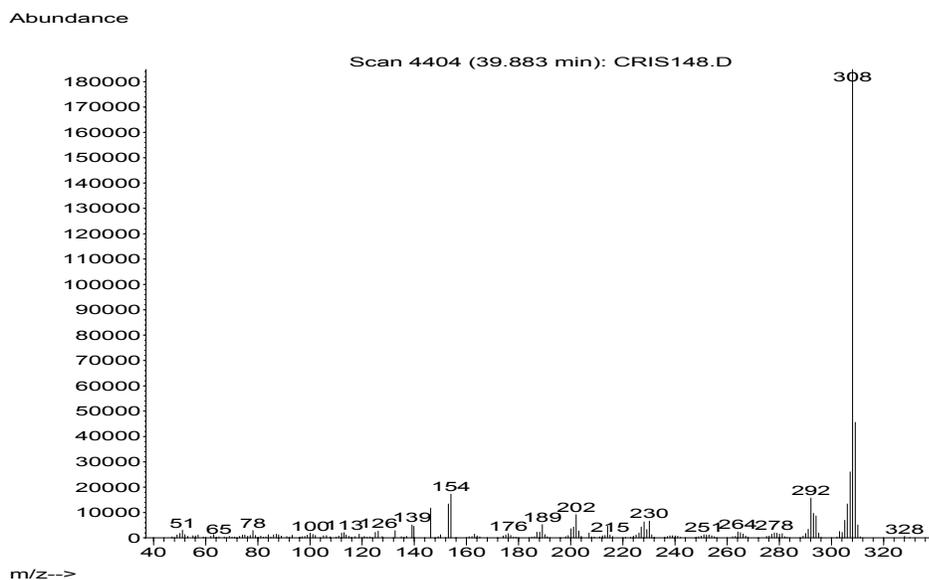


Figura 21. Espectro de masas de la 2-metil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (20).



En los espectros de **RMN-¹H** se puede observar la presencia de los protones aromáticos en la región comprendida entre 9.21 y 7.10 ppm (tabla 10). Aunque se

tienen algunos espectros bidimensionales (**H,H-COSY**, **HMQC**, y **HMBC**) no fue posible hacer las asignaciones para estos núcleos debido a la complejidad que presentan las correlaciones en el espectro de **H,H-COSY**.

Tabla 10. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN-¹H de las indenoquinolinas (17-22, 26-30).

Nº	H- α Py	H- α' Py	H-1	H-2-H-11	H-7	CH ₃	CH ₃ O
<u>17</u>	8.79, d, (J=4.0)	---	8.74-7.10		4.58, s	---	---
<u>18</u>	8.80, d, (J=6.0)	9.02, d, (J=2.0)	8.73-7.45		4.14, s	---	---
<u>19</u>	8.79-8.19				4.29, s	---	---
<u>20</u>	8.78, dd, (J=4.0, 1.0)	---	8.53, s	8.54-7.34	4.56, s	2.66, s	---
<u>21</u>	8.69, d, (J=4.0)	9.16, s	8.41, s	8.41-7.42	4.07, s	2.63, s	---
<u>22</u>	8.77, d, (J=6.0)		8.53-7.43		4.09, s	2.64, s	---
<u>26</u>	8.81, ddd, (J=4.5, 2.0, 1.0)	---	8.56-7.49		4.50, s	---	4.08, s
<u>27</u>	8.70, d, (J=5.0)	9.17, d, (J=2.0)	7.85, d, (J=3.0)	8.22-7.39	4.07, s	---	4.03, s
<u>28</u>	8.76, d, (J=6.0)		8.59-7.37		4.01, s	---	4.01, s
<u>29</u>	8.85-7.55				4.65, s	---	---
<u>30</u>	8.74, d, (J=4.0)	9.21, s	8.67, d, (J=2.0)	8.39-7.47	4.16, s	---	---

En el espectro de protones de la 2-metil-6-(α -piridil)-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**20**) (figura 23) se puede apreciar un doble doblete en 8.76 ppm perteneciente al protón **H- α Py** ($^3J_{H-\alpha Py, H-\beta Py}=4.0$ Hz, $^4J_{H-\alpha Py, H-\gamma Py}=1.0$ Hz) y un singulete originado por **H-1** en 8.53 ppm; los demás protones aromáticos se encuentran entre 8.54-7.34 ppm. A campos altos se observan dos singuletes pertenecientes a los protones **H-7** (4.56 ppm) y **CH₃** (2.66 ppm).

Los espectros de RMN-¹³C y DEPT-135 (figura 22) de estas quinolinas muestran la presencia de 20 carbonos aromáticos junto con un carbono metilénico perteneciente al carbono **C-7** en la región de 39.0-36.9 ppm (tabla 11).

Figura 22. Espectros de RMN-¹H y RMN-¹³C de la 2-metil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**20**).

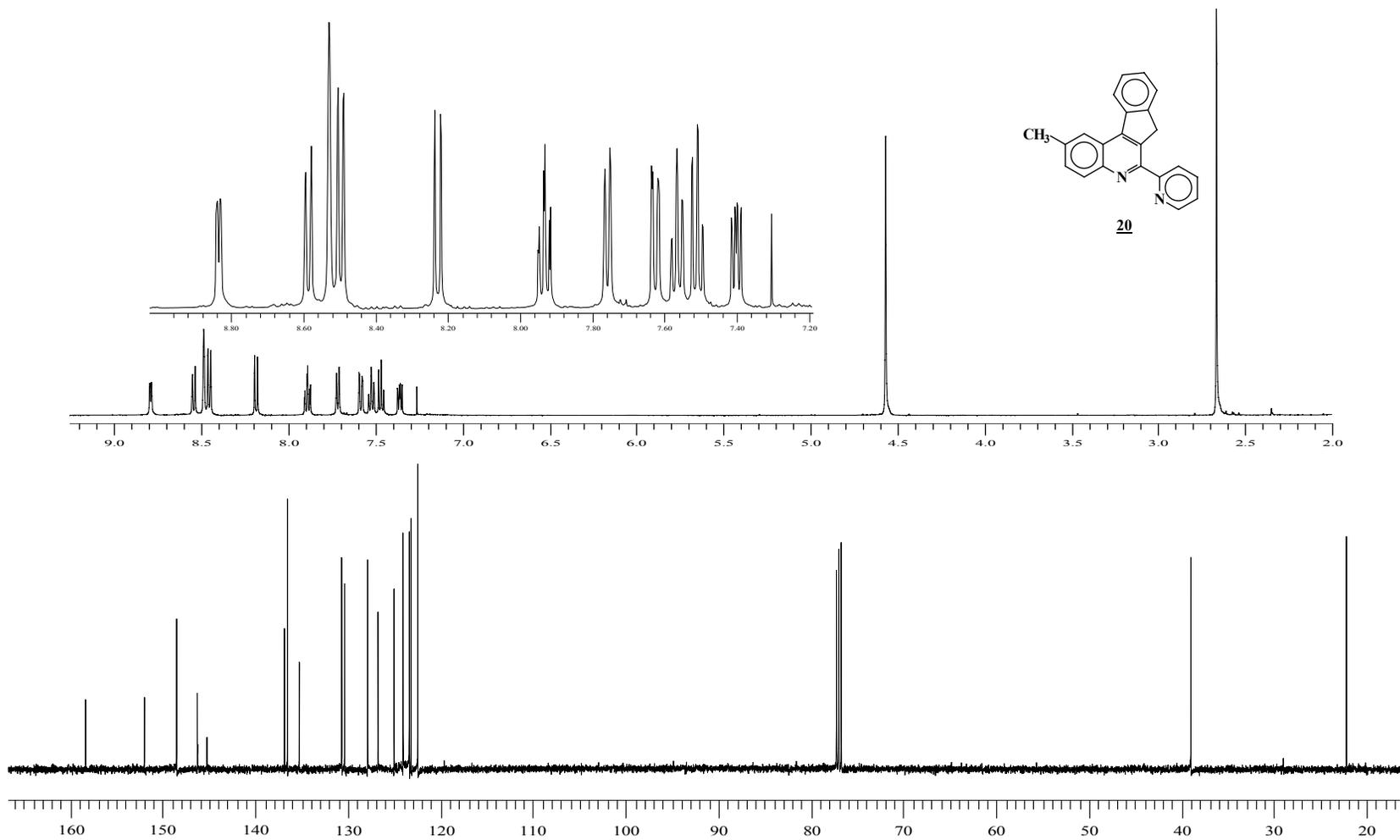


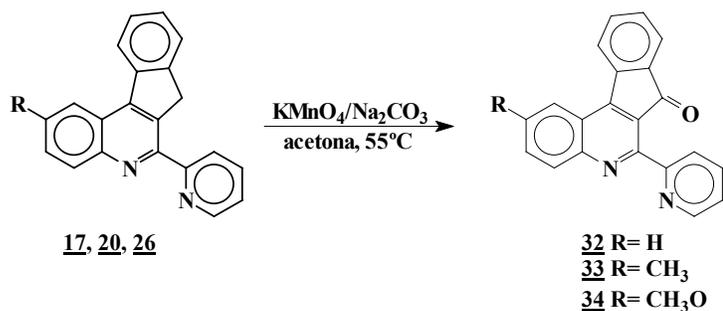
Tabla 11. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN- ^{13}C de las indenoquinolinas (17-22, 26-30).

Nº	C-aromáticos	C-7	CH ₃	CH ₃ O
<u>17</u>	158.1-122.1	39.0	---	---
<u>18</u>	153.1-123.3	37.3	---	---
<u>19</u>	152.6-123.3	36.9	---	---
<u>20</u>	158.3-122.4	38.9	22.2	---
<u>21</u>	151.9-122.4	37.3	22.1	---
<u>22</u>	151.9-121.4	37.2	22.1	---
<u>26</u>	159.0-121.2	38.0	---	55.7
<u>27</u>	158.2-121.1	37.3	---	55.5
<u>28</u>	158.4-121.2	37.2	---	55.5
<u>29</u>	156.9-122.4	38.9	---	---
<u>30</u>	153.3-122.6	37.5	---	---

4.4 Obtención de las 7-oxo-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (32-34).

Una vez cumplido el tercer objetivo de nuestra investigación y de acuerdo con la ruta sintética diseñada, el siguiente paso consistió en llevar a cabo la transformación química de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (17-31). Inicialmente, estas indenoquinolinas se sometieron a oxidación con permanganato de potasio y carbonato de sodio en acetona para obtener las 7-oxo-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas, análogos estructurales del conocido compuesto antitumoral TAS-103, del cual se habló en la revisión bibliográfica. Bajo estas condiciones de reacción, solamente se logró oxidar el carbono metilénico de las quinolinas (17), (20) y (26). Al obtener estos resultados, decidimos incrementar la relación molar del agente oxidante, pero no se obtuvieron los compuestos deseados; posteriormente se cambiaron las condiciones de reacción y se utilizó el sistema de Na₂Cr₂O₇/H₂SO₄ sin obtener mejores resultados (esquema 47).

Esquema 47. Síntesis de las 7-oxo-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (**32-34**).



Estas oxo-quinolinas se caracterizaron por IR, CG-EM, RMN-¹H y RMN-¹³C. Los espectros de infrarrojo de estos compuestos se caracterizan por presentar una banda bastante intensa entre 1711 cm⁻¹ y 1715 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión del grupo carbonilo, lo que confirma que el grupo metilénico se oxidó (figura 23). Los espectros de masas registran los picos de máxima intensidad (100%) de los iones moleculares corroborando de esta forma las fórmulas condensadas de las estructuras esperadas. Al igual que los espectros de sus precursores (indenoquinolinas), estos espectros se caracterizan por presentar picos adicionales con poca intensidad, tal como se observa en el espectro del compuesto (**33**) (figura 24).

Figura 23. Espectro de IR de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**33**).

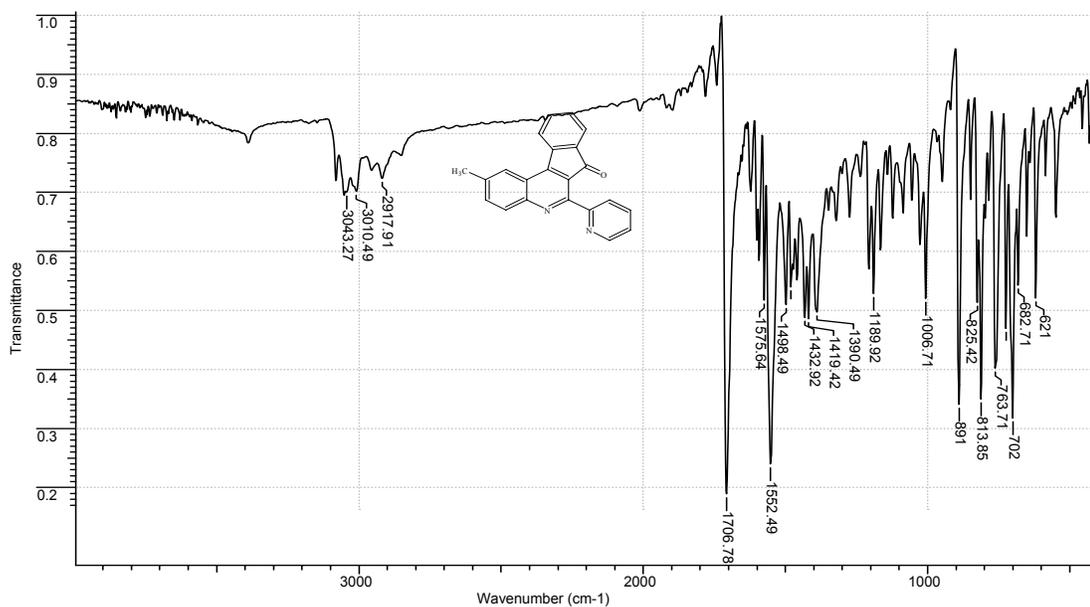
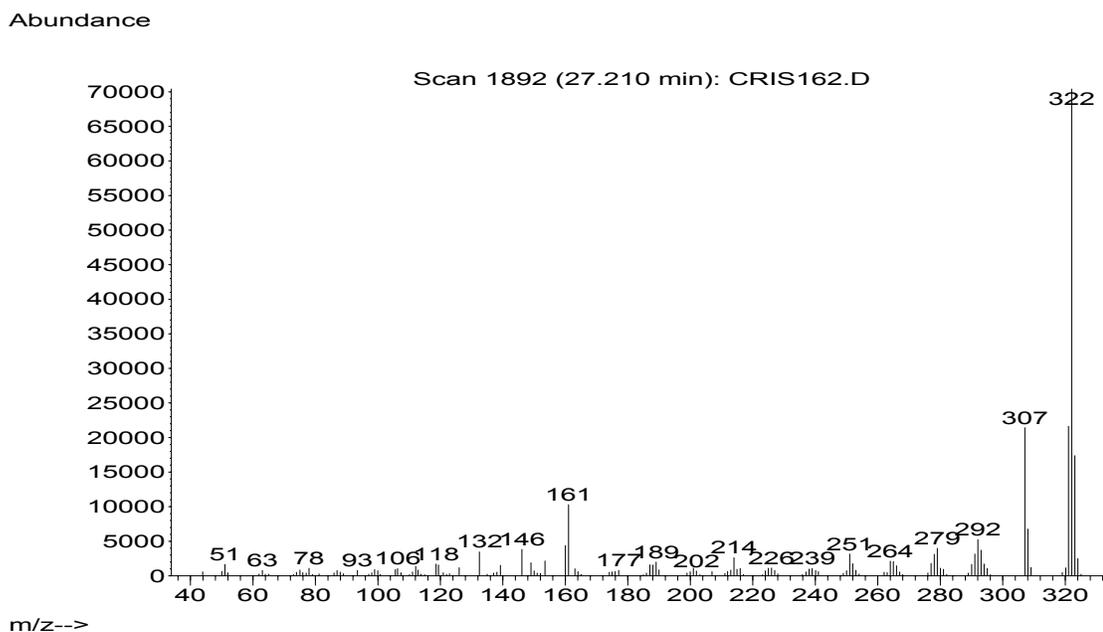


Figura 24. Espectro de masas de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**33**).



La mejor evidencia de que la oxidación de las indenoquinolinas (**17**), (**20**) y (**26**) transcurrió se consiguió con el análisis de las señales que aparecen en los espectros de RMN- ^1H y RMN- ^{13}C (tabla 12 y 13).

Tabla 12. Desplazamientos químicos (δ , ppm) y constantes de acoplamiento (J , Hz) de los protones en los espectros de RMN- ^1H de las 7-oxo-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (**32-34**).

N°	H- α Py	H-1	H-2	H-3	H-4	H-8-H-11	H-Py	CH ₃	CH ₃ O
32	8.83, ddd, (J=4.7, 1.7, 0.9)	8.50-7.42						---	---
33	8.83, ddd, (J=4.8, 1.7, 0.9)	8.26, s	---	8.15-7.41				2.62, s	---
34	8.83, d, (J=4.5)	7.67, s	---	7.50, dd, (J=9.2, 2.3)	8.14, d, (J=9.2)	8.04-7.42			4.04, s

Tabla 13. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN- ^{13}C de las 7-oxo-7H-indeno[2,1-c]quinolinas (32-34**).**

N°	C-aromáticos	C-aromáticos cuaternarios	C=O	CH ₃	CH ₃ O
32	149.7, 136.1, 134.4, 133.9, 132.4, 131.3, 131.0, 128.3, 124.6, 124.6, 123.7, 123.1	155.7, 155.0, 153.0, 151.6, 141.7, 133.3, 124.3, 123.3	191.6	---	---
33	149.4, 136.0, 134.4, 134.0, 131.0, 130.9, 124.6, 124.6, 123.6, 123.4, 123.1	155.8, 154.2, 152.1, 150.4, 141.9, 138.5, 134.8, 124.3, 123.4	191.8	22.1	---
34	149.4, 136.0, 134.4, 132.7, 130.8, 125.2, 124.7, 124.4, 124.1, 123.6, 102.2	159.1, 155.7, 152.7, 151.0, 148.1, 142.0, 133.9, 124.3, 123.3	191.9	---	55.7

En el espectro de RMN- ^1H del compuesto (**34**) (figura 25), por ejemplo, se observa claramente la ausencia del singulete originado por los protones que estaban ubicados en la posición **C-7** y a campos bajos se observan las señales correspondientes a 11 protones aromáticos. La señal de **H- α Py** se encuentra en 8.82 ppm (d, $^3J_{\text{H-}\alpha\text{Py},\text{H-}\beta\text{Py}} = 4.5$ Hz), **H- β Py** se observa en 7.43 ppm (multiplete), **H- β' Py** genera un doblete en 7.81 ppm ($^3J_{\text{H-}\beta'\text{Py},\text{H-}\gamma\text{Py}} = 7.5$), y **H- γ Py** se observa en 7.87 ppm (t, $^3J_{\text{H-}\gamma\text{Py},\text{H-}\beta\text{Py}} = 7.4$). Los protones fenílicos **H-1**, **H-3** y **H-4** se observan como un singulete, un doblete y un doblete en 7.66 ppm, 7.50 ppm ($^3J_{\text{H-3},\text{H-4}} = 9.2$ Hz, $^4J_{\text{H-3},\text{H-1}} = 2.3$ Hz) y 8.14 ppm ($^3J_{\text{H-4},\text{H-3}} = 9.2$ Hz) respectivamente; los demás protones aromáticos, **H-8**, **H-9**, **H-10** y **H-11** se encuentran en 7.67 ppm (d, $^3J_{\text{H-8},\text{H-9}} = 7.0$), 7.43 ppm (m), 7.59 ppm (t, $^3J_{\text{H-10},\text{H-9}} = 7.0$) y 8.03 ppm (d, $^3J_{\text{H-11},\text{H-10}} = 7.5$), respectivamente. En los espectros de RMN- ^{13}C se puede apreciar que la señal del carbono metilénico **C-7** no se encuentra, y en su lugar aparece un carbono carbonílico a 191.9 ppm y adicionalmente, se observa la señal originada por 10 carbonos aromáticos cuaternarios (figura 26).

Figura 25. Espectro de RMN-¹H de la 2-metoxi-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (34).

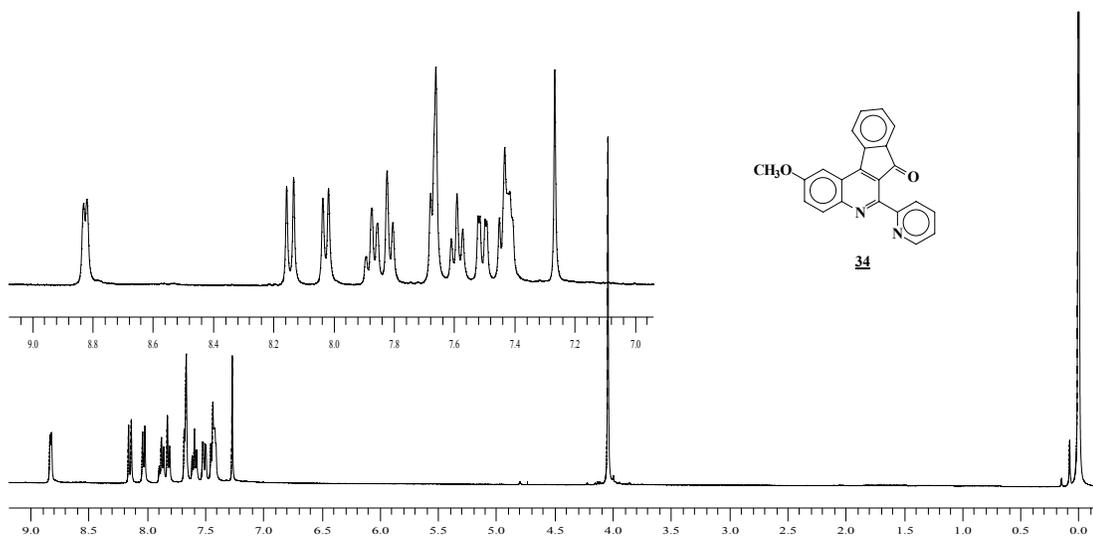
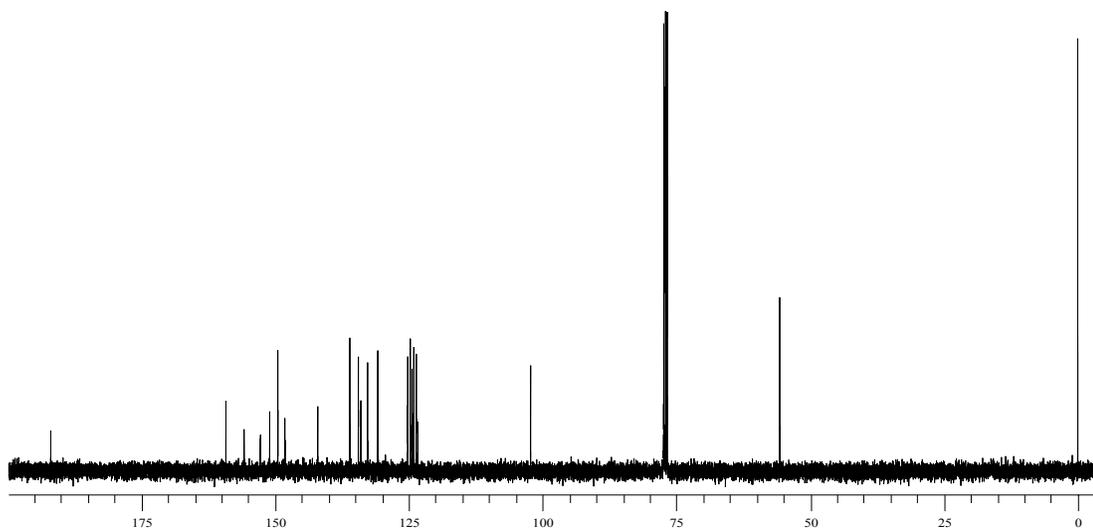


Figura 26. Espectro de RMN-¹³C de la 2-metoxi-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (34).



4.5 Obtención de los dioxo-complejos de molibdeno (VI) (35) y (36) y el oxo-complejo de molibdeno (IV) (37).

El molibdeno se encuentra ampliamente distribuido en sistemas biológicos debido a la solubilidad de sus óxidos en agua. Principalmente se encuentra en dos formas básicas: como un componente integral de centros multinucleares de las nitrogenasas y como el sitio activo mononuclear de un diverso grupo de enzimas, conocidas como oxotransferasas, cuya función general es catalizar la transferencia de un átomo de oxígeno desde ó hacia una molécula fisiológica donora ó aceptora de oxígeno. La gran mayoría de estas enzimas poseen una unidad de $\text{Mo}=\text{O}$ en su sitio activo y pueden ser divididas en dos categorías de acuerdo a la reacción que es catalizada. La primera categoría corresponde a una gran familia de enzimas (hidroxilasas) que catalizan la hidroxilación oxidativa de un diverso grupo de aldehídos y heterociclos aromáticos en reacciones que involucran la ruptura de un enlace C-H . La segunda categoría incluyen enzimas que típicamente catalizan reacciones de transferencia de oxígeno desde ó hacia un par electrónico libre del sustrato como por ejemplo la sulfito oxidasa y la DMSO reductasa.⁹⁰

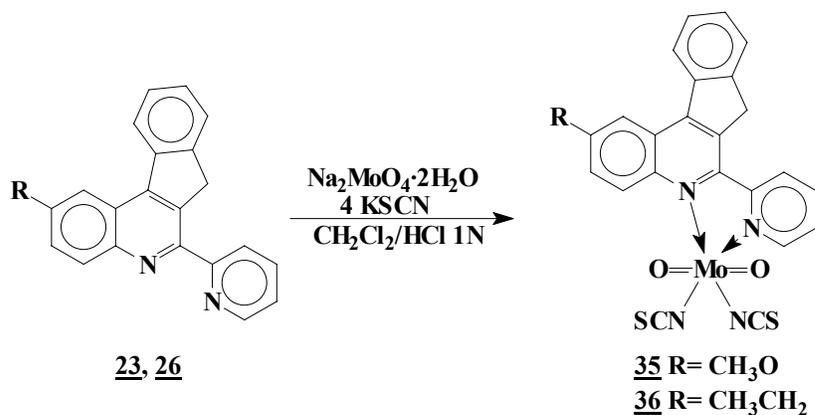
La importancia de estas enzimas ha inspirado a algunos científicos, quienes han sintetizado sistemas oxomolibdénicos para estudiar la capacidad de oxidar algunos sustratos orgánicos. Siguiendo la metodología empleada por *Arzoumanian* y colaboradores,^{91,92} nosotros en este trabajo presentamos la síntesis de dos nuevos complejos de molibdeno (VI) (esquema 48) y un complejo de molibdeno (IV) (esquema 49).

⁹⁰ HILLE, Russ. The mononuclear molybdenum enzymes. *In* : Chemical Review. Vol. 96, No 7 (1996); p. 2757-2816.

⁹¹ ARZOUMANIAN, Henri *et al.* Arylalkane oxidation by dioxo[4,4'-di(*tert*-butyl)2,2'-bipyridyl]molybdenum (VI) complexes. *In* : Journal of the Chemical Society Chemical Communications. (1995); p. 655-656.

⁹² ARZOUMANIAN, Henri; LOPEZ, Rafael and AGRIFOGLIO, Giuseppe. Synthesis and X-ray characterization of tetraphenylphosphonium tetrathiocyanatodioxomolybdate (VI) : a remarkable oxo transfer agent. *In* : Inorganic Chemistry. Vol. 33, No. 14 (1994); p. 3177-3179.

Esquema 48. Síntesis de *cis*-ditiociano-*cis*-dioxo complejos de molibdeno (VI).

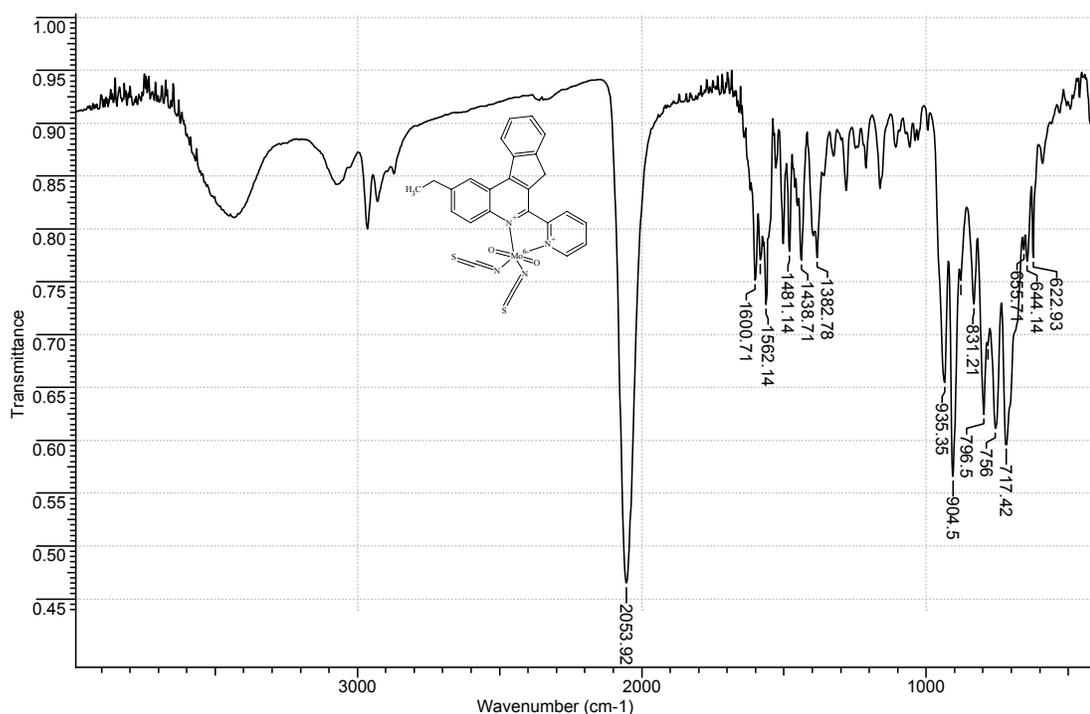


Estos complejos se obtuvieron como sólidos de color amarillo y café con puntos de fusión > 300 °C y su análisis estructural se realizó por espectroscopia infrarroja (tabla 14) ya que actualmente se están realizando los análisis de RMN-¹H y RMN-¹³C en la Universidad de Mérida, Venezuela. En el espectro de IR del compuesto (**36**) se puede apreciar una banda bastante intensa en la región de 2053 cm⁻¹ que corresponde a la vibración de tensión de los enlaces del grupo N=C=S; adicionalmente, en 935 y 904 cm⁻¹ se encuentran dos bandas intensas generadas por la vibración de flexión simétrica y asimétrica del enlace Mo-O (figura 27).

Tabla 14. Principales características fisicoquímicas y bandas de absorción (cm⁻¹) observadas en los espectros de IR de los complejos (**35**) y (**36**).

Comp.	Fórmula molecular	Peso molecular	Aspecto	P.f (°C)	Rend. %	V. T. N=C=S	V. F. sim. Mo-O	V. F. asim. Mo-O
35	C ₂₄ H ₁₆ N ₂ MoN ₄ O ₃ S ₂	567.94	Sólido amarillo	> 300	83.0	2053	934	901
36	C ₂₅ H ₁₈ N ₂ MoN ₄ O ₂ S ₂	565.94	Sólido amarillo	> 300	79.0	2054	936	904

Figura 27. Espectro de IR del complejo (36).



Una vez obtenidos estos complejos, el siguiente paso consistió en evaluar su actividad como oxodonor; para ello el compuesto (36) se hizo reaccionar con un sustrato oxoaceptor como la trifenilfosfina (relación 1:10 molar) en benceno:acetonitrilo (3:1). El complejo (37) se obtuvo como un sólido de color café con un rendimiento de 64.2% (esquema 50). La principal característica observada en el espectro de IR es que se solamente se observa una banda en 954 cm⁻¹ generada por la vibración de flexión del enlace Mo-O; también cabe resaltar que se presenta un pequeño corrimiento en la señal de la vibración de tensión del grupo N=C=S (2061 cm⁻¹) (figura 28) con respecto a la de su precursor (ver figura 27).

Esquema 49. Obtención del complejo de molibdeno (IV).

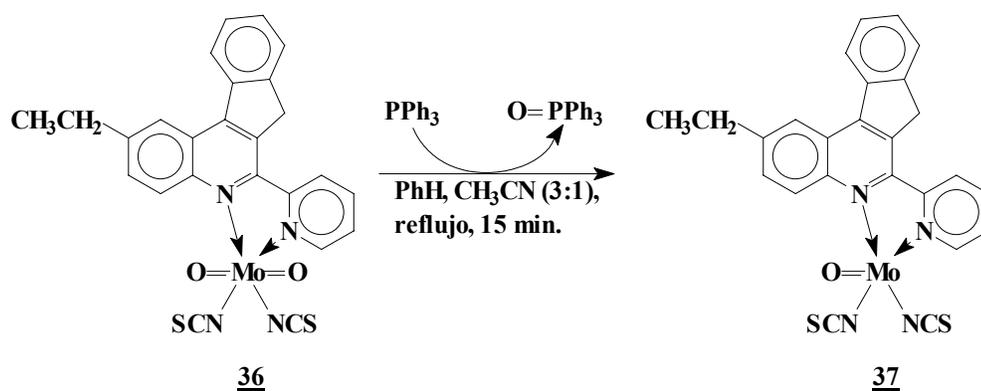
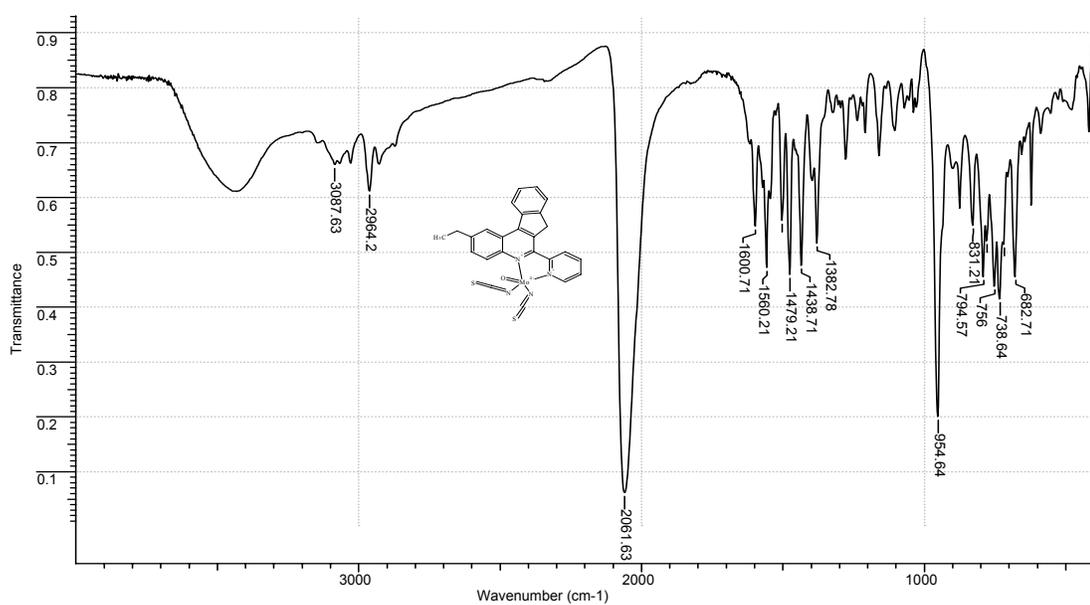


Figura 28. Espectro de IR del complejo (37).

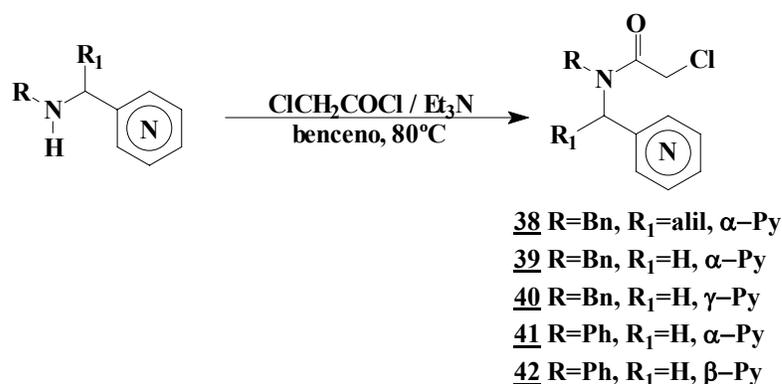


Estos resultados muestran que los complejos sintetizados tienen la capacidad de donar un átomo de oxígeno a un compuesto oxoaceptor.

4.6 Obtención de las N-cloroacetamidas (38-42).

Finalmente, nuestra investigación concluye con la síntesis de nuevas N-cloroacetamidas, las cuales presentan una potencial actividad como agentes alquilantes de ADN, según algunos estudios realizados previamente en nuestro laboratorio (esquema 50).⁸⁸

Esquema 50. Síntesis de nuevas N-cloroacetamidas.



Para llevar a cabo la síntesis de estos compuestos, se tomaron como precursores algunas aminas y homoalilaminas previamente sintetizadas en nuestro grupo de investigación^{93,94} y se hicieron reaccionar con cloruro de cloroacetilo en benceno anhidro. La siguiente tabla muestra algunas características de los nuevos N-cloroacetil derivados obtenidos.

⁹³ VARGAS MÉNDEZ Leonor Yamile. Síntesis de 2-piridil-4-metilquinolinas funcionalizadas y sus intermedios, como promisorios agentes antiparasitarios y fungicidas. Bucaramanga. 2001; 217 p. Trabajo de grado (Magíster en Química). Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

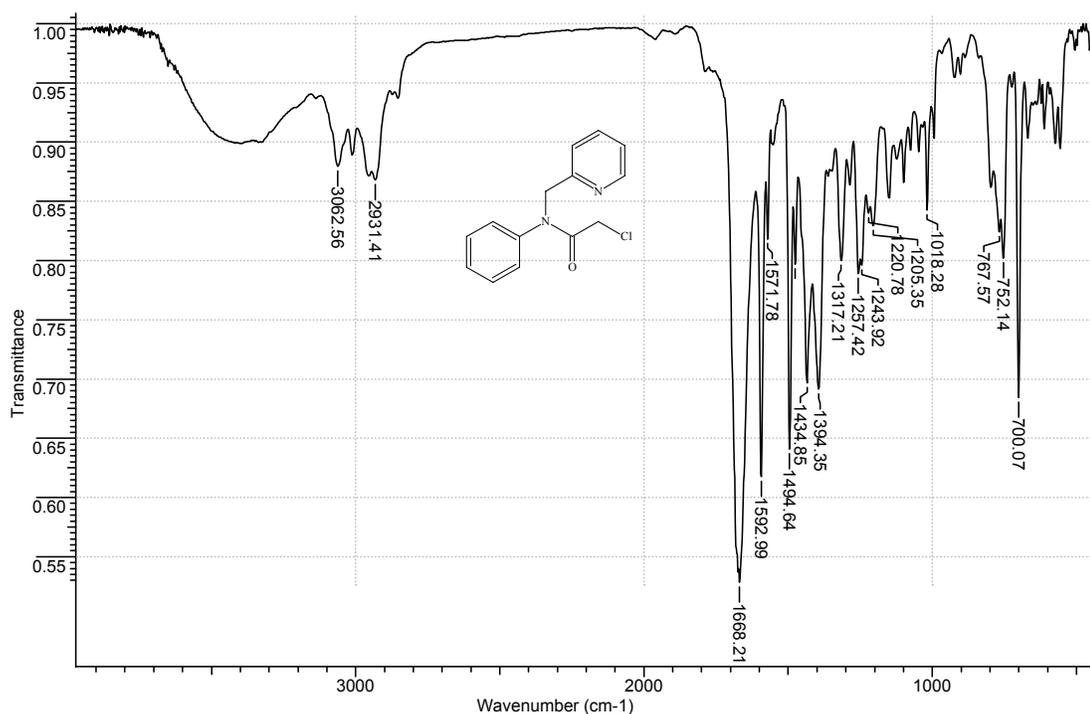
⁹⁴ RIVERO CASTRO Juliette. Síntesis de α-fenilnitronas N-sustituidas como posibles atrapadores de radicales libres y su uso sintético en la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos nitrogenados. Bucaramanga. 2003; 170 p. Trabajo de grado (Magíster en Química). Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química.

Tabla 15. Principales características físicoquímicas y bandas de absorción (cm⁻¹) en los espectros de IR.

Comp.	Fórmula molecular	Peso molecular	Aspecto	Rend. %	V. T. C=O	V. T. C-N	V. F. fuera del plano CH ₂ =CH-
38	C ₁₈ H ₁₉ ClN ₂ O	314.81	Líquido café	81.0	1651	1589	920
39	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O	274.74	Líquido amarillo	26.0	1659	1602	---
40	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O	274.74	Líquido café	55.0	1652	1590	---
41	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O	260.71	Sólido café	41.0	1668	1593	---
42	C ₁₄ H ₁₃ ClN ₂ O	260.71	Sólido café	66.0	1673	1594	---

Como se puede apreciar en el espectro de IR del compuesto (**41**) (figura 29), las principales características son: la presencia de una banda bastante intensa que corresponde a la vibración de tensión del grupo C=O (1668 cm⁻¹) y la ausencia de la banda de vibración de tensión asimétrica del grupo N-H, característica de los precursores alrededor de 3400 cm⁻¹.

Figura 29. Espectro de IR de la 2-cloro-N-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida (41**).**

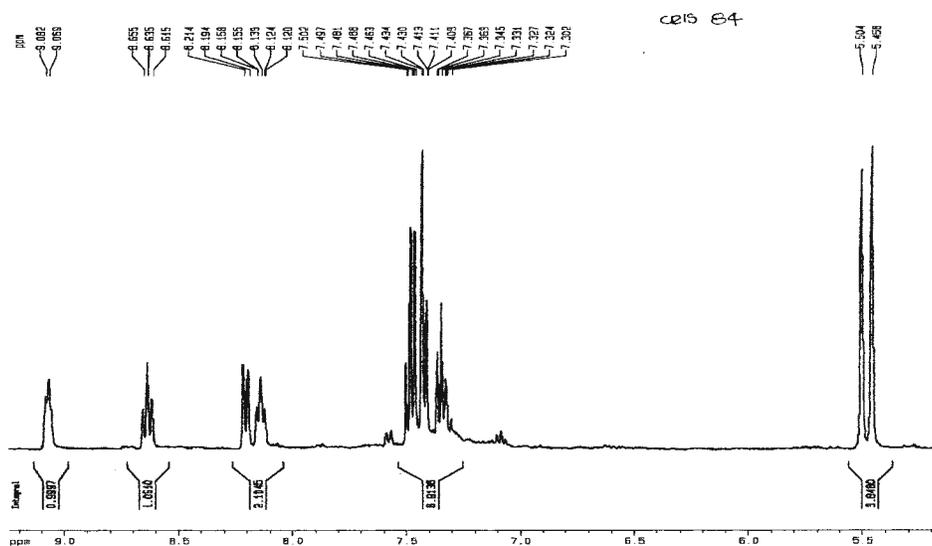


En los espectros de masas de estos compuestos se puede apreciar la presencia del pico correspondiente al ión molecular (excepto para el compuesto (**41**)). En el caso de los

compuestos **(38)** y **(39)** el pico base corresponde a la pérdida de 91 unidades (ión tropilio), mientras que para los compuestos **(40)**, **(41)** y **(42)** el pico base tiene una relación m/z igual a 106, 195 y 92 unidades respectivamente.

El espectro de **RMN-¹H** de la 2-cloro-N-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida **(41)** (figura 30) muestra a campos bajos las señales correspondientes a los protones aromáticos. En 9.07 ppm se observa un doblete generada por el protón **H- α Py** ($^3J_{H-\alpha Py, H-\beta Py}=5.0$ Hz), el protón **H- β Py** genera un triplete en 8.13 ppm ($^3J_{H-\beta Py, H-\gamma Py}=7.0$ Hz), y los protones **H- γ Py** y **H- β' Py** se presentan como un triplete (8.63 ppm, $^3J_{H-\gamma Py, H-\beta Py}=8.0$ Hz) y un doblete (8.19 ppm, $^3J_{H-\beta' Py, H-\gamma Py}=8.0$ Hz) respectivamente; los protones del anillo fenílico se observan como un multiplete centrado en 7.40 ppm. A campos altos se encuentran dos singuletes asignados a los protones **CH₂Py** (5.50 ppm) y **CH₂Cl** (5.45 ppm). Lo más relevante en el espectro de **RMN-¹³C** de este compuesto es la presencia de dos carbonos metilénicos en 58.0 ppm (**CH₂Cl**) y 50.0 ppm (**CH₂Py**); adicionalmente, se observa un carbono carbonílico en 162.0 ppm.

Figura 30. Espectro de **RMN-¹H** de la 2-cloro-N-fenil-N-(piridin-2-ilmetil)acetamida **(42)**.



4.7 Resultados de los estudios de bioactividad de los compuestos sintetizados.

Un objetivo importante de la presente investigación fue preparar muestras puras y representativas de los compuestos sintetizados para evaluar sus actividades farmacológicas. Se enviaron 20 compuestos al departamento de parasitología del Instituto de Química Médica en Madrid-España para la determinación de la actividad antiparasitaria. También se enviaron 11 muestras a la Universidad Nacional de Rosario (Argentina) con el fin de evaluar su actividad fungicida, junto con 11 muestras a las que se les evaluó su actividad como agentes antitumorales (Centro de Investigaciones Farmacognósticas de la Flora Panameña-CIFLORPAN Ciudad de Panamá, Panamá). A continuación se reportan los resultados obtenidos.

4.7.1 Actividad contra el *Trypanosoma cruzi*.

La actividad antiparasitaria de los compuestos (**3-21**), (**26**), (**28**), (**29**) y (**31**) fue evaluada usando una cepa transfectada de *Trypanosoma cruzi*. Cada compuesto fue incorporado al cultivo a tres concentraciones diferentes (100, 10 y 1 µg/mL), encontrándose que en general los compuestos evaluados presentan actividad anti-epimastigote a la concentración de 100 µg/mL, siendo los compuestos (**3**), (**5**), (**7**), (**9-11**), (**13**), (**18-20**) los más activos a esta concentración, mientras que la citotoxicidad inespecífica a esta misma concentración es relativamente baja (tabla 16). Se considera un compuesto activo, aquella sustancia cuya actividad anti-epimastigota %A.E sea >50% y citotóxico aquel producto cuyo % C.I sea > 50%.

Tabla 16. Actividad anti-epimastigote y citotoxicidad inespecífica de los compuestos evaluados.

No.	Conc. (µg/L)	% A. E	% C. I
<u>3</u>	100	81,13 ± 2,55	35,18 ± 1,54
	10	35,48 ± 4,16	11,71 ± 1,33
	1	10,69 ± 1,35	0 ± 0,85
<u>4</u>	100	72,10 ± 0,28	27,58 ± 1,45
	10	38,20 ± 2,61	0 ± 4,35
	1	14,83 ± 5,16	0 ± 2,18
<u>5</u>	100	82,14 ± 0,72	65,85 ± 1,68
	10	54,15 ± 0,89	33,48 ± 4,61
	1	8,56 ± 0,47	7,14 ± 2,05
<u>6</u>	100	77,46 ± 2,69	64,19 ± 1,10
	10	73,97 ± 1,79	7,44 ± 1,47
	1	33,25 ± 1,78	0 ± 1,97
<u>7</u>	100	84,21 ± 0,75	49,21 ± 0,60
	10	56,20 ± 1,39	10,88 ± 1,36
	1	0,00 ± 2,05	11,66 ± 1,70
<u>8</u>	100	13,26 ± 2,21	36,53 ± 0,42
	10	0,00 ± 1,57	0 ± 2,15
	1	0,00 ± 1,48	0 ± 3,01
<u>9</u>	100	80,92 ± 1,76	100 ± 0,47
	10	61,84 ± 4,27	2,36 ± 5,01
	1	0,00 ± 2,31	0 ± 1,19
<u>10</u>	100	96,28 ± 0,66	47,94 ± 0,84
	10	60,97 ± 5,35	2,36 ± 0,82
	1	11,78 ± 2,07	0 ± 1,19
<u>11</u>	100	87,24 ± 0,29	57,99 ± 4,88
	10	79,95 ± 2,17	19,7 ± 0,85
	1	15,42 ± 1,34	0 ± 1,15
<u>12</u>	100	75,64 ± 0,80	99,46 ± 0,21
	10	54,38 ± 0,55	99,90 ± 0,07
	1	8,27 ± 1,05	34,66 ± 1,91
<u>13</u>	100	83,80 ± 1,47	42,91 ± 0,47
	10	41,73 ± 1,25	8,68 ± 0,72
	1	23,94 ± 1,02	0 ± 1,64
<u>14</u>	100	73,77 ± 1,66	63,22 ± 1,32
	10	30,71 ± 0,88	25,69 ± 1,32
	1	19,65 ± 2,57	11,22 ± 2,28

No.	Conc. (µg/L)	% A. E	% C. I
<u>15</u>	100	76,45 ± 2,31	50,21 ± 0,82
	10	46,09 ± 2,53	12,6 ± 1,18
	1	0,00 ± 2,68	0 ± 2,14
<u>16</u>	100	70,84 ± 2,38	24,31 ± 1,52
	10	53,18 ± 1,88	9,71 ± 1,57
	1	6,98 ± 4,25	7,85 ± 1,30
<u>17</u>	100	74,82 ± 1,65	31,41 ± 4,48
	10	22,23 ± 5,23	19,24 ± 1,72
	1	2,51 ± 1,67	5,72 ± 0,65
<u>18</u>	100	80,35 ± 3,25	71,14 ± 3,60
	10	39,01 ± 2,11	23,14 ± 4,10
	1	7,80 ± 3,28	4,67 ± 0,80
<u>19</u>	100	99,29 ± 0,74	37,23 ± 0,79
	10	78,13 ± 0,78	20,63 ± 2,12
	1	23,44 ± 2,00	6,28 ± 2,62
<u>20</u>	100	82,26 ± 1,32	26,79 ± 2,42
	10	31,77 ± 0,78	26,74 ± 5,06
	1	12,56 ± 4,04	6,71 ± 1,06
<u>21</u>	100	75,00 ± 2,96	41,32 ± 2,76
	10	48,56 ± 0,87	10,1 ± 1,32
	1	14,34 ± 1,95	0 ± 1,93
<u>26</u>	100	35,56 ± 2,35	20,54 ± 1,63
	10	21,71 ± 1,81	27,56 ± 1,45
	1	4,24 ± 0,82	7,14 ± 1,20
<u>28</u>	100	75,22 ± 1,72	36,77 ± 3,12
	10	35,26 ± 2,96	11,31 ± 0,92
	1	19,44 ± 0,5	3,88 ± 1,98
<u>29</u>	100	20,31 ± 0,56	20,63 ± 1,20
	10	18,75 ± 0,54	20,7 ± 0,56
	1	21,41 ± 0,52	3,5 ± 1,63
<u>31</u>	100	38,77 ± 0,464	12,06 ± 3,75
	10	28,86 ± 0,482	1,55 ± 0,78
	1	23,32 ± 0,51	0 ± 3,75

4.7.2 Actividad fungicida.

La actividad fungicida de algunos compuestos sintetizados se evaluó frente a 10 cepas de hongos patógenos para humanos; los resultados obtenidos no muestran una actividad relevante, sin embargo los compuestos **(3)** y **(4)** mostraron un grado de actividad biológica mayor (tabla 17).

Tabla 17. Valores de MIC ($\mu\text{g/mL}$) de los compuestos (2-7), (12-16), contra diversas cepas de hongos.

No.	<i>C. a</i> ^a	<i>C. t</i> ^b	<i>S. c</i> ^c	<i>C. n</i> ^d	<i>A. f</i> ^e	<i>A. f</i> ^f	<i>A. n</i> ^g	<i>M. g</i> ^h	<i>T. r</i> ⁱ	<i>T. m</i> ^j
2	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
3	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	50	25	25
4	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	50	50	50
5	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
6	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
7	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
12	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
13	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
14	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
15	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
16	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

Candida albicans^a

Aspergillus fumigatus^e

*Trichophyton rubrum*ⁱ

Candida tropicalis^b

Aspergillus flavus^f

Trichophyton mentagrophytes^j

Saccharomyces cerevisiae^c

Aspergillus niger^g

Cryptococcus neoformans^d

Microsporium gypseum^h

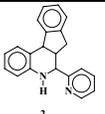
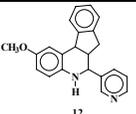
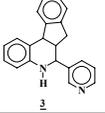
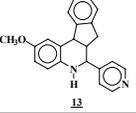
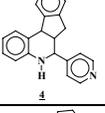
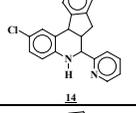
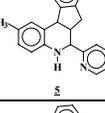
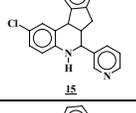
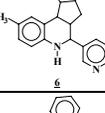
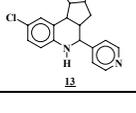
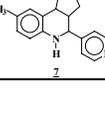
4.7.3 Actividad antitumoral.

Finalmente, presentamos algunos resultados de los análisis de actividad antitumoral de las indenotetrahydroquinolinas sintetizadas. La actividad de estos compuestos se evaluó frente a tres cultivos de células cancerígenas: MCF-7 (línea celular de cáncer

de seno), H-460 (línea celular no pequeña de cáncer de pulmón) y SF268 (glioblastoma).

En general, todos los compuestos ensayados mostraron actividad citostática (%G) y citocida (GI50) a concentraciones iguales o inferiores a 10 µg/mL (tabla 18), lo que los hace bastante atractivos para seguir realizando estudios de este tipo.

Tabla 18. Análisis antitumoral de las indenotetrahidroquinolina sintetizadas.

COMPUESTO	LÍNEA CELULAR	%G (10 µg/mL)	%GI (0.1-10 µg/mL)	COMPUESTO	LÍNEA CELULAR	%G (10 µg/mL)	%GI (0.1-10 µg/mL)
	MCF-7	59.5	10		MCF-7	7.6	5.3
	H-460	55.8	10		H-460	10.5	6.5
	SF268	50	10		SF268	17.7	6.4
	MCF-7	42.6	8.1		MCF-7	21	5.2
	H-460	35.2	6.0		H-460	21.7	5.3
	SF268	35.3	7.2		SF268	38.2	6.6
	MCF-7	26.5	4.5		MCF-7	44.1	6.4
	H-460	20.5	5.0		H-460	42.8	6.7
	SF268	18.2	5.9		SF268	54.6	10
	MCF-7	13.9	4.9		MCF-7	58.3	3.4
	H-460	13.8	4.9		H-460	49.2	3.4
	SF268	12.8	6.0		SF268	61.9	3.9
	MCF-7	44.3	5.2		MCF-7	5.1	4.5
	H-460	29.3	4.5		H-460	1.7	3.3
	SF268	54.9	6.7		SF268	11.5	5.5
	MCF-7	8.1	2.1				
	H-460	12.7	1.7				
	SF268	20.2	2.9				

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en este trabajo de investigación nos permiten concluir lo siguiente:

1. Se demostró que la reacción de aza-*Diels-Alder* entre la N-(γ -piridiliden)anilina e indeno, en presencia de un ácido de *Lewis*, transcurre bajo condiciones suaves, dando lugar a la formación de la 6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**1**).
2. Se llevó a cabo la reacción de tres componentes entre anilinas *p*-sustituidas, los α -(β - ó γ -)piridincarboxialdehídos e indeno obteniéndose de esta forma las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (**2-16**) piridil sustituidas, las cuales no han sido reportadas en la literatura.
3. Con base en los datos espectroscópicos de RMN-¹H y H,H-COSY se propuso la estereoquímica de las indenotetrahidroquinolinas sintetizadas (**2-16**), llegando a la conclusión de que el único producto obtenido tiene la configuración *endo*, lo cual demuestra la alta regio- y estereoselectividad que caracterizan estas reacciones.
4. De una manera fácil y sencilla se llevó a cabo la oxidación (aromatización) de las indenotetrahidroquinolinas (**2-16**), generando las nuevas 7*H*-indenoquinolinas (**17-31**) con buenos rendimientos, lo que demuestra la efectividad de nuestra ruta sintética para obtener este tipo de quinolinas tetracíclicas.

5. Se llevó a cabo un pequeño estudio de la química de las *7H*-indenoquinolinas (**17-31**) que nos permitió obtener tres nuevos análogos estructurales del compuesto antitumoral **TAS-103**, junto con dos nuevos complejos de molibdeno (VI).

6. Se realizó una primera evaluación de la capacidad oxodonora del complejo (**36**) con trifenilfosfina obteniendo un resultado satisfactorio que nos incentiva para continuar realizando estudios de este tipo de complejos.

7. Se sintetizaron cinco nuevas N-cloroacetamidas, las cuales pueden ser consideradas como análogos estructurales de las mostazas nitrogenadas que han sido ampliamente estudiadas en el campo farmacológico.

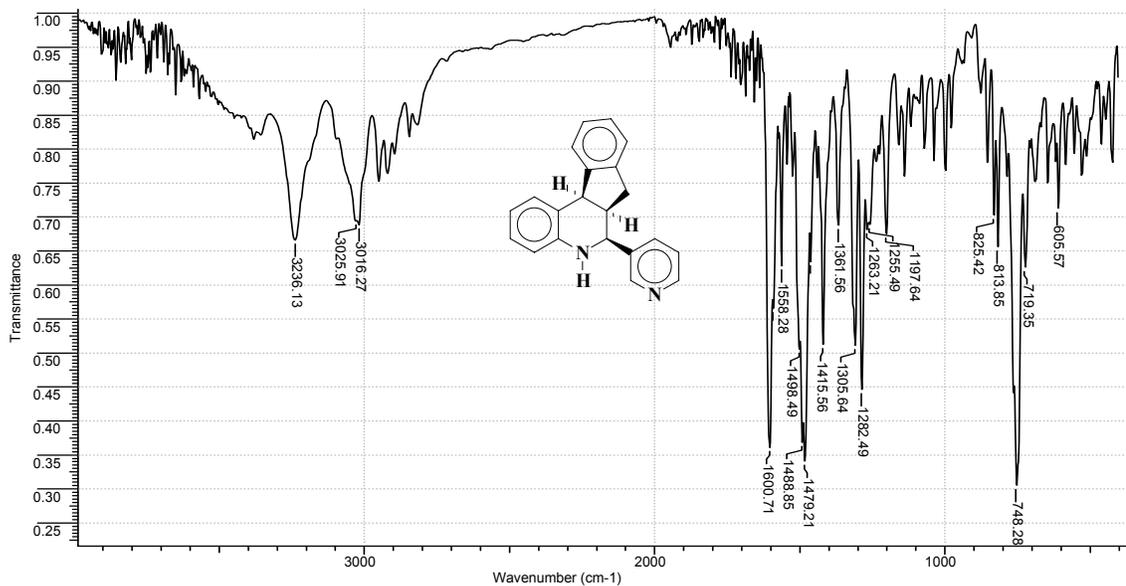
RECOMENDACIONES

1. Continuar con el estudio de la síntesis de indenoquinolinas mediante reacciones de multicomponentes.
2. Llevar a cabo la funcionalización de las *7H*-indenoquinolinas sintetizadas aprovechando el carácter ácido de los protones metilénicos de la posición **C-7** y el sistema α,α' -bipiridínico que presentan algunas de ellas con el fin de obtener nuevos complejos de molibdeno y de cisplatino.
3. Estudiar la capacidad oxodonora de los complejos de molibdeno sintetizados frente a algunos sustratos orgánicos.

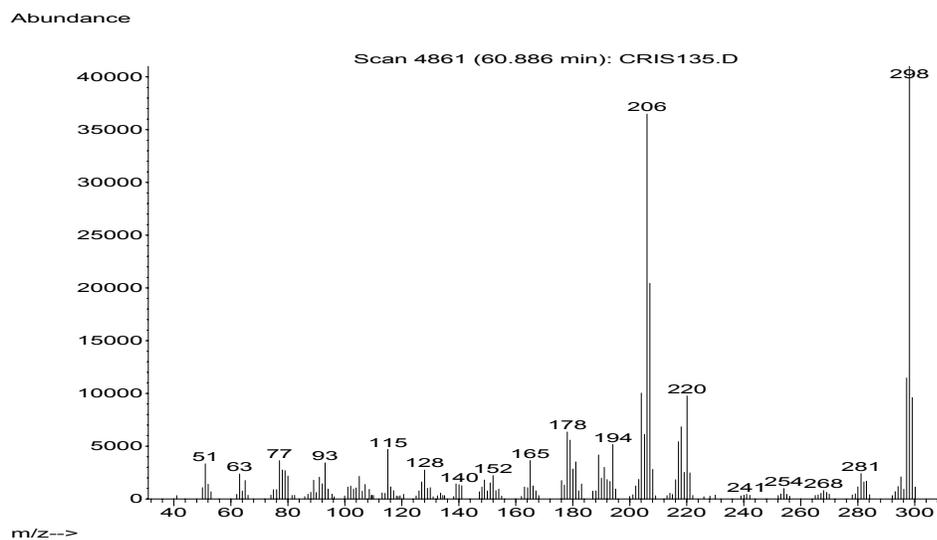
ANEXOS

ANEXO 1. Espectros de IR, CG-EM, RMN-¹H, ¹³C y DEPT-135 de la de la 6-(β-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (3).

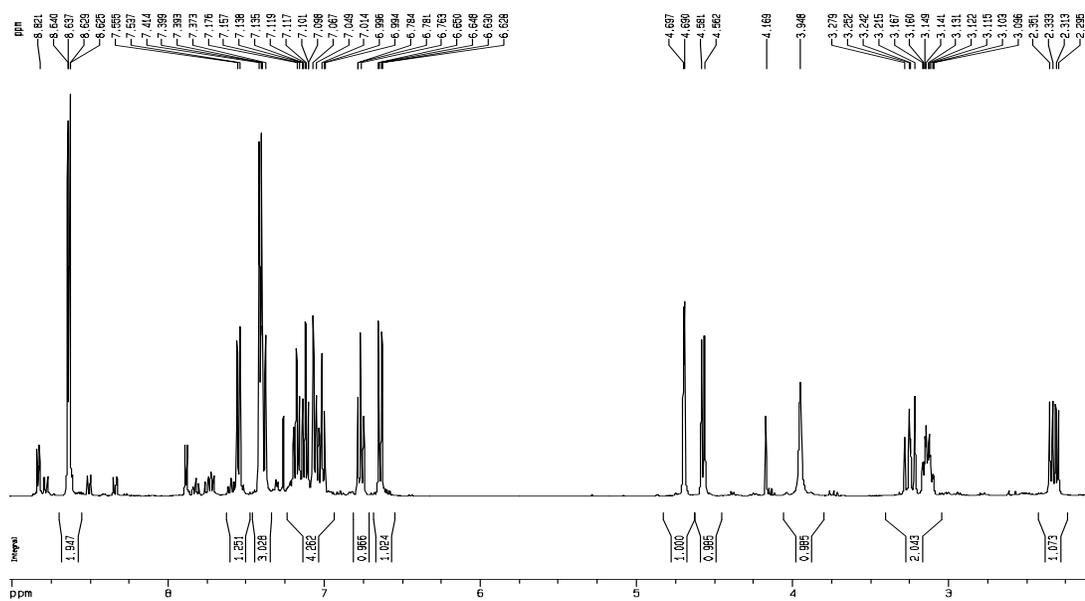
Anexo 1.1 Espectro de IR de la 6-(β-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (3).



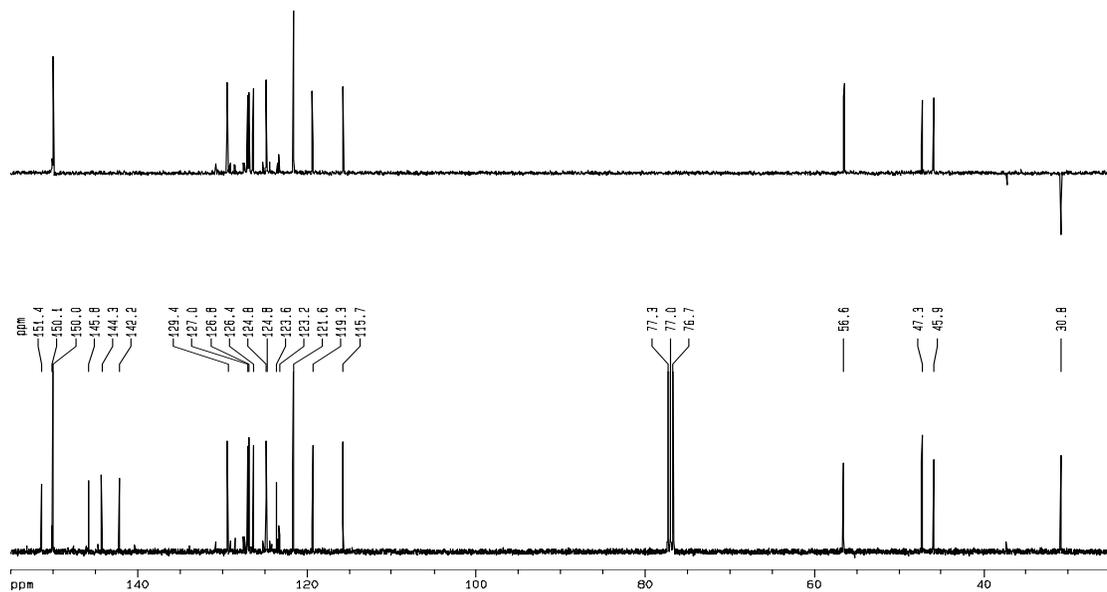
Anexo 1.2 Espectro de masas de la 6-(β-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (3).



Anexo 1.3 Espectro de RMN-¹H de la 6-(β-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (3).

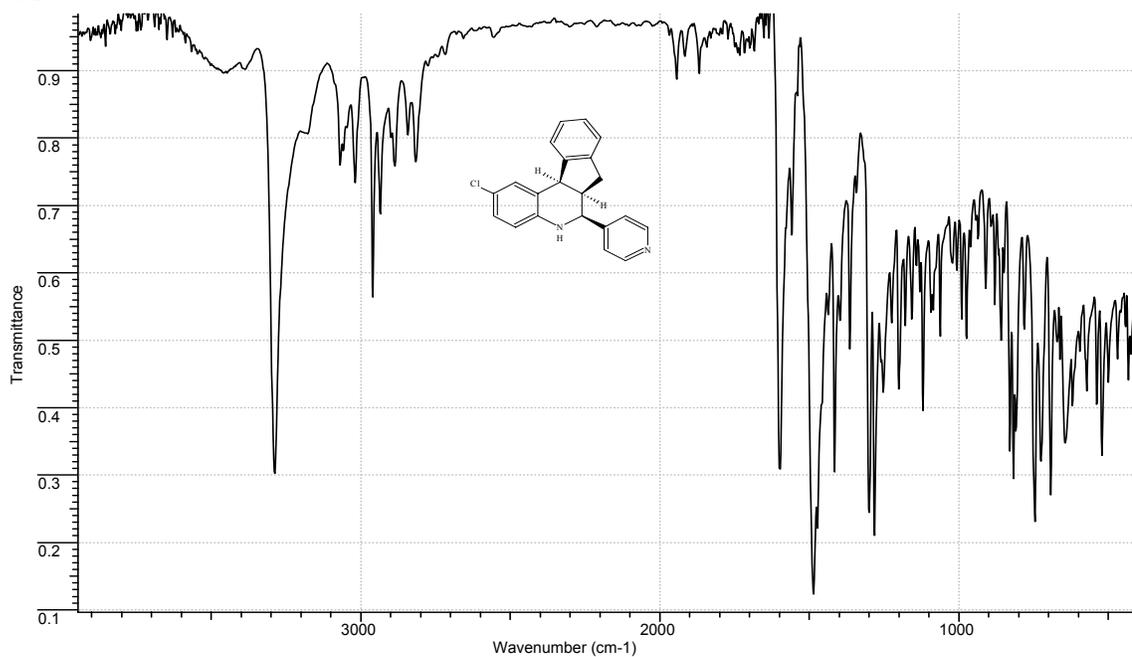


Anexo 1.4 Espectro de RMN-¹³C y DEPT-135 de la 6-(β-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (3).



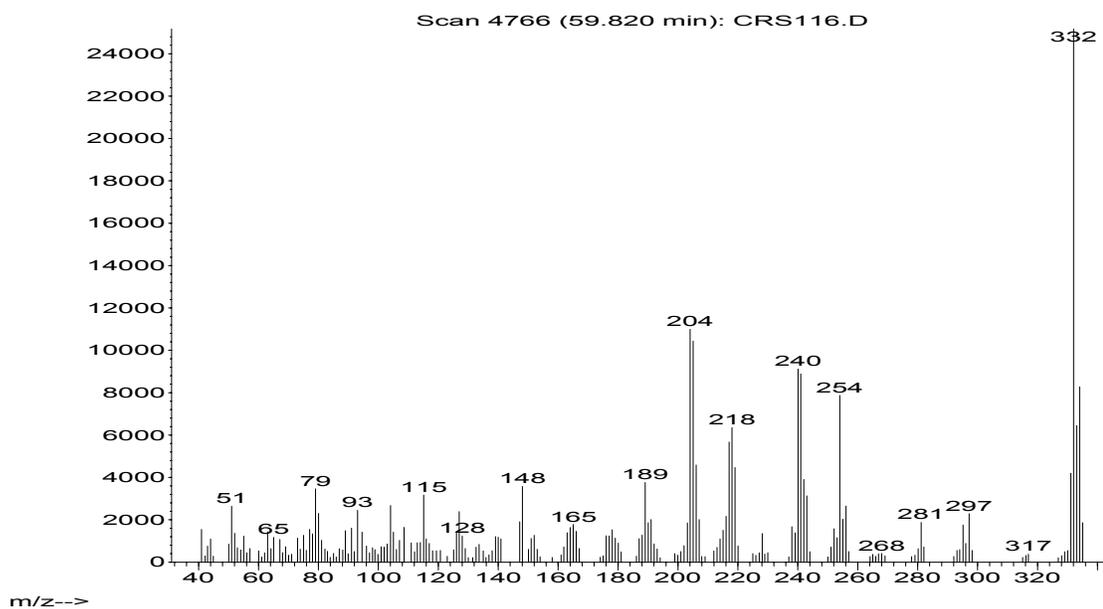
ANEXO 2. Espectros de IR, CG-EM, RMN-¹H y RMN-¹³C de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (16).

Anexo 2.1 Espectro de IR de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (16).

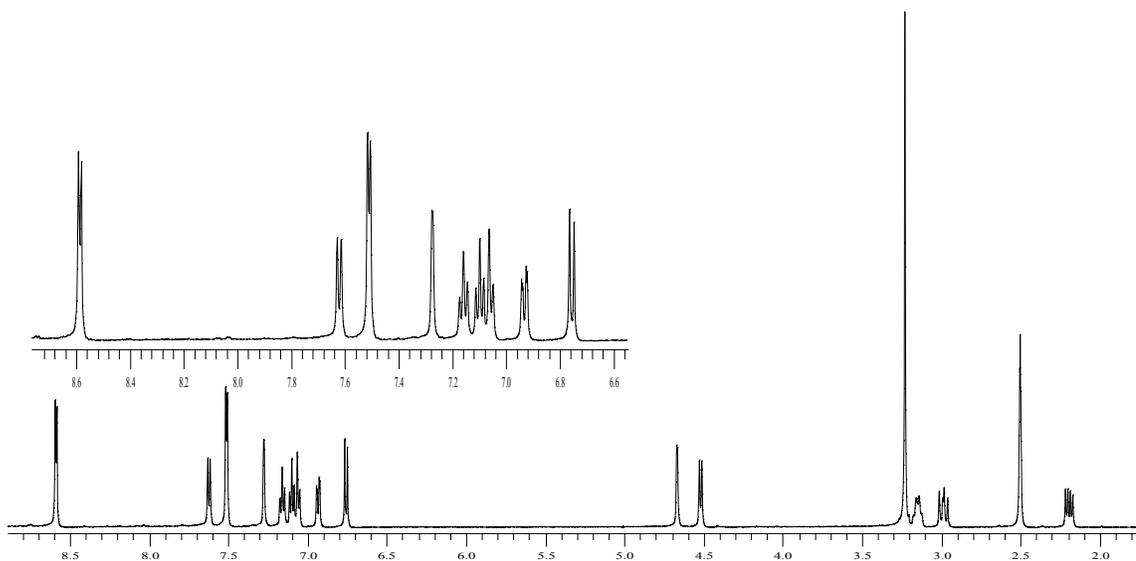


Anexo 2.2 Espectro de masas de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (16).

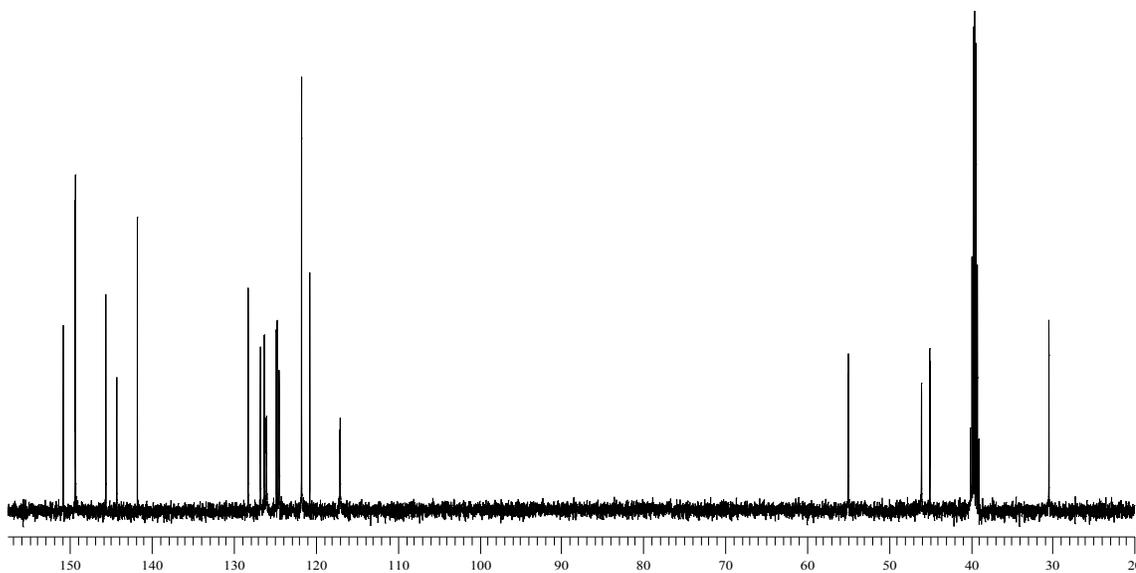
Abundance



Anexo 2.3 Espectro de RMN-¹H de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (16).

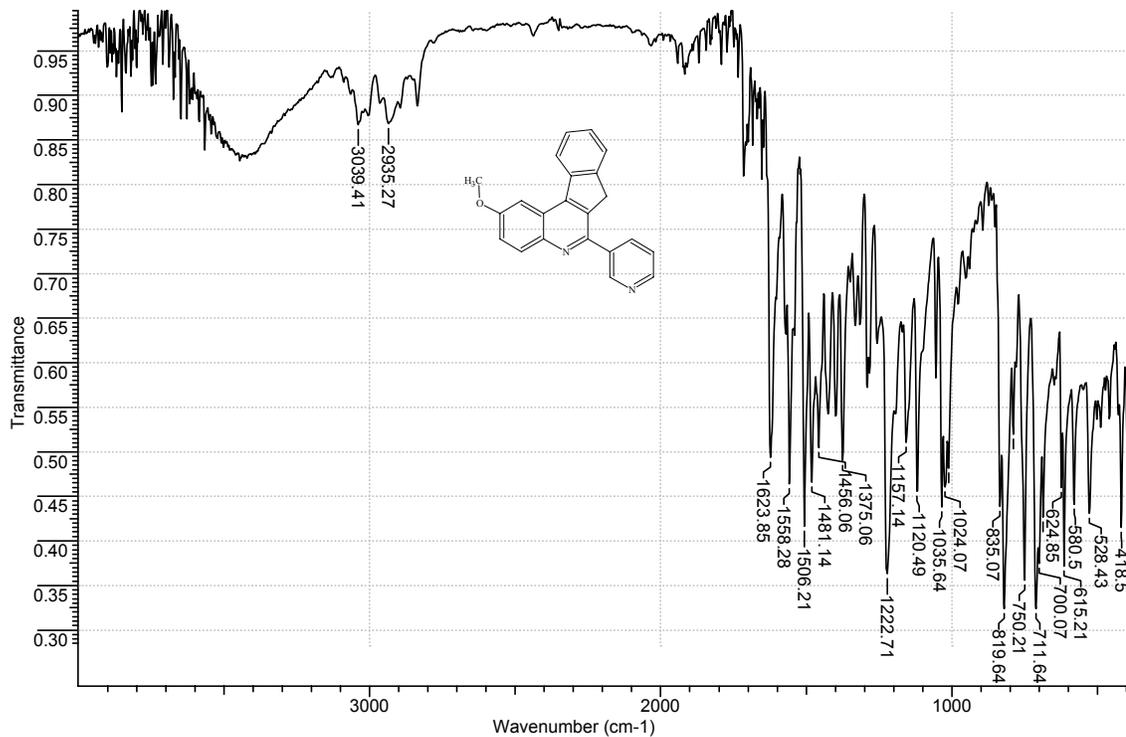


Anexo 2.4 Espectro de RMN-¹³C de la 2-cloro-6-(γ -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (16).

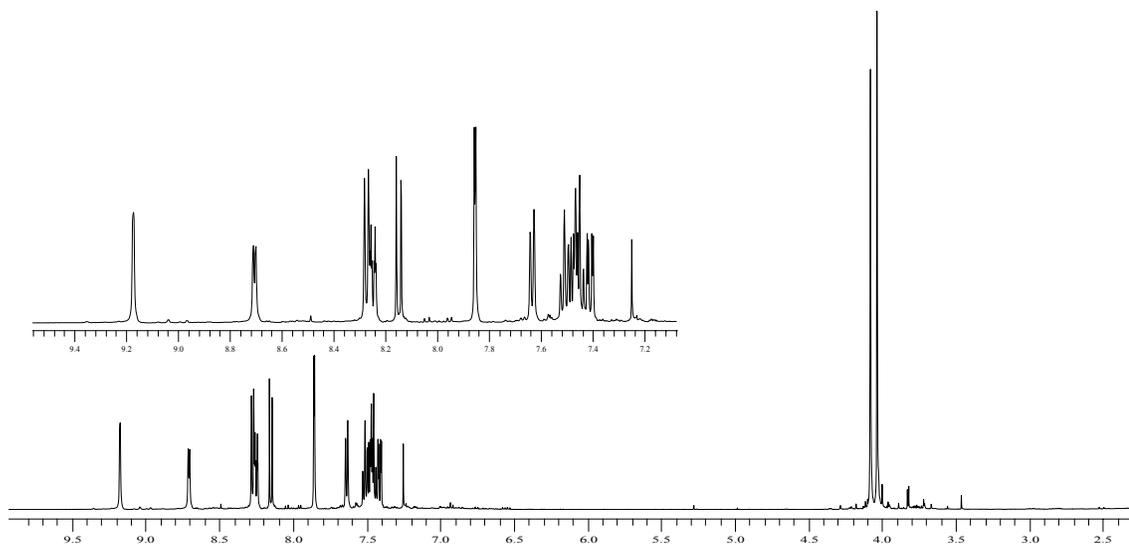


ANEXO 3. Espectros de IR, RMN-¹H y RMN-¹³C de la 2-metoxi-6-(β-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (27).

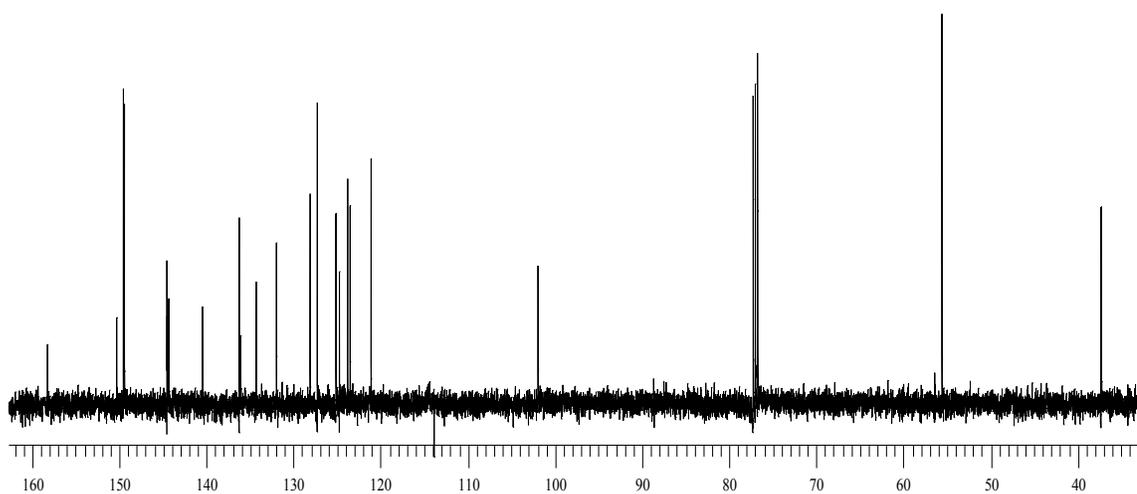
Anexo 3.1 Espectro de IR de la 2-metoxi-6-(β-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (27).



Anexo 3.2 Espectro de RMN-¹H de la 2-metoxi-6-(β-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (27).

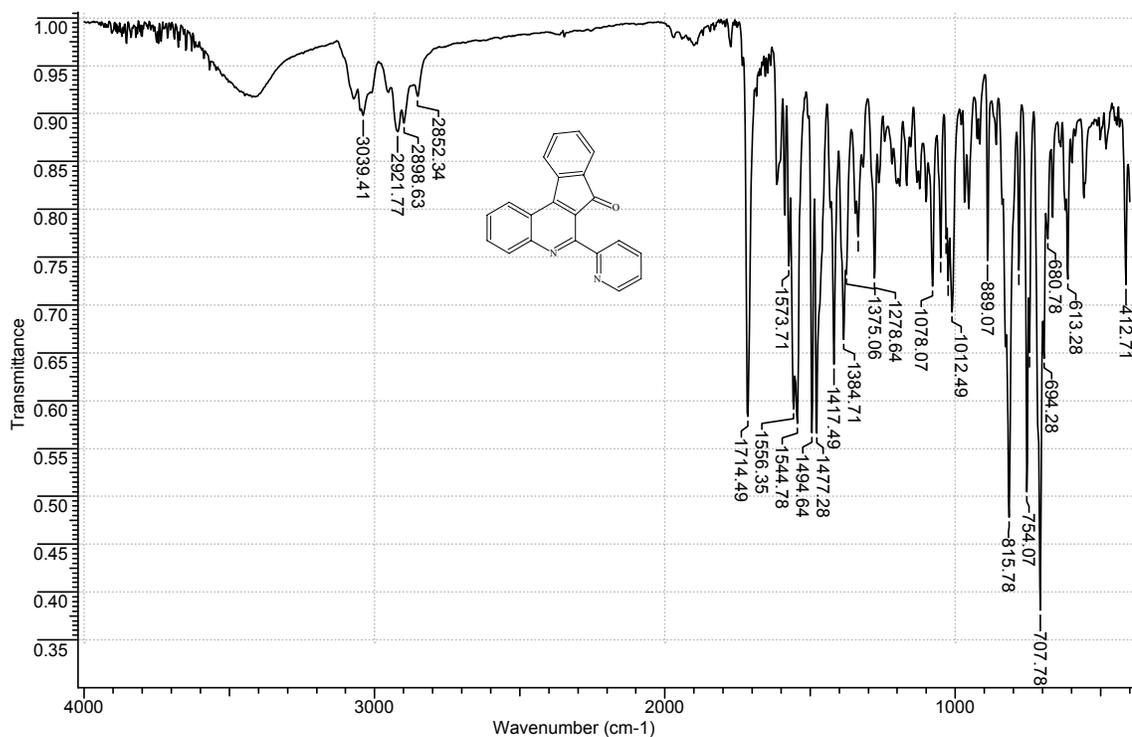


Anexo 3.3 Espectro de RMN-¹³C de la 2-metoxi-6-(β-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (27).



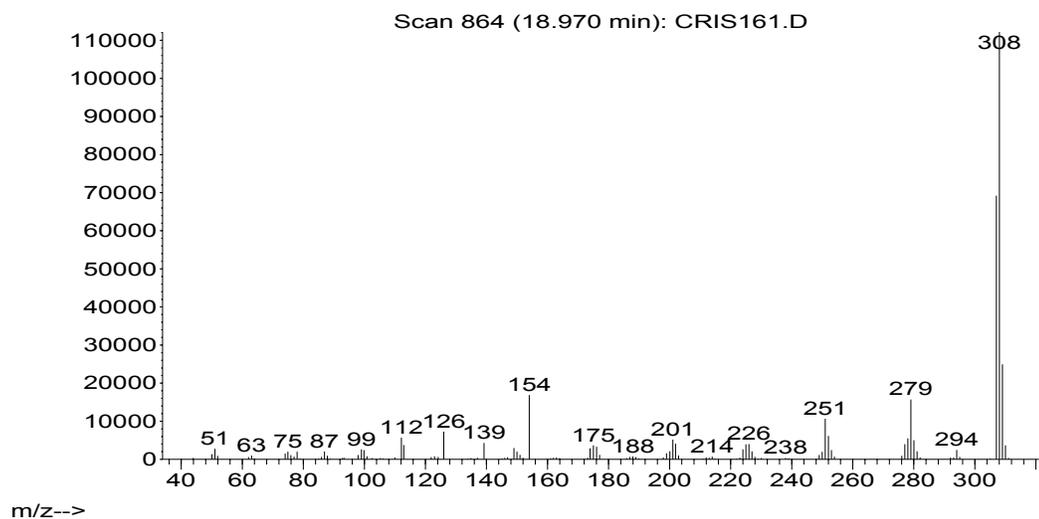
ANEXO 4. Espectros de IR, masas, RMN-¹H y RMN-¹³C de la 7-oxo-6-(α-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (32).

Anexo 4.1 Espectro de IR de la 7-oxo-6-(α-piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (32).

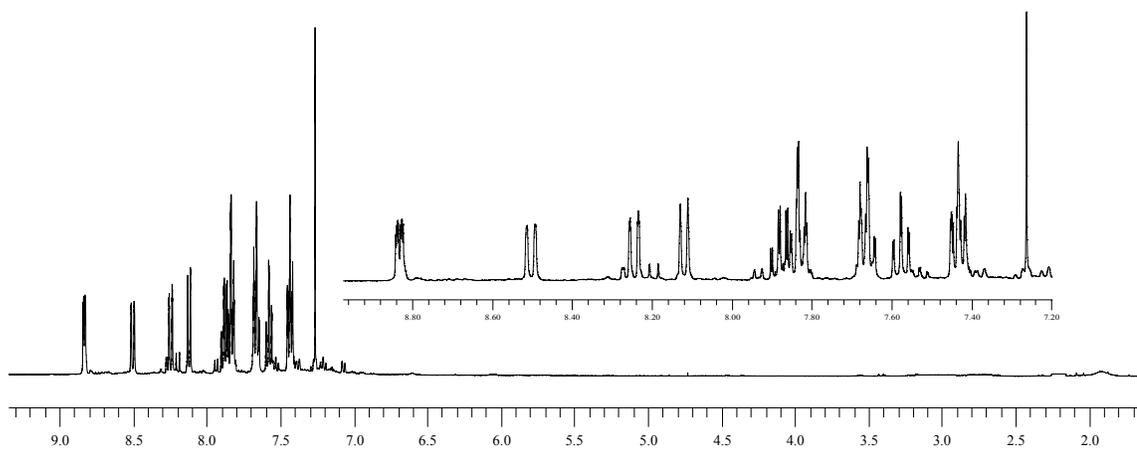


Anexo 4.2 Espectro de masas de la 7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (32).

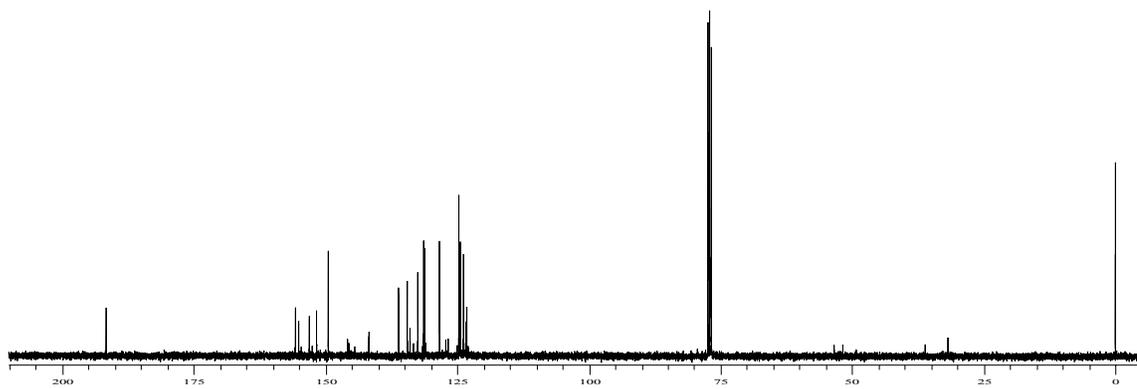
Abundance



Anexo 4.3 Espectro de RMN-¹H de la 7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (32).

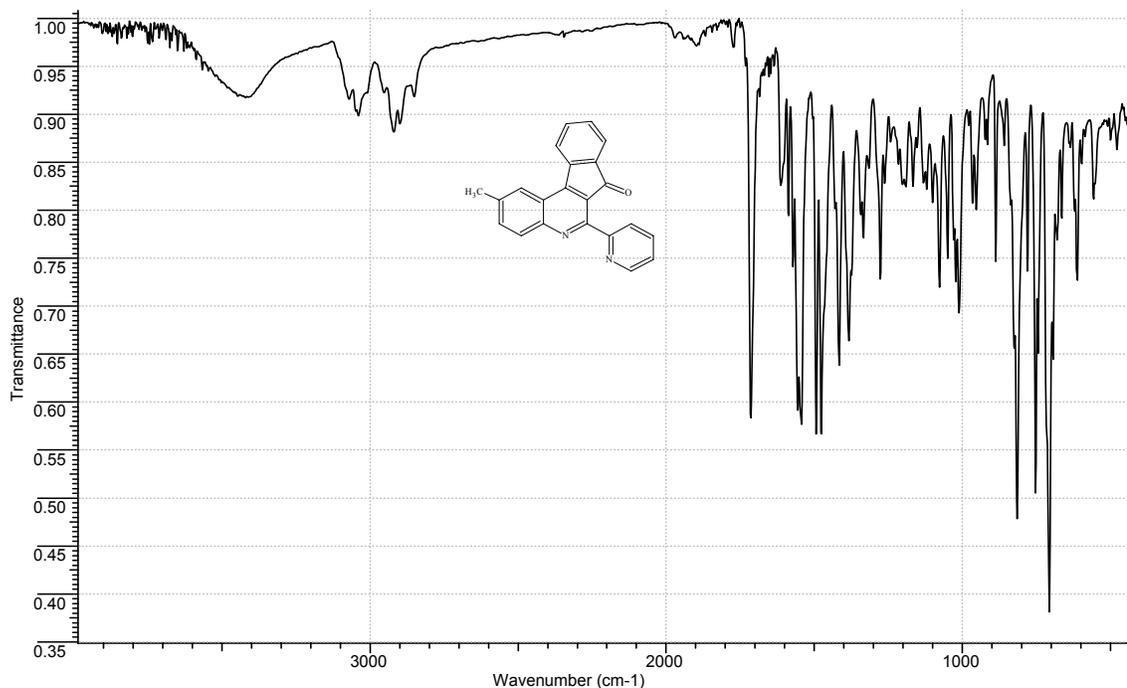


Anexo 4.4 Espectro de RMN-¹³C de la 7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (32).



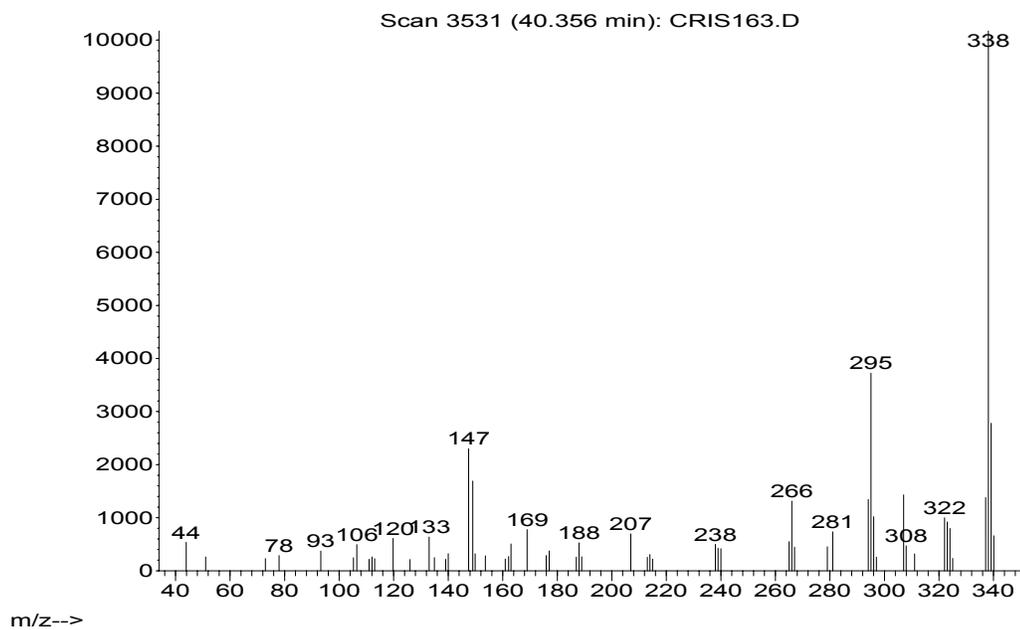
ANEXO 5. Espectros de IR, masas, RMN-¹H y RMN-¹³C de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (33**).**

Anexo 5.1 Espectro de IR de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (33**).**

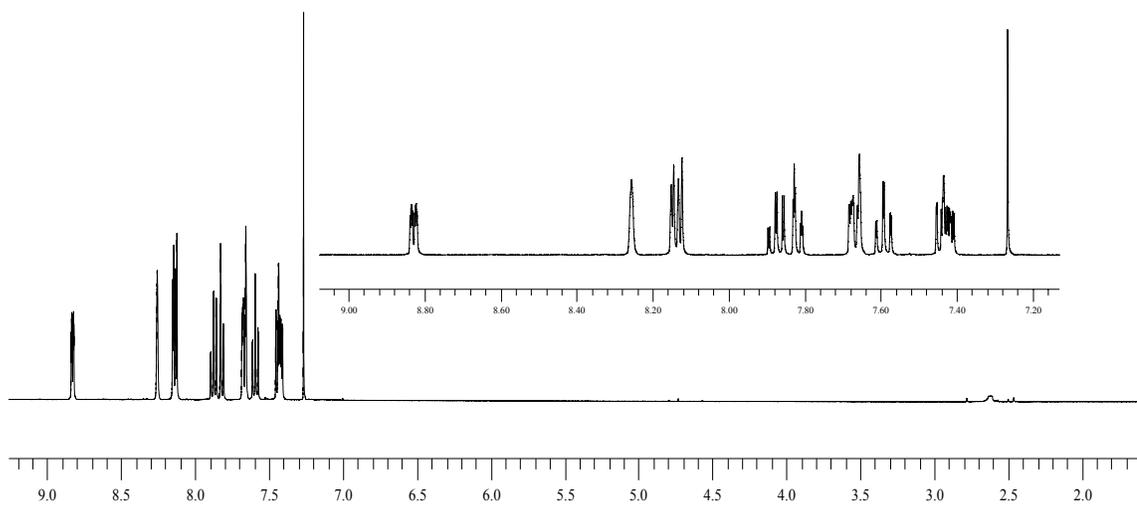


Anexo 5.2 Espectro de masas de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (33**).**

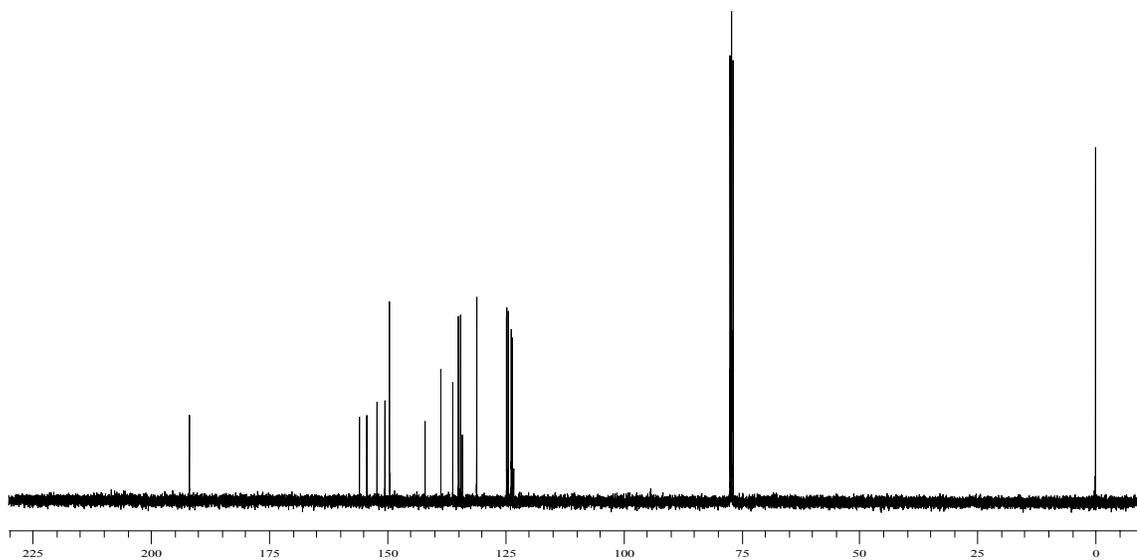
Abundance



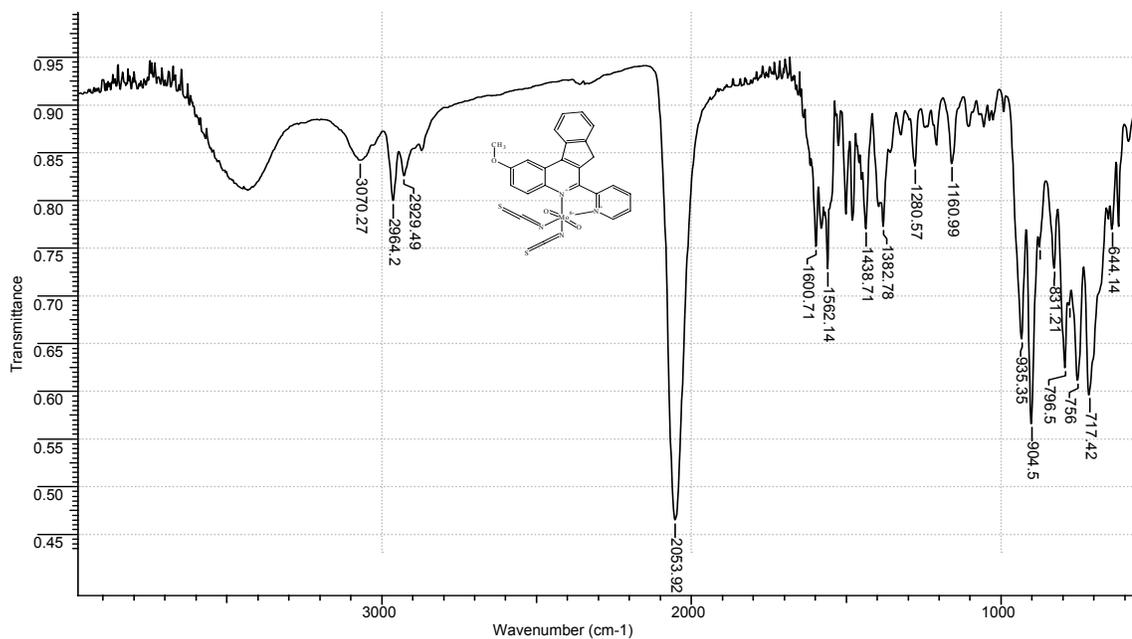
Anexo 5.3 Espectro de RMN-¹H de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (33).



Anexo 5.4 Espectro de RMN-¹³C de la 2-metil-7-oxo-6-(α -piridil)-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (33).

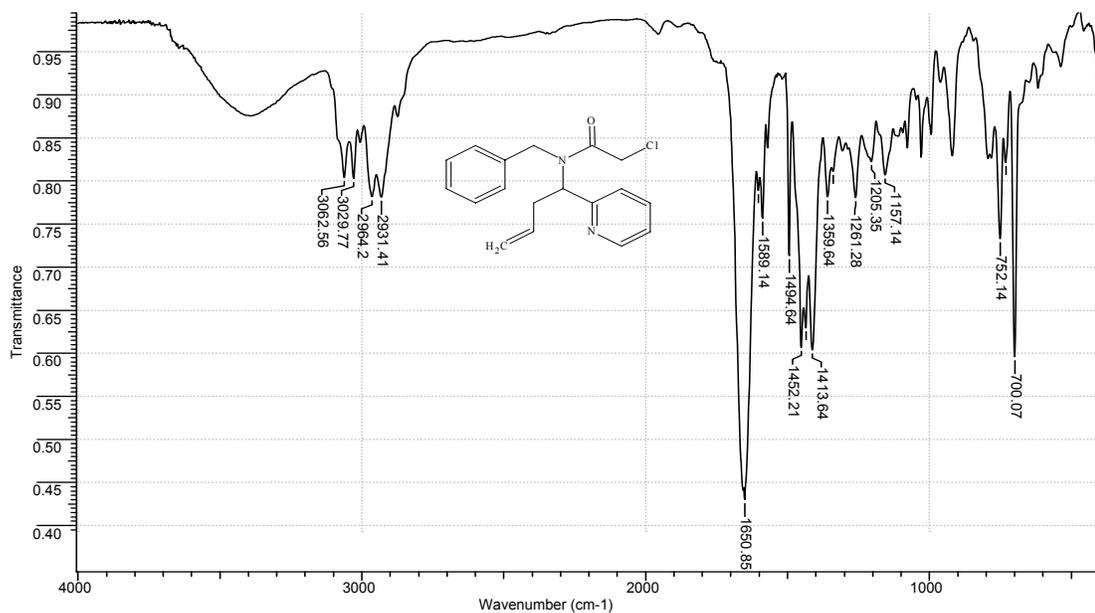


ANEXO 6. Espectro de IR del Complejo de *cis*-dioxo-*cis*-ditiocianato[2-metoxi-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina]molibdeno (VI) (35).



ANEXO 7. Espectro de IR y masas de la N-bencil-2-cloro-N-[1-(α -piridil)but-3-enil]acetamida (38).

Anexo 7.1 Espectro de IR de la N-bencil-2-cloro-N-[1-(α -piridil)but-3-enil]acetamida (38).



Anexo 7.2 Espectro de masas de la N-bencil-2-cloro-N-[1-(α -piridil)but-3-enil]acetamida (38).

