

**CONSTRUCCIÓN EFECTIVA DE NUEVAS MOLÉCULAS QUINOLÍNICAS Y
BENZOFURANÍCAS VÍA REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2] Y [3+2] A
PARTIR DE MATERIAS PRIMAS RENOVABLES**

ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ, *Qco.*



**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA**

2010

**CONSTRUCCIÓN EFECTIVA DE NUEVAS MOLÉCULAS QUINOLÍNICAS Y
BENZOFURANÍCAS VÍA REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2] Y [3+2] A
PARTIR DE MATERIAS PRIMAS RENOVABLES**

Autor:

ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ, *Qco.*

**Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
DOCTOR EN QUÍMICA**

Director:

Prof. VLADIMIR V. KOUZNETSOV, *PhD, DSc*

**LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA**

2010

DEDICATORIA

Dedicada a mi familia con todo el amor...

*a mis padres **Rafael Romero** y **Betty Bohórquez**... quienes aun no pueden creer como
aquel empujoncito pudiese transformar toda una vida...*

*...mis hermanos **Rafael Antonio** y **Jader Richard**... importantes motivos de lucha...*

*...y muy especialmente.... a mi novia **Yolanda Amorocho Gualdrón**, por su amor,
incondicionalidad, paciencia y comprensión.*

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación fue realizada entre los años 2005 y 2009 gracias a la financiación del...

Laboratorio de Química Orgánica y Biomolécula, **LQOBio**, el Centro de Investigación en Biomoléculas, **CIBIMOL** (COLCIENCIAS-CENIVAM, contrato No. 432 del 2004), la Universidad Industrial de Santander, **UIS** a través de la Escuela de Química y la Vicerectoría de Investigación y Extensión **VIE** y **COLCIENCIAS** a través del programa de “Apoyo a Doctorados Nacionales” aplicativo “*Créditos Condonables*” del 2005.

También quiero expresar mis más sinceros agradecimientos a los profesores...

Dr. **Vladimir V. Kouznetsov**_ Director del LQOBio, Universidad Industrial de Santander

Dr. **Juan Manuel Urbina**

Dr. **Michael P. Doyle**_ Universidad de Maryland, Estados Unidos de America

Dr. **Luis Atudillo Saavedra**_ Universidad de Talca, Chile

Dr. **Reinaldo Atencio**_ Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, Venezuela

Dr. **Alexander Briceño**

Ms. **Teresa Gonzalez**

Dra. **Alicia Gomez Barrios**_ Universidad Complutense de Madrid, España

Dra. **Susana Zacchino**_ Universidad de Rosario, Argentina

Dr. **Francisco Arvelo**_ Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Dra. **Elena Stashenko**_ CIBIMOL, Universidad Industrial de Santander

Dr. **Jairo Rene Martinez**

Dr. **Ricardo Fierro**_ Universidad Nacional de Colombia, Bogota

Dra. **Patricia Escobar**_ CINTROC, Universidad Industrial de Santander

Dr. **Jose antonio Henao**_ DRX, Universidad Industrial de Santander

A todo el LQOBio (2005-2010)_ Universidad Industrial de Santander

Dra. Leonor Yamile Vargas_ USTA

Dr. Carlos Mario Meléndez_ UNIATLANTICO

Dr. Amner Muñoz_ Universidad del Norte

Ms. Uriel Mora Cruz_ UPB

Cand. Dr. Diego Fernando Amado_ UM (Estados Unidos)

Cand. Dr. Jose Gregorio Hernandez_ CINVESTAV (MEXICO)

Cand. Dr. Josue Sabastian Bello_ UFR (Brasil)

Cand. Dr. Diego Merchan Arenas_ UIS

Cand. Ms. Jhon Hervin Bermudez_ UniCampinas (Brasil)

Cand. Ms. Javier Alexander Gomez_ Univ Fluminense (Brasil)

Cand. Ms. Fernando Rojas_ UIS

Cand. Ms. Luz Karime Luna_ UIS

Cand. Ms. Sughey Maryuri Martinez_ UNAL

Qco. Santiago Villabona_ UIS

Qca. Aurora Carreño_ UIS

y al resto de nuevos jovenes que se apasionan por la Química Orgánica y que actualmente realizan la investigación de tesis en el LQOBio.

A mis compañeros de postgrado, a todos los profesores que aportaron en mi formación y a todos mis amigos en general... MUCHAS GRACIAS!

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
ESPECIFICACIONES DEL PROYECTO	29
INTRODUCCIÓN	36
1. OBTENCIÓN “ONE-POT” DE LAS NUEVAS 2,4-DIARIL 3-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS, VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER DE TRES COMPONENTES	40
1.1. MARCO CONCEPTUAL	40
1.1.1. Las (tetrahydro)quinolinas: Presencia en la naturaleza e importancia biológica	40
1.1.2. Esfuerzos sintéticos hacia la síntesis de las tetrahydroquinolinas	46
1.1.3. Reacción de cicloadición [4+2] (La reacción de Diels-Alder)	48
1.1.4. Reacción de imino Diels-Alder y la síntesis de las (tetrahydro)quinolinas	52
1.1.5. scCO ₂ y PEG-400, disolventes alternativos en la reacción imino Diels-Alder	62
1.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL	65
1.2.1. Consideraciones generales	65
1.2.2. Obtención “One-Pot” de las nuevas 2,4-diaril tetrahydroquinolinas sustituidas, vía reacción imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por BF ₃ ·OEt ₂	66
a) Utilizando precursores comerciales y condiciones de reacción convencionales	66
b) Usando precursores renovables y condiciones acordes a la química sostenible	78
c) Empleando como medio de reacción alternativo el poli etilenglicol, PEG-400	82
1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	85
1.3.1. Obtención de los nuevos derivados 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos <u>1-21</u> vía reacción de cicloadición [4+2] (reacción de Povarov)	85
1.3.2. Influencia del catalizador ácido en la síntesis de las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas vía reacción de imino DA	87
1.3.3. Obtención de las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas sustituidas <u>1-21</u> empleando precursores comerciales y condiciones convencionales de reacción	89
1.3.4. Obtención de derivados tetrahydroquinolínicos utilizando la reacción de imino DA bajo condiciones acordes a la química sostenible	109

1.3.4.1. Síntesis de las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas <u>5</u> , <u>6</u> , <u>8</u> usando como precursores renovables el aceite esencial y la semilla de anís estrellado	110
1.3.4.2. Síntesis de las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas <u>1</u> , <u>8</u> , <u>10</u> , <u>11</u> , <u>16-17</u> empleando como disolvente alternativo el poli etilenglicol (PEG-400)	114
1.3.5. Actividad antiparasitaria de algunas de las moléculas obtenidas	116
1.3.5.1. Ensayos antimaláricos <i>in vitro</i> frente a <i>Plasmodium falciparum</i>	117
1.3.5.2. Ensayos <i>in vitro</i> frente a <i>Trypanosoma cruzi</i> , <i>Leishmania chagasi</i> y citotoxicidad	119
1.4. CONCLUSIONES	125
<hr/>	
2. SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS α-PIRIDINIL (TETRAHIDRO)INDENO[2,1-<i>c</i>]QUINOLÍNICOS SUSTITUIDOS BASADA EN LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER “ONE POT” DE TRES COMPONENTES	127
2.1. MARCO CONCEPTUAL	127
2.1.1. Las (tetrahidro)indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas y su relevancia biológica	127
2.1.2. Esfuerzos sintéticos hacia la síntesis de las indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas	130
2.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL	133
2.2.1. Consideraciones generales (igual que para el aparte 1.2.1)	135
2.2.2. Síntesis de nuevas α -piridinil 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina sustituidos, basado en la reacción imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por BF ₃ ·OEt ₂	135
a) Obtención de las α -piridinil-7 <i>H</i> -5,6,6a,11 <i>b</i> -tetrahidroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas	135
b) Preparación de las nuevas α -piridinil-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas	142
2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	148
2.3.1. Síntesis de las α -piridil tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina sustituidas <u>22-33</u> vía reacción imino DA de tres componentes	148
2.3.1.1. Influencia del catalizador ácido en la obtención de las 6- α -piridil-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas vía reacción de imino DA	149
2.3.1.2. Síntesis de las 6- α -piridil-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-33</u> mediada por BF ₃ ·OEt ₂ , usando precursores comerciales y condiciones convencionales de reacción	151
2.3.1.3. Estereoquímica de derivados tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos <u>22-33</u>	161

2.3.2.	Obtención de los derivados 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos <u>34-43</u> mediada por azufre (S ₈) a altas temperaturas	163
2.3.3.	Resultados de los estudios de bioactividad de los compuestos sintetizados	171
2.3.3.1.	Ensayos de actividad antitumoral <i>in vitro</i> frente a la línea celular MCF-7	171
2.4.	CONCLUSIONES	174
<hr/>		
3.	OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS 4-ARIL-3-METIL-TETRAHIDROQUINOLÍNICOS, USANDO COMO PRECURSORES <i>N</i>-BENCILANILINAS Y PROPENILBENCENOS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA	175
3.1.	MARCO CONCEPTUAL	175
3.1.1.	La reacción de imino DA catiónica [$4\pi^+ + 2\pi$]	175
3.1.2.	Síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción imino DA catiónica	176
3.2.	SECCIÓN EXPERIMENTAL	185
3.2.1.	Consideraciones generales (igual que para el aparte 1.2.1)	185
3.2.2.	Obtención de las nuevas 4-aril-3-metil-tetrahydroquinolinas vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes catalizada por BF ₃ ·OEt ₂	185
a)	Obtención de las nuevas <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-tetrahydroquinolinas	185
b)	Obtención de las nuevas <i>N</i> -H-4-aril-3-metil-tetrahydroquinolinas	190
3.3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	196
3.3.1.	Obtención de las <i>N</i> -bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas polisustituidas vía reacción de cicloadición catiónica [$4^+ + 2$]	197
3.3.1.1.	Síntesis de las <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas <u>44-51</u> mediada por BF ₃ ·OEt ₂ usando precursores comerciales y condiciones convencionales de reacción	198
3.3.1.2.	Estereoquímica de derivados <i>N</i> -bencil 4-aril-tetrahydroquinolínicos <u>44-51</u>	211
3.3.2.	Obtención de los derivados <i>N</i> -(H)-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos <u>52-59</u> vía una reacción de desbencilación con hidrógeno molecular (H ₂) catalizada por paladio	212
3.3.3.	Actividad antifúngica de las <i>N</i> -bencil(H) 4-aril-tetrahydroquinolinas <u>44-59</u>	223
3.4.	CONCLUSIONES	226
<hr/>		

4. SÍNTESIS DE NUEVOS 2,3-DIHIROBENZO[<i>b</i>]FURAN-5-OLES, ANÁLOGOS MOLECULARES DE NEOLIGNANOS NATURALES, VÍA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [3+2] FORMAL Y POSTERIOR DIVERSIFICACIÓN	227
4.1. MARCO CONCEPTUAL	227
4.1.1. Los neolignanos y los (dihidro)benzo[<i>b</i>]furanos	227
4.1.2. Los (dihidro)benzo[<i>b</i>]furanos en la naturaleza e importancia biológica	229
4.1.3. Esfuerzos sintéticos hacia la síntesis de los (dihidro)benzo[<i>b</i>]furanos	232
4.1.4. Reacción de cicloadición [3+2] formal utilizando la benzoquinona	239
4.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL	243
4.2.1. Consideraciones generales (igual que para el aparte 1.2.1)	243
4.2.2. Obtención de los nuevos 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[<i>b</i>]furan-5-oles sustituidos usando la reacción de cicloadición [3+2] formal catalizada por BiCl ₃	243
a) Utilizando precursores comerciales y condiciones de reacción convencionales	243
b) Usando precursores renovables y condiciones acordes a la química sostenible	246
c) Empleando como medio de reacción alternativo el poli(etilenglicol), PEG-400	248
4.2.3. <i>O</i> -funcionalización de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-oles	250
4.2.4. Obtención de <i>O</i> -acetamidas del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ol	253
4.3. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	257
4.3.1. Obtención de los nuevos derivados 2-aril-3-metil-2,3-dihidroibenzo[<i>b</i>]furan-5-oles <u>60-63</u> vía reacción de cicloadición [3+2] formal	258
4.3.2. Influencia del ácido de Lewis en la síntesis de derivados las 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-oles a través de la cicloadición [3+2] formal	259
4.3.3. Obtención de los derivados 2,3-dihidrobencofuranoles <u>60-63</u> empleando precursores comerciales y previamente sintetizados, en condiciones de reacción convencionales	261
4.3.3.1. Estereoquímica de los derivados 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuranólicos <u>60-63</u>	272
4.3.4. Obtención de derivados 2,3-dihidrobencofuránicos utilizando la reacción de cicloadición [3+2] formal bajo condiciones acordes a la química sostenible	274

4.3.4.1. Síntesis del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-ol <u>60</u> usando como precursor renovable tanto el aceite esencial, como la semilla de anís estrellado	275
4.3.4.2. Síntesis de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranoles <u>60-63</u> empleando como medio de reacción alternativo el poli etilenglicol (PEG-400)	278
4.3.5. <i>O</i> -Funcionalización de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-oles utilizando el halogenuro adecuado y bajo condiciones suaves de reacción	279
4.3.6. Obtención de <i>O</i> -acetamidas del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3- dihidrobenzofuran-5-ol a partir de cloroacetamidas preformadas y condiciones de reacción suaves	284
4.3.7. Actividad antifúngica de las nuevos 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranoles y sus derivados <i>O</i> -funcionalizados <u>60-72</u>	289
4.4. CONCLUSIONES	292
<hr/>	
5. BIBLIOGRAFIA	293
<hr/>	

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Efecto del catalizador en la síntesis de la 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>1</u> .	88
Tabla 2. Nuevas 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>1-10</u> usando <i>trans</i> -anetol como dienófilo.	90
Tabla 3. Nuevas 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>11-21</u> , usando isoeugenol como dienófilo.	92
Tabla 4. Características espectrales de IR para las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>1-21</u> .	95
Tabla 5. Características espectrales en CG-EM para las 2,4-diaril tetrahidroquinolinas <u>1-21</u> .	99
Tabla 6. Registros espectrales en ¹ H RMN de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>1-10</u> .	104
Tabla 7. Registros espectrales en ¹ H RMN de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas <u>11-21</u> .	105
Tabla 8. 2,4-Diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas obtenidas a partir de anís estrellado.	112
Tabla 9. Parámetros fisicoquímicos de reacción de cicloadición [4+2] en CH ₃ CN y PEG-400.	115
Tabla 10. Actividad antimalárica <i>in vitro</i> frente <i>P. falciparum</i> de las THQs <u>1</u> , <u>3-9</u> .	118
Tabla 11. Resultados de actividad antiprotozoaria contra el <i>T. cruzi</i> y citotoxicidad en células Vero de las 2,4-diaril tetrahidroquinolinas <u>1</u> y <u>3-9</u> .	120
Tabla 12. Resultados de actividad antiprotozoaria contra el <i>L. chagasi</i> y citotoxicidad en células THP-1 las 2,4-diaril tetrahidroquinolinas <u>1</u> y <u>3-9</u> .	121
Tabla 13. Resultados de evaluación de parámetros de Lipinski para THQs <u>1</u> y <u>3-9</u> .	123
Tabla 14. Efecto del catalizador en la síntesis de la tetrahidroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>28</u> .	150
Tabla 15. Nuevas tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-33</u> usando como dienófilo indeno.	152
Tabla 16. Características espectrales IR de las tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-33</u> .	153
Tabla 17. Características espectrales CG-EM para tetrahidroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-33</u> .	156
Tabla 18. Registros espectrales en ¹ H RMN de las tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-27</u> .	160

Tabla 19. Datos espectrales ¹ H RMN para tetrahydro-7 <i>H</i> -indenoquinolinas <u>28-33</u> .	161
Tabla 20. Parámetros fisicoquímicos de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>34-43</u> sintetizadas.	165
Tabla 21. Características espectrales IR para la 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>34-43</u> .	166
Tabla 22. Registros espectrales en ¹ H RMN de las tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>34-43</u> .	170
Tabla 23. Resultados de actividad antitumoral (MCF-7) de los derivados 6-(α -piridil) tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos <u>22-33</u> y 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos <u>34-43</u> sintetizados.	172
Tabla 24. Nuevas <i>N</i> -bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas usando propenilbencenos como dienófilo.	199
Tabla 25. Características espectrales IR para las <i>N</i> -bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas <u>44-51</u> .	202
Tabla 26. Características espectrales CG-EM de las <i>N</i> -bencil tetrahydroquinolinas <u>44-51</u> .	205
Tabla 27. Registros espectrales ¹ H RMN de las <i>N</i> -bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas <u>44-47</u> .	210
Tabla 28. Registros espectrales ¹ H RMN de las <i>N</i> -bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas <u>48-51</u> .	210
Tabla 29. Parámetros fisicoquímicos de 4-aryl-3-metil-tetrahydroquinolinas <u>52-59</u> .	214
Tabla 30. Características espectrales IR para las 4-aryl-3-metil-tetrahydroquinolinas <u>52-59</u> .	215
Tabla 31. Características espectrales CG-EM para las C3/C4 tetrahydroquinolinas <u>52-59</u> .	218
Tabla 32. Registros espectrales en ¹ H RMN de las <i>N</i> -(H) 4-aryl-tetrahydroquinolinas <u>52-55</u> .	221
Tabla 33. Registros espectrales en ¹ H RMN de las <i>N</i> -(H) 4-aryl-tetrahydroquinolinas <u>56-59</u> .	222
Tabla 34. Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) (μ g/mL) para las <i>N</i> -bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas <u>44-51</u> .	224
Tabla 35. Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) (μ g/mL) para las <i>N</i> -(H) 4-aryl-tetrahydroquinolinas <u>52-59</u> .	225
Tabla 36. Efecto del catalizador en la síntesis del 2-aryl-3-metil-2,3-dihydrobenzofuranol <u>60</u> .	260
Tabla 37. Propiedades fisicoquímicas de los derivados 2,3-dihydrobenzofuranoles <u>60-63</u> .	261

Tabla 38. Características espectrales IR para los 2,3-dihidrobencofuranoles <u>60-63</u> .	264
Tabla 39. Características espectrales CG-EM para los 2,3-dihidrobencofuranoles <u>60-63</u> .	268
Tabla 40. Registros espectrales ¹ H RMN de los derivados 2,3-dihidrobencofuránicos <u>60-63</u> .	272
Tabla 41. Parámetros fisicoquímicos de la cicloadición [3+2] formal en CH ₃ CN y PEG-400.	279
Tabla 42. Propiedades fisicoquímicas de las <i>O</i> -acetamidas 2,3-dihidrobencofuranos <u>69-72</u> .	285
Tabla 43. Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) (µg/mL) para los 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-oles y sus derivados <i>O</i> -funcionalizados <u>60-72</u> .	290

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Derivados quinolínicos de origen natural con importancia farmacológica.	41
Figura 2. Estructura de antibióticos naturales tetrahydroquinolínicos.	42
Figura 3. Nuevas tetrahydroquinolinas de la <i>Galipea officinalis</i> .	43
Figura 4. Quinolinas sintéticas con marcada actividad biológica.	44
Figura 5. Derivados tetrahydroquinolínicos bioactivos.	45
Figura 6. Otros ejemplos de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas bioactivas	45
Figura 7. Estructura de los compuestos 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos obtenidos, utilizando como dienófilos de la reacción de imino DA el <i>trans</i> -anetol y el isoeugenol comerciales.	66
Figura 8. Derivados 2-fenil-4-anisil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos <u>5-6, 8</u> obtenidos utilizando aceite esencial y semillas de anís estrellado como fuente de dienófilos de la reacción de imino DA.	78
Figura 9. Compuestos 2-fenil-4-anisil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos <u>1, 8, 10, 11, 16 y 17</u> sintetizadas a partir de anilinas, benzaldehído y <i>trans</i> -anetol e isoeugenol comercial en PEG-400 como un medio de reacción “verde”.	82
Figura 10. Bandas de absorción características del IR de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>10</u> .	93
Figura 11. Bandas de absorción características del IR de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>11</u> .	94
Figura 12. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>11</u> .	96
Figura 13. Patrón de fragmentación (EM) de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>11</u> .	96
Figura 14. Patrón de fragmentación (EM) de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>16</u> .	98
Figura 15. Espectro de ¹ H-RMN de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u> .	101
Figura 16. Espectro ¹ H- ¹ H COSY de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>3</u> .	101
Figura 17. Espectro de ¹ H-RMN de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>11</u> .	102
Figura 18. Espectro ¹ H- ¹ H COSY de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>11</u> .	103

Figura 19. Estructura de los cicloaductos de Diels-Alder para las tetrahydroquinolinas <u>1-21</u> .	106
Figura 20. Acoplamiento entre los protones 2-H y 4-H con el protón 3-H tetrahydroquinolínico.	107
Figura 21. Isómeros mayoritario y minoritario de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>19</u> .	108
Figura 22. Representación Ortep para las estructuras de las tetrahydroquinolinas <u>6</u> y <u>13</u> .	109
Figura 23. Acceso al precursor renovable <i>trans</i> -anetol a partir de semilla de anís estrellado.	111
Figura 24. Estructuras de algunos derivados indenoquinolínicos.	128
Figura 25. Potentes derivados quinolínicos policíclicos inhibidores de las topoisomerasas.	129
Figura 26. Estructuras de las α -piridil-7 <i>H</i> -5,6,6a,11 <i>b</i> -tetrahydroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-33</u> , sintetizadas usando condiciones convencionales de reacción, a partir de anilinas, α -piridincarboxialdehído e indeno comercial.	135
Figura 27. Estructuras de las α -piridil-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>34-43</u> , sintetizadas a partir de las respectivas tetrahydroquinolinas <u>22-27</u> y <u>30-33</u> usando la reacción de aromatización con azufre (S ₈) y elevadas temperaturas.	142
Figura 28. Bandas de absorción características del IR de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>33</u> .	153
Figura 29. Corriente iónica total reconstruida (CG) del tetrahydroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>31</u> .	154
Figura 30. Patrón de fragmentación (EM) de la tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>31</u> .	155
Figura 31. Espectro de ¹ H-RMN de la 6- α -piridil tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>28</u> .	158
Figura 32. Espectro ¹ H- ¹ H COSY de la 6- α -piridil tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>28</u> .	158
Figura 33. Espectro de ¹ H-RMN de la 6- α -piridil tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>33</u> .	159
Figura 34. Acoplamiento entre los protones 6-H y 11 <i>b</i> -H con el 6a-H de las indenoTHQs.	162
Figura 35. Representación Ortep para las estructuras de las tetrahydroquinolina <u>24</u> .	163
Figura 36. Bandas de absorción características en el IR de la indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>42</u> .	166
Figura 37. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>41</u> .	167

Figura 38. Patrón de fragmentación (EM) de la 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>41</u> .	167
Figura 39. Espectro de ¹ H-RMN de la 6- α -piridil 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>41</u> .	168
Figura 40. Estructuras de las <i>N</i> -bencil-4- <i>aril</i> -3-metil-tetrahidroquinolinas <u>44-51</u> obtenidas utilizando como dienófilos en la reacción, el <i>trans</i> -anetol y el isoeugenol comerciales.	185
Figura 41. Estructuras de las <i>N</i> -H-4- <i>aril</i> -3-metil-tetrahidroquinolinas <u>52-59</u> obtenidas vía una reacción de desbencilación con hidrogeno molecular (H ₂) catalizada por paladio.	190
Figura 42. Absorciones características en IR de la <i>N</i> -bencil 4- <i>aril</i> -tetrahidroquinolina <u>44</u> .	200
Figura 43. Bandas de absorción del espectro IR de la <i>N</i> -bencil 4- <i>aril</i> -tetrahidroquinolina <u>49</u> .	201
Figura 44. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la <i>N</i> -bencil tetrahidroquinolina <u>46</u> .	202
Figura 45. Patrón de fragmentación (EM) de la <i>N</i> -bencil 4- <i>aril</i> -tetrahidroquinolina <u>46</u> .	203
Figura 46. Patrón de fragmentación (EM) de la <i>N</i> -bencil 4- <i>aril</i> -tetrahidroquinolina <u>49</u> .	205
Figura 47. Espectro ¹ H-RMN de la <i>N</i> -bencil-4- <i>aril</i> -3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>50</u> .	207
Figura 48. Espectro ¹ H- ¹ H COSY de la <i>N</i> -bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>50</u> .	208
Figura 49. Espectro ¹ H-RMN de la <i>N</i> -bencil-4- <i>aril</i> -3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>46</u> .	209
Figura 50. Estructura de posibles cicloaductos de Diels-Alder para la tetrahidroquinolina <u>44</u>	211
Figura 51. Acoplamientos entre protones 2-H y 4-H con el 3-H de la tetrahidroquinolina <u>44</u> .	212
Figura 52. Bandas de absorción características IR de la C3/C4 tetrahidroquinolina <u>52</u> .	215
Figura 53. Bandas de absorción características IR de la C3/C4 tetrahidroquinolina <u>59</u> .	216
Figura 54. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la C3/C4 tetrahidroquinolina <u>54</u> .	217
Figura 55. Patrón de fragmentación (EM) de la 4- <i>aril</i> -3-metil-tetrahidroquinolina <u>54</u> .	217
Figura 56. Espectro de ¹ H-RMN de la 4- <i>aril</i> -3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina <u>59</u> .	219

Figura 57. Espectro ^1H - ^1H COSY de la 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>59</u> .	220
Figura 58. Espectro de ^1H -RMN de la 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>53</u> .	221
Figura 59. Clasificación de lignanos y neolignanos presentes en la naturaleza.	228
Figura 60. Lignanos y neolignanos naturales con propiedades biológicas relevantes.	230
Figura 61. Presencia del esqueleto 2,3-dihidrobenczo[<i>b</i>]furánico en moléculas complejas.	231
Figura 62. Otros ejemplos de 2,3-dihidrobenczo[<i>b</i>]furanos en moléculas complejas.	231
Figura 63. Estructuras de los 2-aril 3-metil-2,3-dihidrobenczo[<i>b</i>]furan-5-oles <u>60-63</u> obtenidos usando como alquenos el <i>trans</i> -anetol e isoeugenol comerciales y <i>o</i> -alquil derivados del isoeugenol previamente preparados.	243
Figura 64. Estructura del <i>trans</i> -3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczofuran-5-ol <u>60</u> , obtenido utilizando aceite esencial y semillas de anís estrellado como fuente de dienófilos de la reacción de cicloadición [3+2] formal.	246
Figura 65. 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczo[<i>b</i>]furan-5-oles <u>60-63</u> obtenidos usando como alquenos el <i>trans</i> -anetol e isoeugenol comerciales y <i>o</i> -alquil derivados del isoeugenol en PEG-400 como un medio “verde” de reacción.	248
Figura 66. Estructuras de los <i>O</i> -alquil derivados del <i>trans</i> -2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenczofuran-5-ol <u>64-68</u> obtenido utilizando el halogenuro adecuado en CH_2Cl_2 como solvente y a temperatura ambiente.	250
Figura 67. Estructuras de los <i>O</i> -acetamidas del <i>trans</i> -3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczofuran-5-ol <u>69-72</u> .	253
Figura 68. Bandas de absorción características en IR del 2,3-dihidrobenczofuranol <u>60</u> .	263
Figura 69. Bandas de absorción características en IR del 2,3-dihidrobenczofuranol <u>61</u> .	264
Figura 70. Corriente iónica total reconstruida (CG) del 2,3-dihidrobenczofuranol <u>60</u> .	265
Figura 71. Patrón de fragmentación (EM) del 2,3-dihidrobenczofuranol <u>60</u> .	265
Figura 72. Patrón de fragmentación (EM) del 2,3-dihidrobenczofuranol <u>62</u> .	267
Figura 73. Espectro ^1H -RMN del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenczofuran-5-ol <u>60</u> .	270
Figura 74. Espectro ^1H - ^1H COSY del 3-metil-2-anisil-2,3-dihidrobenczofuran-5-ol <u>60</u> .	270

Figura 75. Espectro de ^1H -RMN del 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-ol <u>61</u> .	271
Figura 76. Estructura de dos posibles productos de la reacción de cicloadición [3+2] formal.	273
Figura 77. Acoplamientos entre los protones 2-H y 3-H del 2,3-dihidrobencofuranol <u>60</u> .	274
Figura 78. Acceso al precursor renovable <i>trans</i> -anetol a partir de la semilla de anís estrellado.	276
Figura 79. Estructuras de <i>O</i> -derivados de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-oles.	280
Figura 80. Bandas de absorción características IR del 5-aciloxi 2,3-dihidrobencofurano <u>65</u> .	281
Figura 81. Corriente iónica total reconstruida (CG) del 5-aciloxi 2,3-dihidrobencofurano <u>65</u> .	282
Figura 82. Patrón de fragmentación (EM) del 5-aciloxi 2,3-dihidrobencofurano <u>65</u> .	282
Figura 83. Espectro de ^1H -RMN del 5-aciloxi 2,3-dihidrobencofurano <u>65</u> .	283
Figura 84. Bandas de absorción características IR del <i>O</i> -acetamida dihidrobencofurano <u>72</u> .	285
Figura 85. Corriente iónica total reconstruida (CG) del <i>O</i> -acetamida dihidrobencofurano <u>72</u> .	286
Figura 86. Patrón de fragmentación (EM) de la <i>O</i> -acetamida dihidrobencofurano <u>72</u> .	287
Figura 87. Espectro de ^1H -RMN de la <i>O</i> -acetamida dihidrobencofurano <u>72</u> .	288

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Análisis retrosintético del anillo tetrahydroquinolínico.	47
Esquema 2. Estado de transición para una reacción tipo Diels-Alder.	48
Esquema 3. Regioselectividad en la reacción de Diels-Alder.	49
Esquema 4. Estereoespecificidad de la reacción de Diels-Alder.	50
Esquema 5. Estados de transición propuestos en el mecanismo de la reacción DA.	51
Esquema 6. Posibles estados de transición para la reacción de DA concertada.	52
Esquema 7. Rutas para la construcción del sistema tetrahydroquinolínico.	53
Esquema 8. Reacción de imino DA catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.	55
Esquema 9. Reacción aza DA catalizada a partir de iminas preformadas.	56
Esquema 10. Reacción de imino DA de tres componentes en fase líquida.	57
Esquema 11. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía un proceso de dominó.	58
Esquema 12. Acceso a derivados tetrahydroquinolínicos vía un proceso de dominó.	59
Esquema 13. Obtención de 2-aril-tetrahydroquinolinas vía imino DA utilizando NVP.	60
Esquema 14. RMC promovida por BiCl_3 y CAN para la obtención de tetrahydroquinolinas.	61
Esquema 15. Obtención de THQ empleando isoeugenol como dienófilo.	61
Esquema 16. Análisis retrosintético para acceder a las nuevas 2,4-diaril tetrahydroquinolinas.	85
Esquema 17. Posible mecanismo para la obtención de 2,4-diaril tetrahydroquinolinas <u>I-2I</u> .	86
Esquema 18. Síntesis de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina <u>I</u> vía reacción de imino DA.	87
Esquema 19. Preparación de las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas <u>I-2I</u> vía reacción de Povarov.	89
Esquema 20. Posible ruta de fragmentación de la 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahydroquinolina <u>II</u> .	97
Esquema 21. Síntesis de las THQ <u>5</u> , <u>6</u> , y <u>8</u> a partir de aceite esencial y semilla de anís estrellado.	112
Esquema 22. 2,4-Diaril tetrahydroquinolinas obtenidas usando como disolvente PEG-400.	114
Esquema 23. Ruta sintética lineal y multipasos para la síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas.	130

Esquema 24. Síntesis one-pot de indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas a partir de 1,3-indandióna.	131
Esquema 25. Síntesis de indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas mediante la reacción de aza DA.	1132
Esquema 26. Obtención de indeno(tetrahydro)quinolinas vía reacción de Povarov.	133
Esquema 27. Análisis retrosintético para acceder a las nuevas tetrahydroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas.	148
Esquema 28. Posible mecanismo de la síntesis de tetrahydroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-33</u> .	149
Esquema 29. Síntesis de la tetrahydroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>28</u> vía reacción imino DA.	150
Esquema 30. Obtención de las tetrahydroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas <u>22-33</u> vía reacción de Povarov.	151
Esquema 31. Posible ruta de fragmentación de la tetrahydro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina <u>31</u> .	155
Esquema 32. Síntesis de los derivados 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos <u>34-43</u> .	164
Esquema 33. Posibles vías de acceso a los precursores catiónicos 2-azabutadienos.	175
Esquema 34. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción imino Diels-Alder catiónica.	176
Esquema 35. Síntesis de derivados de ciclopenta[<i>c</i>]quinolinas vía cicloadición [$4\pi^+ + 2\pi$].	176
Esquema 36. Competencia que se presenta cuando se usa exceso de formaldehído.	177
Esquema 37. Posible mecanismo por pasos en la síntesis de ciclopenta[<i>c</i>]quinolinas.	178
Esquema 38. El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de tetrahydroquinolinas.	178
Esquema 39. Síntesis de THQ utilizando nuevamente un derivado del benzotriazol.	179
Esquema 40. Posible esquema sintético por pasos para acceder a las <i>N</i> -arilamino THQs.	180
Esquema 41. Síntesis de octahidroacridinas vía reacción dominó.	180
Esquema 42. Reacción tipo Ugi de 3 componentes / reacción de Diels Alder intramolecular.	181
Esquema 43. Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando Dy(OTf) ₃ como catalizador.	181
Esquema 44. Pérdida <i>in situ</i> de grupo lábil e ionizable del sustrato en la síntesis de THQs.	182

Esquema 45. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de <i>N</i> -metil- <i>N</i> -alquilaminas.	183
Esquema 46. Análisis retrosintético para acceder a los derivados de las nuevas <i>N</i> -bencil 4-aril-3-metil tetrahydroquinolinas <u>44-51</u> .	196
Esquema 47. Posible esquema de reacción para la síntesis de de las nuevas <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas <u>44-51</u> .	197
Esquema 48. Obtención de las <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-tetrahydroquinolinas <u>44-51</u> vía reacción imino DA catiónica.	199
Esquema 49. Posible ruta de fragmentación de la <i>N</i> -bencil 4-aril-tetrahydroquinolina <u>46</u> .	204
Esquema 50. Posible ruta de fragmentación de la <i>N</i> -bencil 4-aril-tetrahydroquinolina <u>49</u> .	205
Esquema 51. Síntesis de los derivados 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos <u>52-59</u> .	213
Esquema 52. Posible mecanismo para la dimerización oxidativa de fenilpropenos.	233
Esquema 53. Reacción general de acoplamiento con fenilpropenos.	233
Esquema 54. Síntesis diastereoselectiva del dihidrodiisoeugenol y su aplicación sintética.	234
Esquema 55. Síntesis de benzo[<i>b</i>]furanos catalizada por $\text{PhI}(\text{OCF}_3)_2$ y $\text{LiClO}_4/\text{CH}_3\text{NO}_2$.	235
Esquema 56. Síntesis del conocarpan vía la “cicloadición oxidativa” de ciclohexenonas.	235
Esquema 57. Esquema mecanístico del reordenamiento de Schmidt.	236
Esquema 58. Demetilación y ciclación simultánea mediada por el tribromuro de boro.	236
Esquema 59. Síntesis de 2-aril-2,3-dihidrobencofuran-5-oles vía transposición de Claisen.	237
Esquema 60. Ciclación intramolecular inducida por acetato de mercurio o por el bromo.	237
Esquema 61. Síntesis one-pot de 2-aril-2,3-dihidrobencofuranos.	238
Esquema 62. Aductos de Baylis-Hillman en la síntesis de 2,3-dihidrobencofuranos.	239
Esquema 63. Cicloadición [3+2] formal catalizada por diferentes ácidos de Lewis.	240
Esquema 64. Síntesis de 2,3-dihidrobencofuranos a partir del <i>trans</i> -anetol y benzofuranos.	241
Esquema 65. Análisis retrosintético para acceder a los derivados dihidrobencofuránicos.	257

Esquema 66. Posible esquema mecanístico para la síntesis de dihidrobenzofuranos <u>60-63</u> .	258
Esquema 67. Síntesis del 2,3-dihidrobenzofuranol <u>60</u> vía reacción de cicloadición [3+2] formal.	259
Esquema 68. Preparación de los 2,3-dihidrobenzofuranos <u>60-63</u> vía cicloadición [3+2] formal.	261
Esquema 69. Posible ruta de fragmentación del 2,3-dihidrobenzofuranol <u>60</u> .	267
Esquema 70. Posible ruta de fragmentación del 2,3-dihidrobenzofuranol <u>62</u> .	268
Esquema 71. Síntesis del 2,3-dihidrobenzofuranol <u>60</u> a partir de aceite esencial y semilla de anís.	276
Esquema 72. 2,3-Dihidrobenzofuranos obtenidos usando PEG-400 como medio de reacción.	278
Esquema 73. <i>O</i> -Acetamidas del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol <u>60</u> .	284

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

Ac: Acetil

AE: Aceite Esencial

Ar: Arilo

***p*-TsOH:** Ácido *p*-toluensulfónico

All: Alilo

Bn: Bencilo

°C: Grados Celsius

cm⁻¹: Centímetros recíprocos

CQ: Cloroquina

¹³C-RMN: Resonancia magnética nuclear de carbono 13

CAN: Amonio Nitrato de Cerio

CCF: Cromatografía en Capa Fina

CG-EM: Cromatografía de Gases-Espectrometría de Masas

CH₃CN: Acetonitrilo

CMC: Condensación Multicomponente

DA: Reacción de Diels Alder

δ: Desplazamiento Químico

d: doblete

dd: doble dobletes

DCM: Diclorometano

DCB: Diclorobenceno

DFT: Density Functional Theory

DDQ: Diclorodicianoquinona

DEPT-135: Distortionless Enhancement of Polarization Transfer (135° decoupler pulse)

DMF: N,N-Dimetilformamida

DMSO-d₆: Dimetilsulfóxido deuterado

DOS: Síntesis Orientada a la Diversidad

EM: Espectro de Masas

EI: Impacto de Electrones
Et: Etilo
ET: Estado de Transición
eV: Electronvoltios
F: Faraday
FDA: U.S. Food and Drug Administration
g: Gramos
g/mol: Gramos por mol
¹H-¹H COSY: Correlation Spectroscopy
HMBC: Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC: Heteronuclear multiple quantum coherence
¹H-RMN: Resonancia magnética nuclear de protones
H_{ax}: Hidrogeno axial
H_e: Hidrógeno ecuatorial
Hz: Hertz
IC₅₀: Concentración inhibitoria del 50%
IDA: Reacción de Imino Diels-Alder
InCl₃: Tricloruro de Indio
IPB: Ión Pico de Base
iPrOH: Isopropanol
IR: Espectroscopia Infrarroja
J: Constante de acoplamiento
L. Chagasi: *Leishmania Chagasi*
Log P: Logaritmo del coeficiente de partición octanol/agua
M: Mega
m: Multiplete
M⁺: Ion molecular
Me: Metilo
MeOH: Metanol
µg/mL: Microgramos por mililitro

mg/L: Miligramos por litro
Min: Minutos
mL: Mililitros
mmol: Milimoles
MS: Espectrometría de Masas
MW: Radiación de microondas
m/z: Relación masa sobre carga
NAEH: Número de aceptores de enlaces de hidrógeno
ND: No Detectado
NDEH: Número de dadores de enlaces de hidrógeno
NER: Número de enlaces rotables
NMDA: N-metil-D-aspartato
OMe: Metoxilo
PEG 400: Polietilenglicol con peso molecular promedio de 400
Pc: Presión crítica
P.f: Punto de fusión
P. falciparum: *Plasmodium falciparum*
Ph: Fenilo
PhH: Benceno
PhMe: Tolueno
PIB: Producto interno bruto
PM: Peso molecular
%p/p: Porcentaje peso a peso
ppm: Partes por millón
Pr: Propilo
Py: Piridil
q: Cuartete
QSAR: Quantitative Structure-Activity Relationship
RMC: Reacciones Multicomponentes
RMN: Resonancia Magnética Nuclear

r.t.: Temperatura Ambiente
Rto: Rendimiento
RX: Difracción de Rayos X
s: Singulete
SAR: Relaciones de estructura-actividad
scCO₂: Dióxido de Carbono Súper Crítico
SCF: Fluido Súper Crítico
S_NAr: Sustitución nucleofílica aromática
t: Triplete
t.a.: Temperatura ambiente
***t*-Bu**: *Terc*-butilo
THQ: Tetrahydroquinolina
TLC: Cromatografía en Capa Fina
Ln(OTf)₃: Triflatos de Lantánido
Tc: Temperatura crítica
T. cruzi: *Trypanosoma cruzi*
THF: Tetrahydrofurano
t_R: Tiempo de retención
Me₄Si (TMS): Tetrametilsilano
TBHP: *t*-Butilhidroperóxido
TFA: Ácido Trifluoroacético
THQ: Tetrahydroquinolina
TOS: Síntesis Orientada a un Objetivo
TPT: 2,4,6-Trifenilpirilium Tetrafluoroborato
UV-VIS: Ultravioleta-visible
Vib. F: Vibración de flexión
Vib. T: Vibración de tensión
W: watts o watios
Z: Número de Moléculas por Celda Unidad

ESPECIFICACIONES DEL PROYECTO

TÍTULO:

Construcción Efectiva de Nuevas Moléculas Quinolínicas y Benzofuranícas Vía Reacciones de Cicloadición [4+2] y [3+2] a partir de Materias Primas Renovables

AUTOR:

Arnold Rafael Romero Bohórquez, *Qco.*

DIRECTOR DEL PROYECTO:

Prof. Vladímir V. Kouznetsov, *PhD, DSc.*

ENTIDAD FINANCIADORA:

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolécula, **LQOBio**, el Centro de Investigación en Biomoléculas, **CIBIMOL (COLCIENCIAS-CENIVAM)**, contrato No. 432 del 2004), la Universidad Industrial de Santander, **UIS** y **COLCIENCIAS** a través del programa de “**Apoyo a Doctorados Nacionales**” aplicativo “*Créditos Condonables*” del 2005.

PRODUCTOS (PUBLICACIONES EN REVISTAS Y TRABAJOS EN EVENTOS):

✓ Artículos Completos Publicados en Revistas Internacionales:

1. Arnold R. Romero Bohórquez, V.V. Kouznetsov*, Doyle M. P. “*Cu(OTf)₂-Catalyzed Three-Component Imino Diels-Alder Reaction Using Propenylbenzenes: Synthesis of 2,4-Diaryl Tetrahydroquinoline Derivatives*”. *Letters in Organic Chemistry*. Estado: **Manuscrito Aceptado, 2010.**

2. **Arnold R. Romero Bohórquez**, V.V. Kouznetsov*. “An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyl-tetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions”. *Synlett*. No. 6, p970 – 972, **2010**.
3. **Arnold R. Romero Bohórquez**, V.V. Kouznetsov*, González, T., Briceño, A. “2-Ethyl-6-(α -pyridinyl)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinoline”. *Acta Cryst.* v. E66, p680 – 681, **2010**.
4. V.V. Kouznetsov*, **Arnold R. Romero Bohórquez**, Astudillo, L. “A Convenient Procedure for the Synthesis of New α -Pyridinyl Substituted 7*H*-Indeno[2,1-*c*]quinoline Derivatives Based on Three-Component Imino Diels-Alder Reaction”. *Synthesis*. No. 24, p4219 – 4225, **2009**.
5. V. V. Kouznetsov*, Ochoa-Puentes C., **Arnold R. Romero Bohórquez**, Meneses-Marcel A., Marrero-Ponce Y., et. al. “New Antitrichomonal Drug-like Chemicals Selected by Bond (Edge)-Based TOMOCOMD-CARDD Descriptors”. *Journal of Biomolecular Screening*. v. 13, p785 – 794, **2008**.
6. V. V. Kouznetsov*, Merchan, Diego R., **Arnold R. Romero Bohórquez**. “PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with Isoeugenol and Anethole”. *Tetrahedron Letters*. v. 49, p.3097 – 3100, **2008**.
7. V. V. Kouznetsov*, **Arnold R. Romero Bohórquez**, Stashenko, E. “Three-component imino Diels–Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines”. *Tetrahedron Letters*. v. 48, p.8855 – 8860, **2007**.
8. V. V. Kouznetsov*, Puentes, C. O., **Arnold R. Romero Bohórquez**, Zacchino, S. A., Sortino, M., Gupta, M., et. al. “A Straightforward Synthetic Approach to Antitumoral Pyridinyl Substituted 7*H*-Indeno[2,1-*c*]Quinoline Derivatives Via Three-Component Imino Diels-Alder Reaction”. *Letters in Organic Chemistry*. v. 3, p.300 – 304, **2006**.

✓ **Artículos Completos Publicados en Revistas Nacionales:**

1. **Arnold R. Romero Bohórquez., V. V. Kouznetsov*, Arenas, D. R. M.** “Reacción de imino Diels-Alder de tres componentes con precursores de origen natural. Generación de nuevas tetrahydroquinolinas 2,4-diaril disustituidas”. *Scientia et Technica*. v. XIII, p.91 – 95, **2007**.

✓ **Trabajos Presentados en Eventos Científicos Internacionales:**

1. **Arnold R. Romero Bohórquez., V. V. Kouznetsov.** “Síntesis de 2,3-dihidrobenzofuranos vía reacción de cicloadición [3+2] formal usando condiciones de reacción acordes a la química sostenible” En: XXIX Congreso Latinoamericano de Química y XVI Congreso Colombiano de Química, 2010, Cartagena-Colombia. (Resumen aceptado/modalidad Pendiente)

2. **Arnold R. Romero Bohórquez., V. V. Kouznetsov.** “Propenylbenzenes as Dienophiles in the Cationic Imino Diels-Alder Reaction”. En: 13th Brazilian Meeting on Organic Synthesis, **2009**, Sao Pedro-Brasil. (Poster)

3. **Arnold R. Romero Bohórquez., V. V. Kouznetsov, Arenas, D. R. M.** “Reacciones de Cicloadición del Isoeugenol en PEG400”. En: Primer Simposio Iberoamericano de Química Orgánica, **2007**, Mar del Plata, Buenos Aires-Argentina. (Poster)

4. **Arnold R. Romero Bohórquez., V. V. Kouznetsov, C. O. Puentes, et al.** “Bond-Based Quadratic TOMOCOMD-CARDD Molecular Indices & Statistical Techniques for New Antitrichomonal Drug-like Compounds Discovery”. En: 10th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, **2006**, Santiago de Compostela-España. (Poster)

5. Arnold R. Romero Bohórquez., V. V. Kouznetsov. “Síntesis Simple y Efectiva de Nuevos Derivados de 4-Anisil-2-Fenil-1,2,3,4-Tetrahydroquinolinas Vía Reacción de Povarov : Una Aplicación del Aceite Esencial de Anís”. En: XXVII Congreso Latinoamérica de Química y VI Congreso Internacional de Química e Ingeniería Química, **2006**, La Habana-Cuba. (Ponencia Oral)

✓ **Trabajos Presentados en Eventos Científicos Nacionales:**

1. Arnold R. Romero Bohórquez., V. V. Kouznetsov, Arenas, D. R. M. Reacción de imino Diels-Alder de tres componentes con aceite esencial y la semilla de anís estrellado. Generación de nuevas tetrahydroquinolinas. En: IX Congreso Colombiano de Fitoquímica, **2007**, Pereira-Colombia. (Ponencia Oral)

ORIENTACIONES CONCLUIDAS

1. Diego Rolando Merchán Arenas. Director Vladimir V. Kouznetsov. “Isoeugenol, dienófilo natural en la reacción imino Diels-Alder de tres componentes. Generación de nuevas 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2,4-diaril disustituidas”. **2007**. Curso (Química) - Universidad Industrial De Santander. **Co-director**

ESTANCIAS INTERNACIONALES

1. Universidad de Maryland-Estados Unidos de América (UM), bajo la tutoría del Dr. Michael P. Doyle en el Doyle Group. Julio de **2008** - Enero de **2009**. “Diazo chemistry for catalytic stereoselective transformations to further enhance applicability of catalytic metal carbene chemistry in organic synthesis”.

2. Universidad de Talca-Chile (UTALCA), bajo la tutoría del Dr. Luis Astudillo en el Laboratorio de Síntesis Orgánica. Agosto - Septiembre de **2006**. “Síntesis, caracterización y

ensayos preliminares de actividad acetilcolinesterasa de (tetrahidro)quinolinas e indeno[2,1-c]quinolinas”.

3. Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC)-Caracas, Venezuela, bajo la tutoría del Dr. Reinaldo Atencio en el Laboratorio de Síntesis y Caracterización de Nuevos Materiales. Mayo de **2006** “Estudio de la estereoquímica de la reacción y caracterización de sistemas tetrahidroquinolínicos Utilizando difracción de rayos X de monocristal”.

RESUMEN

TÍTULO: CONSTRUCCIÓN EFECTIVA DE NUEVAS MOLÉCULAS QUINOLÍNICAS Y BENZOFURANÍCAS VÍA REACCIONES DE CICLOADICIÓN [4+2] Y [3+2] A PARTIR DE MATERIAS PRIMAS RENOVABLES.*

AUTOR: ROMERO BOHÓRQUEZ, Arnold Rafael†

PALABRAS CLAVE: Reacción imino Diels-Alder; Cicloadición [3+2] formal; Tetrahydroquinolinas; Indeno[2,1-c]quinolina; 2,3-dihidrobenzofuranos; *trans*-Anetol; Isoeugenol; actividad antiprotozoos; Actividad antitumoral; Actividad antifúngica; Química Verde.

DESCRIPCIÓN: Los compuestos heterocíclicos siempre han demostrado promisorias propiedades como biomoléculas. Dentro de la mayoría de metodologías sintéticas utilizadas para la construcción de sistemas heterocíclicos sobresalen las reacciones de cicloadición [4+2] y [3+2], poderosas herramientas sintéticas gracias a su gran versatilidad y elevada estereoselectividad.

Teniendo en mente la necesidad de combatir las enfermedades que aquejan a la humanidad, ha habido un progreso significativo en el desarrollo de estrategias para sintetizar nuevos agentes terapéuticos. Continuando con la investigación del Laboratorio de Química Orgánica y Biomoléculas dirigida al desarrollo nuevos compuestos que sean modelos atractivos en la búsqueda de sustancias bioactivas y la implemententación de nuevas metodologías acordes a la química sostenible, en el desarrollo de esta investigación se veló por reducir el impacto ambiental de los procesos de síntesis y purificación, siendo firmes a los principios de la “química verde”. Se utilizaron por ejemplo, estrategias de síntesis que disminuyeron el número de pasos sintéticos de acuerdo con la *economía atómica* (condensación multicomponente); en lo posible se utilizó condiciones *catalíticas*; se intentó siempre *maximizar la eficiencia energética* ejecutando las reacciones a temperatura y presión ambiente; también se implementó el uso de *medios y condiciones de reacción seguras* (CO₂ en condiciones supercríticas y medios de reacción como el PEG-400) y gracias a la diversidad de la flora colombiana, en este trabajo se contó con precursores considerados *materias primas renovables*, como el *trans*-anetol e isoeugenol, productos naturales fenólicos (extraídos de los aceites esenciales o extractos de fuentes vegetales).

En resumen, esta investigación doctoral se orientó hacia la obtención de “modelos” (nuevos compuestos tetrahydroquinolínicos y dihidrobenzo[*b*]furanos) de sencillez estructural con alto potencial farmacológico usando metodologías acordes con la química sostenible, buscando hacer un modesto aporte al desarrollo de la química medicina colombiana en la etapa de descubrimiento de nuevas entidades farmacológicas con actividad biológica potencial.

* Tesis doctoral.

† Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Director: KOUZNETSOV, Vladimir V.

ABSTRACT

TITLE: EFFECTIVE CONSTRUCTION OF NEW MOLECULES QUINOLINES AND BENZOFURANS VIA CYCLOADDITION REACTIONS [4+2] AND [3+2] FROM RENEWABLE RAW MATERIALS[‡]

AUTHOR: ROMERO BOHÓRQUEZ, Arnold Rafael[§]

KEYWORDS: Imino Diels-Alder reaction; Cycloaddition [3+2] formal; Tetrahydroquinolines, indeno[2,1-c]quinoline; 2,3-Dihydrobenzofurans; Antiprotozoan activity; Antitumor activity; Antifungal activity.

DESCRIPTION: Heterocyclic compounds always have shown promising properties as biomolecules. Inside of synthetic methodologies currently used for the construction of heterocyclic systems stand out the cycloaddition reactions [4+2] and [3+2], powerful synthetic tools because have shown a high versatility and stereoselectivity.

Bearing in mind the need to combat the diseases that afflict humanity a significant progress has existed in the development of strategies for synthesizing new therapeutic agents. Continuing with the research of the Laboratory of Organic and Biomolecular Chemistry toward of development of new compounds that are attractive models in the search for bioactive substances and in the search and implementation of new chemical methodologies according to the "sustainable chemistry", in the development of this research was searched to reduce the environmental impact of the synthesis and purification processes consistent with the principles of "green chemistry". Were used for example, synthesis strategies that reduced the number of synthetic steps according to the atomic economy (multicomponent condensation); catalytic conditions; was attempted always to maximize energy efficiency by running the different reactions to room temperature and pressure; was implemented of use of media and reaction conditions more safe (CO₂ in supercritical conditions and reaction media such as PEG-400) and finally due to of the Colombia diversity, in this study were used as precursors renewable raw materials, such as trans-anethole and isoeugenol, natural phenolic products (extracted from of essential oils or seed from plant sources).

In short, this doctoral research work was oriented in find "molecular models", substances with structural simplicity and important potential pharmacological using methodologies consistent with sustainable chemistry, trying to make a modest contribution to the development of Colombian medical chemistry in the discovery stage of new pharmaceutical products with potential biological activity.

[‡] Doctoral Thesis.

[§] Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Research advisors: KOUZNETSOV, Vladimir V.

INTRODUCCIÓN

La madre naturaleza o "pacha mama", tal como nos enseñaron a llamarla nuestros ancestros aborígenes, desde siempre, le ha provisto al hombre los medios para satisfacer todas sus necesidades, comenzando con alimento, abrigo y el fuego, hasta materias primas y plantas medicinales, entre otras. Estas herramientas o recursos le han permitido a la humanidad perpetuarse y convertirse en la civilización (aunque no perfecta) en la que hoy asistimos. La observación y el posterior estudio concienzudo de sus manifestaciones, especialmente de las transformaciones químicas que realiza, con maestría, de una forma "limpia", gran simpleza y sin un aparente esfuerzo, la han convertido sin lugar a dudas, no solo en una proveedora "incansable" de recursos, sino también en un modelo para los más grandes desarrollos científicos y tecnológicos, precisamente, porque siempre ha sido para todos los curiosos y estudiosos de las ciencias naturales, y en especial para los químicos, la mayor fuente de inspiración.

La naturaleza se caracteriza por ser una creadora incansable de andamiajes moleculares que van desde estructuras simples hasta estructuras realmente complejas, todas y cada una con dianas específicas y una misión bien particular, que al final se ve reflejado en el correcto funcionamiento de todos los sistemas biológicos vivientes. Sin lugar a dudas, las enfermedades son producto de perturbaciones en el correcto funcionamiento de dichos sistemas, ya sea por factores congénitos (enfermedades hereditarias) o por agentes exógenos (enfermedades adquiridas). Es así como los seres humanos desde sus orígenes y en su afán de sobrevivir han extraído de la misma naturaleza algunos principios activos, que de alguna manera han contrarrestado los efectos lesivos de algunas patologías. Desafortunadamente, los índices de personas con algún tipo de enfermedad (como también la amenaza latente de nuevas enfermedades y la resistencia a muchos de los fármacos actuales) son muy elevados y demandan numerosos estudios farmacológicos con el objeto de disminuir al máximo los efectos causados por las enfermedades.

El conocimiento de las dianas terapéuticas en el transcurrir del tiempo, gracias a los grandes avances que se han dado en biología molecular y la bioquímica, y al boom de las tecnologías para el análisis espectroscópico, ha llevado especialmente a la química orgánica y la química medicinal por la senda más apropiada y las han elevado a un nivel máximo dentro de la investigación científica. El producto de tal crecimiento se ve reflejado en miles de publicaciones tipo artículo y patentes que han sido producidas en el último siglo. Además, a diario son reportadas la síntesis y obtención de gran variedad de nuevas moléculas, algunas de las cuales ya demostraron ser “útiles” y otras se perfilan como “cabezas de serie” en la búsqueda de modelos fármaco-biológicos más seguros, más selectivos y por ende más potentes. Es así, que el objetivo inmediato de los químicos sintéticos y medicinales se traduce en el diseño, mejoramiento e implementación de nuevas rutas sintéticas, para la creación de nuevas moléculas en función de encontrar sustancias con gran potencial biomédico.

Los heterociclos por ejemplo, siempre se han mantenido como el más grande nicho de compuestos con alto potencial bioactivo para los investigadores, debido a sus diversas propiedades como biomoléculas y sus capacidades en la síntesis y desarrollo de nuevos materiales. Todas las investigaciones que se han llevado a cabo relativas a los sistemas heterocíclicos, han conducido al desarrollo de metodologías que convergen en la construcción de una amplia gama de moléculas. Estas pequeñas moléculas juegan un rol clave en el desarrollo y la investigación de novedosos fármacos, más seguros y más selectivos.

Por otra parte, y consecuente a los principios de la química “verde”, las plantas nos aportan una gran variedad de “materias primas renovables” como por ejemplo, los compuestos fenólicos (C_6C_3), entre muchos otros. Dichos compuestos pueden ser utilizados como principios activos de nuevos fármacos, debido a su considerable actividad biológica o como precursores en síntesis orgánica, de acuerdo a sus propiedades estructurales. Compuestos fenólicos como el *trans*-anetol y el isoeugenol son moléculas polifuncionalizadas con marcada bioactividad. Estos sistemas poseen en su estructura una cadena propenólica

anclada al corazón fenólico, cualidades que los convierten en potenciales agentes químicos posibles generadores de nuevas series de moléculas con gran interés medicinal.

Dentro de la mayoría de metodologías sintéticas utilizadas en la actualidad para llevar a cabo la construcción de sistemas heterocíclicos polifuncionalizados sobresalen las reacciones de cicloadición [4+2] y [3+2]. Ambas están catalogadas como poderosas herramientas sintéticas debido a su gran versatilidad y elevada estereoselectividad, que permiten acceder ya sea a los precursores, análogos o en algunos casos a moléculas nitrogenadas alcaloidales o productos naturales oxigenados. A lo largo del estudio químico de este tipo de reacciones, se han descubierto y desarrollado “catalizadores ambientalmente amigables”, se ha podido acceder a compuestos de naturaleza asimétrica (gracias al acelerado desarrollo en los últimos años de este tipo de síntesis) y paulatinamente se ha venido reduciendo el impacto ambiental del proceso con la implementación, por ejemplo, de disolventes y medios de reacción acordes a la filosofía de la química sostenible.

Actualmente, la reacción de imino Diels-Alder (cicloadición [4+2]) de tres componentes se sitúa a la vanguardia de los métodos de síntesis del sistema (tetrahidro)quinolínico, que en conjunto con la síntesis convergente “condensación multi-componente” es una de las herramientas más útiles en la construcción rápida y “económica” de moléculas nitrogenadas polisustituidas. Esta estrategia está directamente relacionada con otro principio de la química verde, la “economía atómica” y debido a su versatilidad es muy relevante en la química combinatoria y medicinal. Mientras que, la reacción de cicloadición [3+2] formal ha permitido acceder a derivados (dihidro)benzo[*b*]furánicos, los cuales están ampliamente distribuidos en la naturaleza como bloque estructural de una gran parte de los “neolignanos” naturales, compuestos de mucha relevancia debido a que en su gran mayoría presentan una amplia gama de bio-actividades.

Teniendo en mente la obvia necesidad de combatir las enfermedades que aquejan a la humanidad, ha habido un progreso significativo en el desarrollo e implementación de estrategias para sintetizar nuevos agentes terapéuticos, el Laboratorio de Química Orgánica

y Biomoléculas (LQOBio) continuando con la investigación encaminada hacia el desarrollo de nuevos compuestos que sean modelos atractivos en la búsqueda de sustancias bioactivas y la búsqueda e implementación de nuevas metodologías acordes a la química sostenible, en el desarrollo de la presente investigación veló por reducir el impacto ambiental de los procesos de síntesis y purificación, siendo firmes a los principios de la “química verde”. Se utilizaron por ejemplo, estrategias de síntesis que disminuyeron el número de pasos sintéticos para acceder a las nuevas moléculas de acuerdo con la *economía atómica* (condensación multicomponente); en lo posible se utilizó condiciones *catalíticas* para la mayoría de las reacciones; se intentó siempre que fue posible *maximizar la eficiencia energética* ejecutando las diferentes reacciones a temperatura y presión ambiente; como también se implementó para varias metodologías el uso de *medios y condiciones de reacción seguras* (CO₂ en condiciones supercríticas y medios de reacción como el PEG-400) y principalmente y gracias a la diversidad de la flora en Colombia, en este trabajo se contó con precursores considerados como *materias primas renovables*. Por ejemplo, el *trans*-anetol e isoeugenol, compuestos fenólicos considerados productos naturales, extraídos (ya sea de los aceites esenciales o extractos) de fuentes vegetales, enmarcados dentro del proyecto CENIVAM (Centro Nacional de Investigaciones para la Agro industrialización de Especies Vegetales Aromáticas y Medicinales Tropicales) que es financiado por COLCIENCIAS (contrato N° 432-2004).

En resumen este trabajo de investigación doctoral se encontró orientado hacia la obtención de “modelos” (nuevas series de compuestos tetrahidroquinolínicos y dihidrobenzo[*b*]furanos sustituidos), sustancias de sencillez estructural con alto potencial farmacológico o como precursores de moléculas más complejas, usando metodologías acordes con la química sostenible, buscando hacer un modesto aporte al desarrollo de la química medicina colombiana, en la etapa de descubrimiento de nuevas entidades farmacológicas con actividad biológica potencial.

1. OBTENCIÓN “ONE-POT” DE LAS NUEVAS 2,4-DIARIL-3-METIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS, VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER DE TRES COMPONENTES

1.1. MARCO CONCEPTUAL

1.1.1. Las (tetrahydro)quinolinas: Presencia en la naturaleza e importancia biológica

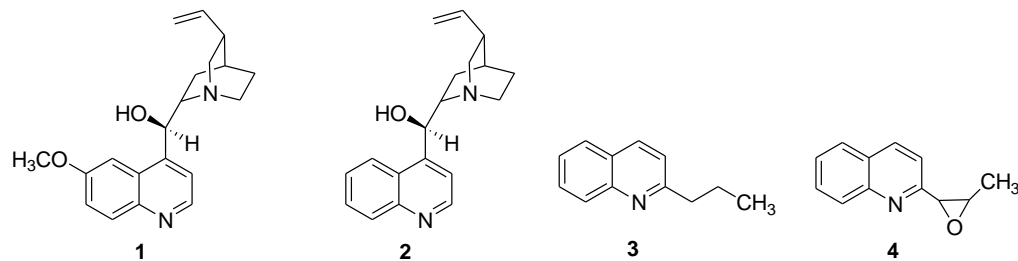
Las quinolinas y sus análogos reducidos las tetrahydroquinolinas, son un interesante y extenso grupo de heterociclos nitrogenados que hacen parte del grupo de los alcaloides, productos del metabolismo secundario de las plantas, algunos hongos o microorganismos. La importancia de estas moléculas radica en que presentan algún tipo de bioactividad relevante, como lo evidencian las miles de publicaciones que existen en las diferentes bases de datos especializadas sobre su química y sus propiedades biológicas. Dichos sistemas se encuentran presentes en innumerables sustancias heterocíclicas de origen natural, muestran un amplio rango de actividad biológica, y además, en algunas ocasiones forman parte (como componentes activos) de medicamentos, algunos pesticidas, e intermedios en procesos sintéticos, entre otros.

En la naturaleza se encuentran alcaloides quinolínicos como la quinina **1** y la cinconidina **2** (Figura 1) los cuales fueron aislados de la *Cinchona officinalis*. Estos dos alcaloides, pero en especial la quinina, adquirieron una inmensa importancia en la lucha contra el *Plasmodium falciparum*, uno de los parásitos causantes de la malaria.⁵ Así mismo, estudios realizados por Fournet y colaboradores a la corteza del árbol boliviano *Galipea longiflora*, perteneciente a la familia *Rutaceae*, mostró que los alcaloides aislados eran quinolinas mono o disustituidas que mostraron actividad leishmanicida, de las cuales la 2-(*n*-propil)quinolina **3** y la chimanina D **4** fueron las que presentaron mayor actividad.⁶

⁵ Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. “New Antimalarial Drugs”. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 43, 5274-5293.

⁶ a) Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. “Les Chimanimines, Nouvelles Quinoléines Substituées en 2, Isolées d'Une Plante Bolivienne Antiparasitaire: *Galipea longiflora*”. *J. Nat. Prod.*, **1993**, 56,

Figura 1. Derivados quinolínicos de origen natural con importancia farmacológica.



De igual forma, los derivados tetrahydroquinolínicos presentan también un amplio rango de bioactividades. Por ejemplo, Omura y Nakagawa⁷ aislaron del caldo de cultivo de bacterias *Streptomyces nitrosporeus* un antibiótico activo contra ADN y ARN virus, conocido como virantmicina **5**. Más tarde, Morimoto y Shirahama⁸ sintetizaron y elucidaron totalmente su estructura, estableciendo como requerimiento específico para la actividad antiviral la estereoquímica total respectiva del producto. En estudios recientes, Bräse y colaboradores⁹ propusieron un precursor apropiado para la obtención con un rendimiento aceptable, de dicho potente antibiótico natural como la mezcla racémica (\pm)-virantmicina (Figura 2).

También fueron aislados de la cepa bacteriana *Streptomyces nitrosporeus* 303643, las benzastatinas C **6** y D **7** las cuales presentan una estructura molecular similar a la virantmicina (Figura 2) y muestran actividad inhibitoria contra la peroxidación lipídica de microsomas hepáticos en ratas y también, en líneas celulares N18-RE-105 inhiben la toxicidad por glutamato.¹⁰

1547-1552. b) Fournet, A.; Barrios, A. A.; Muñoz, V.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. "2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs". *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, 37, 859-863.

⁷ Omura, S. and Nakagawa, A. "Structure of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic". *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2199-2202.

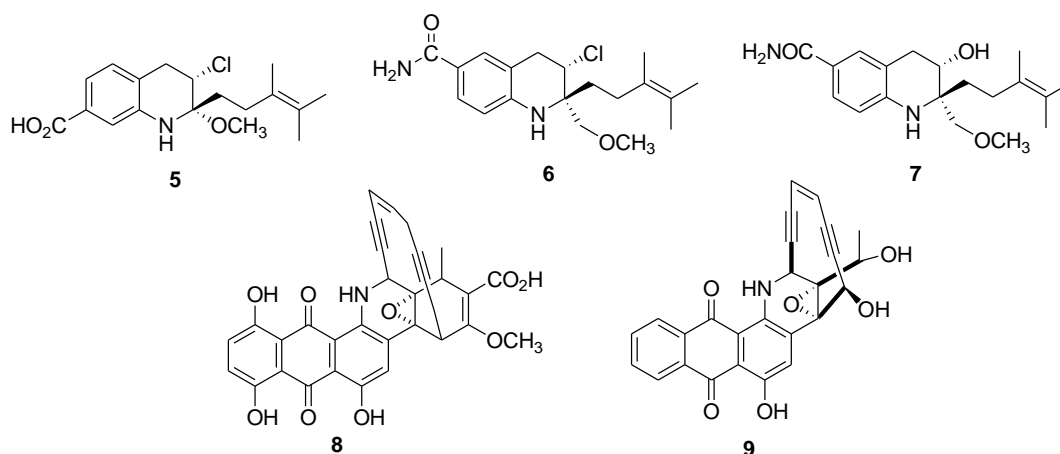
⁸ Morimoto, Y. and Shirahama, H. "Synthetic Studies on Virantmycin. 2. Total Synthesis of Unnatural (+)-Virantmycin and Determination of Its Absolute Stereochemistry". *Tetrahedron* **1996**, 52, 10631-10652.

⁹ Keck, D.; Vanderheiden, S. and Bräse, S. "A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products". *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916-4923.

¹⁰ Kim, W.-G.; Kim, J.-P. and Yoo, I.-D. "Benzastatins A, B, C and D: New free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. Part 2. Structure determination". *J. Antibiot.* **1996**, 49, 26-30.

Por otro lado, la dinemicina A **8** (Figura 2), el primer miembro de la clase de antibióticos eno-dínicos que se descubrió, es un sólido color violeta aislado del caldo de fermentación de *Micromonospora chersina*. La dinemicina A exhibe gran potencia contra una variedad de líneas celulares de cáncer y prolonga significativamente el tiempo de vida de ratones inoculados con la leucemia P388 y células de melanoma B16. Además, sus derivados muestran una promisorio actividad antibacteriana *in vivo* con baja toxicidad.¹¹ Años más tarde a su descubrimiento, diseñaron y emplearon una metodología para su síntesis.¹² Recientemente, Davies y colaboradores reportaron el aislamiento de un nuevo antibiótico eno-dínico conocido como uncialamicina **9** (Figura 2), a partir de un cultivo de *Streptomycte* aún no descrito, de la superficie de un líquen. Su estructura fue elucidada por el análisis de los datos espectroscópicos. Este antibiótico exhibe potente actividad antibacteriana *in vitro* contra bacterias patógenas humanas Gram-positivas y Gram-negativas, incluyendo la cepacia Burkholderia, una de las principales causas de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con fibrosis quística.¹³

Figura 2. Estructura de antibióticos naturales tetrahidroquinolínicos.



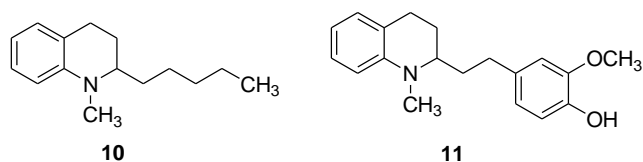
¹¹ Smith, A. and Nicolaou, K. C. "The Eneidyne Antibiotics (*Perspective*)". *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 2103-2117.

¹² Wender, P. A.; Zercher, C. K.; Beckham, S. and Haubold, E. "A Photochemically Triggered DNA Cleaving Agent: Synthesis, Mechanistic and DNA Cleavage Studies on a New Analog of the Antitumor Antibiotic Dynemicin". *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5867-5869.

¹³ Davies J.; Wang, H.; Taylor, T.; Warabi, K.; Huang, X. -H. and Andersen, R. J. "Uncialamicin, A New Eneidyne Antibiotic". *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5233-5236.

Continuamente, en las plantas se han encontrado algunas moléculas que presentan el núcleo tetrahydroquinolínico en su estructura. Este es el caso de los alcaloides que fueron extraídos de la corteza de la *Galipea officinalis*, la angustereina **10** y galipeina **11** (Figura 3). Los extractos obtenidos de la corteza de dicha planta poseen propiedades biológicas que les permite actuar contra afecciones de parálisis y efectos sobre el sistema nervioso periférico.¹⁴

Figura 3. Nuevas tetrahydroquinolinas de la *Galipea officinalis*.

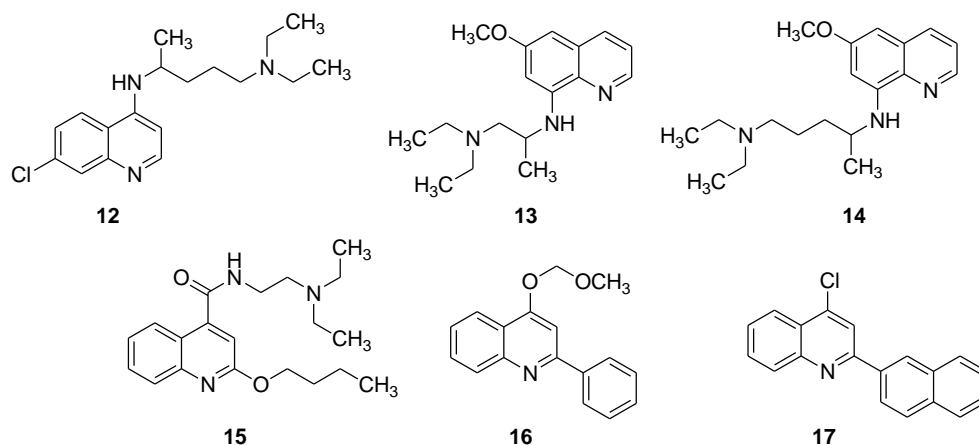


Por otra parte, la acción farmacológica mostrada por los derivados (tetrahydro)quinolínicos naturales, llevó a la investigación y generación de una extensa librería de estas moléculas para el posterior análisis y estudio de su posible actividad biológica. Como base en lo anterior, fueron sintetizadas quinolinas “simples” como la cloroquina **12**, la plasmocina **13** y la primaquina **14** (Figura 4), efectivas contra la cepa más agresiva del plasmodio causante de la malaria, y la percaína **15** que es utilizada como analgésico.¹⁵

¹⁴ Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasteâ, I. and Moulis C. “Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*”. *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167-1169.

¹⁵ Kouznetsov, V. y Palma, A. “Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados”. Ediciones UIS, Bucaramanga, **2000**, 118-119.

Figura 4. Quinolinas sintéticas con marcada actividad biológica.



Otro ejemplo muy relevante son las 2-arylquinolinas, las cuales han sido propuestas como potentes antagonistas del leucotrieno, y del receptor LTD₄.¹⁶ Dichos sistemas han presentado actividad como agentes antimicóticos **16**, inhibiendo la polimerización de la tubulina¹⁷ y se pueden utilizar como precursores **17** de intercalantes específicos de la triple hélice del ADN.¹⁸ De igual manera, algunos derivados tetrahydroquinolínicos actúan por ejemplo, como antagonistas de la glicina *in vivo* e *in vitro*, asociado al receptor activado por N-metil-D-aspartato (NMDA). Los dos enantiómeros **18a,b** son considerados promisorios y efectivos agentes neuroprotectores.¹⁹ Por otro lado, el agente antibacteriano **19** actúa selectivamente contra las bacterias de la cepa *Staphylococcus aureus*, resistentes a la meticilina (un antibiótico β -lactámico). La molécula **19** es un híbrido entre tetrahydroquinolina y la 2-quinolinona unido a través de una cadena diamínica²⁰ (Figura 5).

¹⁶ Sangu, K.; Fuchibe, K.; and Akiyama, T. "A Novel Approach to 2-Arylated Quinolines: Electrocyclization of Alkynyl Imines via Vinylidene Complexes". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 353-355.

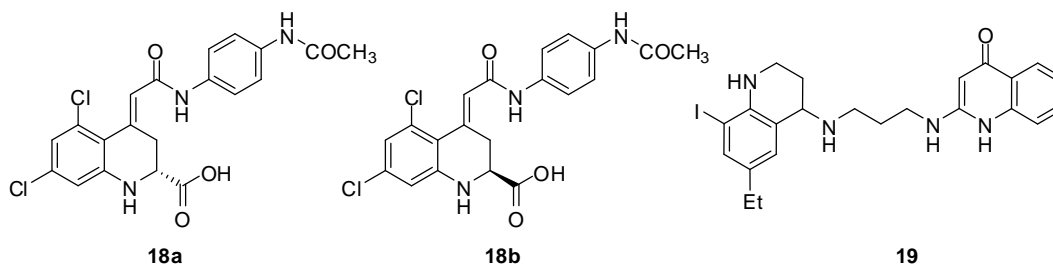
¹⁷ Kuo, S.; Lee, H.; Juan, J. and Tyng, Y. et. al. "Synthesis and Cytotoxicity of 1,6,7,8-Substituted-2-(4'-Substituted phenyl)-4-quinolones and Related Compounds: Identification as Antimycotic Agents Interacting with Tubulin". *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1146-1156.

¹⁸ Strekowski, L.; Zegrocka, O.; Windham, C. and Czarny A. "Practical Synthesis of 4-Chloro-2-(2-naphthyl)quinoline, a Precursor to Triple-Helix DNA Intercalators". *Org. Proc. Res. & Develop.* **1997**, *1*, 384-386.

¹⁹ Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Arban, R.; Bertani, B.; Alvaro, G. et al. "Enantiomerically Pure Tetrahydroquinoline Derivatives as *in vivo* Potent Antagonists of the Glycine Binding Site Associated to the NMDA Receptor". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3863-3866.

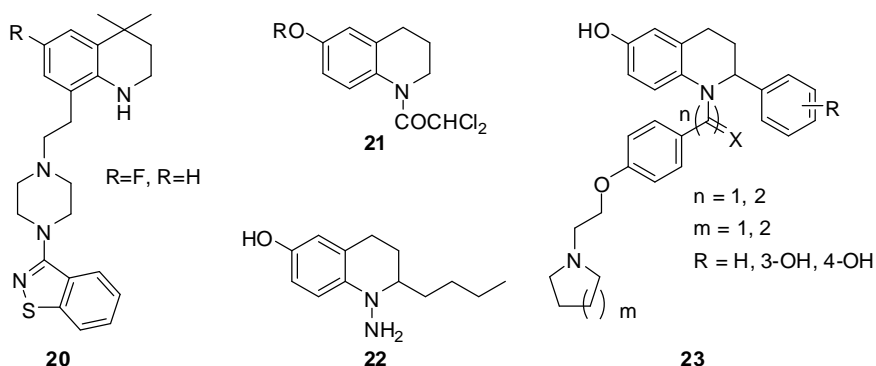
²⁰ Jarvest, R.; Berge, J.; Berry, V.; Boyd, H.; Brown, M.; Elder, J.; Forrest, A. Fosberry, A.; Gentry, D.; Hibbs, M.; Jaworsky, D.; O'hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C. and Worby, A. "Nanomolar Inhibitors of *Staphylococcus aureus* Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens". *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959-1962.

Figura 5. Derivados tetrahydroquinolínicos bioactivos.



Dentro de los derivados tetrahydroquinolínicos que exhiben diferentes propiedades bioactivas y por ende considerados de gran importancia en la química medicinal, también se encuentran: el compuesto con actividad antipsicótica **20**;²¹ el agente antiamebico **21**;²² el compuesto antihistamínico **22**;²³ y la tetrahydroquinolina **23** un potente y muy selectivo antagonista del receptor estrogénico²⁴ (Figura 6).

Figura 6. Otros ejemplos de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas bioactivas.



²¹ Singer, J. M.; Barr, B. M.; Coughenour, L. L. and Walters, M. A. "8-Substituted 3,4-dihydroquinolinones as a novel scaffold for atypical antipsychotic activity". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4560-4563.

²² Bailey, D. M.; Mount, E.; Siggins, J.; Carlson, J.; Yarinsky, A. and Slighter, A. "1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol Esters. New Potent Antiamebic Agents" *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 599-601.

²³ Paris, D.; Cottin, M.; Demonchaux, P. and Jasserand, D. "Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline Derivatives: Potent Histamine and Platelet Activating Factor Antagonism and 5-Lipoxygenase Inhibitory Properties. Potential Therapeutic Application in Asthma" *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 669-685.

²⁴ Wallace, O. B.; Lauwers, K. S.; Jones, S. A. and Dodge, J. A. "Tetrahydroquinoline-Based Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1907-1910.

Teniendo en cuenta todo lo anterior, queda completamente evidenciada la importancia de los derivados (tetrahydro)quinolínicos, y justifica que sean candidatos promisorios para seguir estudiando sintéticamente y biológicamente.

1.1.2. Esfuerzos sintéticos hacia la síntesis de las tetrahydroquinolinas

El importante papel químico y biológico que desempeñan las (tetrahydro)quinolinas a nivel natural, ha conducido sin lugar a dudas al permanente desarrollo de diversas metodologías para su obtención²⁵ y precisamente a través de dichas metodologías se han venido generando una amplia variedad de estructuras con importantes características, tanto químicas como biológicas.

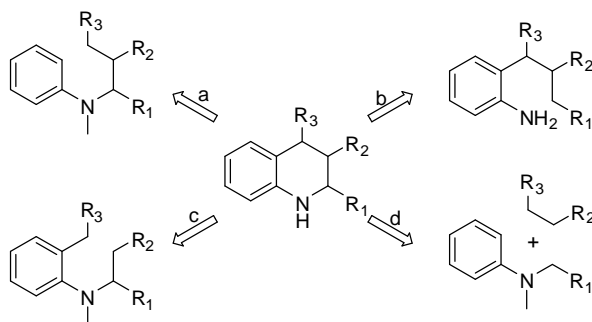
En la literatura química existen diversas rutas sintéticas para la construcción de las (tetrahydro)quinolinas (un sistema relativamente sencillo) y gracias al desarrollo del análisis retro-sintético se han propuesto diferentes metodologías para su construcción (esquema 1). Las desconexiones (a-c) implican posteriores ciclaciones intramoleculares, mientras que la desconexión (d), implica una subsiguiente cicloadición. Las tres primeras aproximaciones (a-c) necesitan de ciclaciones intramoleculares entre los precursores apropiados para la formación del enlace N-C(1)²⁶ (b) y C(4)-C(4a)²⁷ (a) del anillo tetrahydroquinolínico. En estas aproximaciones se encuentran como pasos previos, la obtención de aldiminas. Las cuales, la mayoría de veces son compuestos poco estables, difíciles de purificar y moléculas con grupos funcionales químicamente activos que requieren el uso de agentes protectores (grupos que hacen que incrementen los pasos necesarios para obtener el producto deseado y se vean disminuidos los rendimientos).

²⁵ Katritzky, A. R.; Stanislav, R. and Rachwal, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines" *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 15031-15070.

²⁶ Chen, W.; Lin, Z.; Ning, M.; Yang, C.; Yan, X.; Xie, Y. Shen, X. and Wang, M.-W. "Aza analogues of equol: Novel ligands for estrogen receptor β ". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5828-5836.

²⁷ Vargas-Méndez, L. Y. and Kouznetsov, V. V. "An efficient synthesis of new 1-H-4'-methyl-3',4'-dihydrospiro[piperidine-4,2'(1'H)quinoline] scaffolds". *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2509-2512.

Esquema 1. Análisis retrosintético del anillo tetrahydroquinolínico.



Por otro lado, se ha encontrado que la interrelación (d) corresponde a una cicloadición entre los sustratos adecuados. Dicha interrelación, a simple vista no presenta mayores inconvenientes, es la única vía que genera de forma simultánea ambos enlaces C-C, ya sea de forma inter-²⁸ o intramolecular.²⁹

Para el último tipo de aproximación se observa que la metodología más apropiada para acceder al sistema tetrahydroquinolínico la ofrece la reacción de cicloadición tipo Diels-Alder, utilizando como productos de partida bases de Schiff, las cuales, se caracterizan por ser sustratos indispensables, económicos y versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados.¹¹

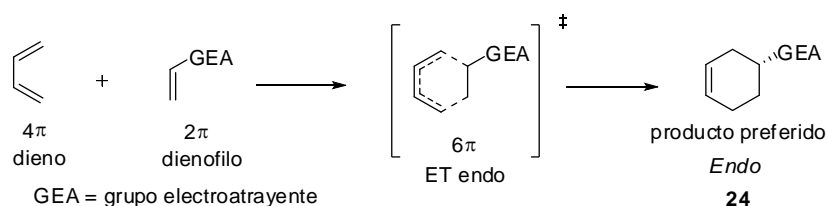
²⁸ Perumal, P. and Babu, G. "Convenient Synthesis of Pyrano[3,2-*c*]quinolines and Indeno[2,1-*c*]quinolines by Imino Diels-Alder Reaction". *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3225-3228.

²⁹ Jacob, R.; Perin, G.; Botteselle, G., and Lenardão, E. "Clean and atom-economic synthesis of octahydroacridines: application to essential oil of citronella". *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6809-6812.

1.1.3. Reacción de cicloadición [4+2] (La reacción de Diels-Alder)

La reacción de Diels-Alder³⁰ (DA) es una de las herramientas sintéticas más usadas en química orgánica. En esta reacción se forman dos nuevos enlaces σ a partir de dos enlaces π de los materiales de partida, denominados dieno ($C=C$) y dienófilo ($C=C-C=C$), implicando la formación de un anillo de seis átomos vía un estado de transición con ordenamiento cíclico (Esquema 2). Los seis electrones π de los dos compuestos de partida forman una nube de electrones común en un campo de seis núcleos, similar a los seis electrones π de la nube aromática (un estado de transición “cuasi aromático”). El estado de transición para el dieno puede ser formado con diferente orientación de los reactantes, y así se pueden obtener dos productos isómeros (*endo* y *exo*); típicamente el estado de transición *endo* (ET *endo*) es el más favorable y produce el aducto *endo* **24**.³¹

Esquema 2. Estado de transición para una reacción tipo Diels-Alder.



En general, la reacción transcurre fácilmente, simplemente mezclando los componentes a temperatura ambiente o con un calentamiento suave en un disolvente adecuado, aunque en algunos casos se necesitan condiciones más vigorosas cuando el dieno o el dienófilo no son muy reactivos. Muchas reacciones son aceleradas o catalizadas por ácidos de Lewis.

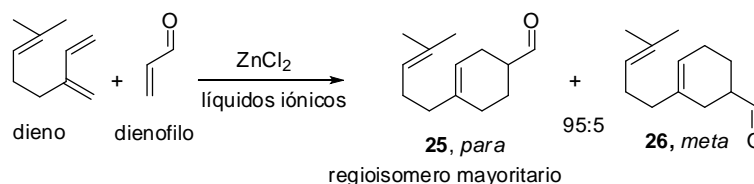
La utilidad de la reacción de DA en síntesis surge de su versatilidad y de su notable estereoselectividad. Variando la naturaleza del dieno y del dienófilo, se pueden construir

³⁰ a) Fringuelli, F. and Tatichi, A. “The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods”, Ed. John Wiley and Sons, West Sussex, **2002**. b) Carruthers, W. “Some modern methods of organic synthesis.” Second edition. Cambridge University Press, London, **1978**, 161-230.

³¹ Smit, W; Bochkov, A. and Caple, R. “Organic Synthesis: The Science Behind the Art”. New York: Royal Society of Chemistry. **1998**, 178-182.

muchos tipos de estructuras. En la mayoría de los casos todos los átomos involucrados en la formación del nuevo anillo son átomos de carbono, pero en algunos casos átomos diferentes al carbono intervienen, dando lugar a compuestos heterocíclicos. Esta metodología adquiere gran relevancia al mostrar regio- y estereoselectividad en el cicloaducto, presentando una situación especial en la regioselectividad cuando el dieno y el alqueno se encuentran asimétricamente sustituidos. En estudios recientes donde se involucra el regio-control, el producto muestra una preferencia significativa por el isómero obtenido en posición *para*- **25** que por el isómero *meta*- **26**, con una relación de hasta 95:5, respectivamente³² (Esquema 3).

Esquema 3. Regioselectividad en la reacción de Diels-Alder.



El efecto regioquímico de dienos y dienófilos sustituidos puede ser explicado en términos de la teoría de orbitales de frontera, puesto que los reactantes son orientados en función de los carbonos que tengan mayor coeficiente orbital para así dar inicio al proceso de enlazamiento. Se ha logrado el cálculo teórico para la energía de los orbitales de frontera con el fin de generar expectativas en la predicción del cicloaducto, y así obtener el producto de interés de forma acertada por el acoplamiento entre los carbonos con mayor coeficiente orbital.³³

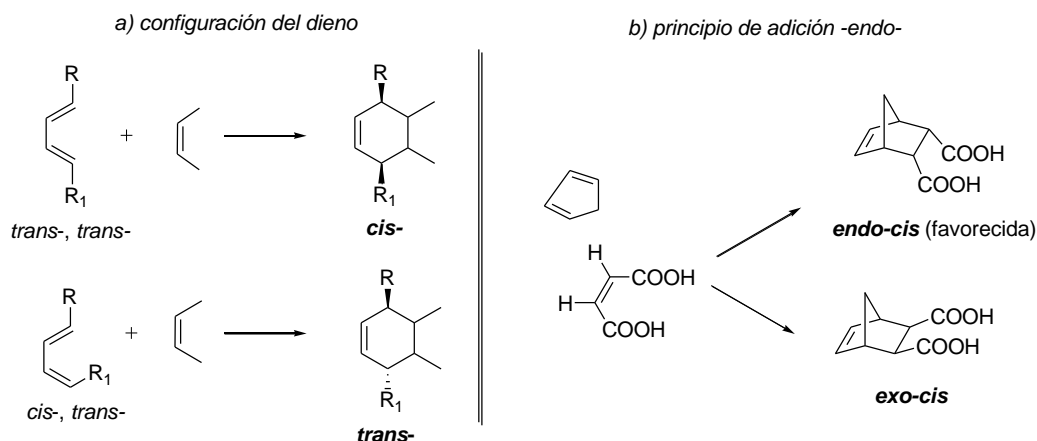
Por otra parte, la estereoselectividad del cicloaducto es un aspecto muy importante que se debe considerar para llegar a entender en gran medida el mecanismo por el cual transcurre la reacción. Se debe tener en cuenta tanto la configuración del dieno como la del dienófilo. Cuando este último presenta una conformación *cis* o *trans*, el producto generado mantiene la

³² Yin, D.; Li, C.; Li, B.; Tao, L. and Yin, D. "High Regioselective Diels-Alder Reaction of Myrcene with Acrolein Catalyzed by Zinc-Containing Ionic Liquids". *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 137-142.

³³ Houk, K. N. "Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094.

misma configuración³⁴ (Esquema 4, a). Sin embargo, cuando un dieno cíclico está presente en la *cis*-adición, sobresale una competencia entre dos isómeros conocidos como *endo* y *exo* estableciendo clara preferencia por el producto de adición *endo* (Esquema 4, b).

Esquema 4. Estereoespecificidad de la reacción de Diels-Alder.

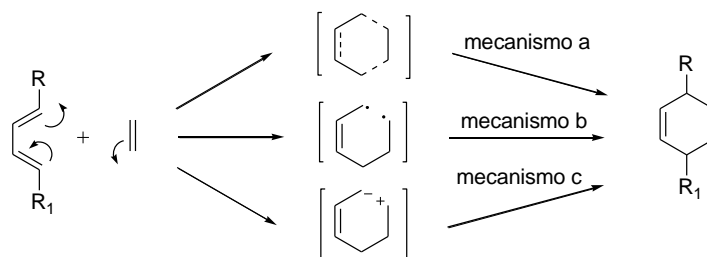


Actualmente se discuten tres posibles mecanismos para la reacción de Diels-Alder sin catalizador (Esquema 5). El mecanismo *a*, donde el estado de transición (ET) es hexacíclico y no existen intermediarios, la reacción es concertada y ocurre en un solo paso. En el mecanismo *b*, un extremo del dieno se une a un extremo del dienófilo para primero dar un di-radical y entonces, en un segundo paso, se unen los extremos formando un enlace sencillo. El tercer mecanismo *c*, es similar al mecanismo *b*, pero el enlace inicial y el siguiente se forman por movimiento del par de electrones, con un intermediario iónico (zwitterion). Existe bastante evidencia que soporta el mecanismo *a*, sin olvidarse que es posible que la reacción ocurra por un mecanismo radical o iónico.³⁵

³⁴ Houk, K. N.; Lin, Y. and Brown, F. K. "Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554-556.

³⁵ March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure". New York: John Wiley & Sons. 4^a Ed. **1991**, 839-852.

Esquema 5. Estados de transición propuestos en el mecanismo de la reacción DA.



De hecho, el camino que se muestra como el más coherente con las evidencias científicas, es el mecanismo (a) que consta de un ET hexacíclico, debido precisamente a las características estereoquímicas propias de la reacción Diels Alder. En este caso y a diferencia de un mecanismo de dos pasos que dirige la reacción de manera no estereoespecífica, la reacción tiene lugar en una forma altamente estereoespecífica.³⁶

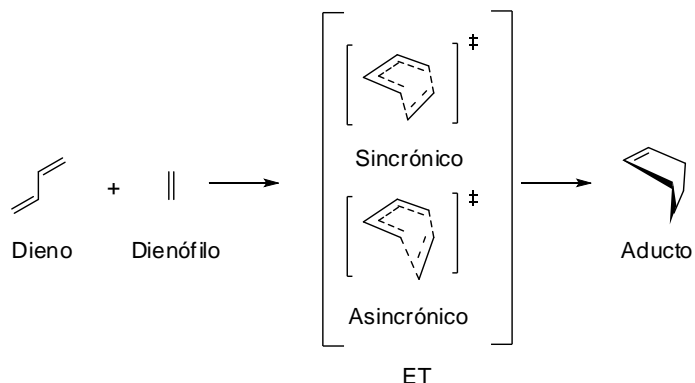
Además de la evidencia experimental, estos mecanismos también han sido estudiados por métodos teóricos (Becke3LYP DFT³⁷ y CASSCF)³⁸ mostrando la existencia de dos estados dentro del mecanismo concertado, uno sincrónico, en el cual la intensidad de formación en los dos nuevos enlaces es la misma y otro asincrónico, donde una de las interacciones entre los átomos enlazantes es mayor (Esquema 6).

³⁶ Sauer, J. and Sustmann, R. "Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-807.

³⁷ Goldstein, E.; Beno, B. and Houk, K. N. "Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036-6043.

³⁸ Karadakov, P. B.; Cooper, D. L. and Gerratt, J. "Modern Valence-Bond Description of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3975-3981.

Esquema 6. Posibles estados de transición para la reacción de DA concertada.

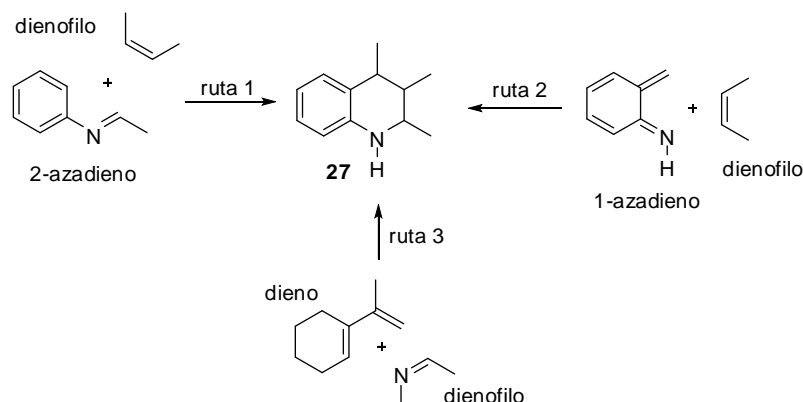


1.1.4. Reacción de imino Diels-Alder y la síntesis de las (tetrahidro)quinolinas

La reacción de cicloadición $[4\pi+2\pi]$ representa uno de los métodos de síntesis más efectivos para la construcción de derivados quinolínicos, donde mejor se observa el potencial y la versatilidad sintética de este método es en la reacción aza DA. Esta reacción catalizada por ácidos de Lewis se puede realizar de diferentes maneras dependiendo de la estructura de los sustratos de partida (Esquema 7, rutas 1-3). Las bases de Schiff son los sustratos que con más frecuencia se usan en estas reacciones, debido a que pueden participar como dienos (2-azadienos ó 1-azadienos) (ruta 1 y ruta 2) y como dienófilo (ruta 3). Las tres rutas dan posibilidad de obtener el sistema tetrahidroquinolínico **27**.³⁹

³⁹ Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C. and Varlamov, A. "Some Aspects of Reduced Quinoline Chemistry". *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 761-785.

Esquema 7. Rutas para la construcción del sistema tetrahydroquinolínico.



La reacción de imino Diels-Alder⁴⁰ es una de las más poderosas herramientas sintéticas para la construcción de heterociclos de seis miembros que tengan al nitrógeno como heteroátomo, como por ejemplo en la obtención de derivados de la piridina y las quinolinas.⁴¹ Esta reacción es considerada como una cicloadición de demanda inversa de electrones y casi siempre requiere un ácido de Lewis como catalizador.⁴² En esta herramienta, algunos derivados de iminas aromáticas actúan como heterodienos y experimentan la reacción de imino DA con varios dienófilos, conduciendo a la formación de las tetrahydroquinolinas⁴³ (Esquema 7, ruta 1).

Povarov y Grigos en los 60s reportaron por primera vez el uso de *N*-aril aldiminas como componentes 2-azadiénicos en la síntesis de las 2-fenilquinolinas, a partir de una base de Schiff y un éter insaturado, mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y seguido de un tratamiento con ácido *p*-

⁴⁰ a) Kouznetsov, V.V. "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels–Alder reaction (Povarov reacción): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids". *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721-2750. b) Buonora, P.; Olsen, J. –C. and Oh, T. "Recent developments in imino Diels-Alder". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.

⁴¹ Boger, D. L. and Weinred, S. M. Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis. San Diego: Academic press. **1987**. Capítulo 2 y capítulo 9.

⁴² Cheng, Y; Ho, E.; Mariano, P. and Ammon, H. "Mechanistic Aspects of the Boron Trifluoride Catalyzed, Intermolecular Diels-Alder Cycloaddition of an unactivated 2-Aza 1,3-Diene with Electron-Donating-Substituted Dienophiles". *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5678-5686.

⁴³ Crousse, B.; Begué, J. and Bonnet-Delton, D. "Synthesis of 2- CF_3 -tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF_3 -*N*-Aryl-aldimine". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5009-5013.

toluensulfónico.⁴⁴ Los 2-azadienos han sido utilizados con gran frecuencia en reacciones de cicloadición [4+2] intra- o intermolecular, catalizadas por varios ácidos de Lewis, en la construcción de los derivados tetrahydroquinolínicos.^{45,46}

Con el inicio de los estudios de la reacción de imino DA se desarrollaron nuevos y mejores catalizadores, los cuales son efectivos en la activación catalítica de las iminas y a la vez son más amigables al medio ambiente. Este es el caso de los triflatos de lantánidos (Ln(OTf)₃) que fueron ampliamente utilizados y estudiados por Kobayashi.⁴⁷

Otro de los ácidos de Lewis más usados en la reacción de imino DA es el BF₃·OEt₂. Su moderado costo es su principal característica y además promueve la cicloadición manteniendo un regio- y estereo-control en el producto final. Un ejemplo donde participa este ácido de Lewis es en la reacción entre la iminogloxilato **28** y un dieno 1-sustituido o 1,4-disustituido. En condiciones catalíticas (0.1 equiv.), tolueno anhidro y a bajas temperaturas, proporciona como único producto de reacción, la tetrahydroquinolina **29** con un alto grado de regio- y estereoselectividad⁴⁸ (Esquema 8). Los mismos autores, basados en la estereoquímica de los productos finales encontraron que a mayor temperatura y cuando se utiliza un dieno 1,4-disustituido se obtiene una mezcla isomérica de tetrahydroquinolinas **30a** y **30b**. De acuerdo a la anterior observación, los autores propusieron un mecanismo no concertado (con intermediarios catiónicos) en caso de dienos 1,4-disustituidos. El caso contrario se tiene cuando se utiliza un dieno monosustituido, lo que según parece favorece un mecanismo concertado.

⁴⁴ Kametani, T. and Kasai, H. "Recent advances on the synthesis of quinoline skeleton by [4+2]cycloaddition reaction and its application to the natural products synthesis. Studies in Natural Products Chemistry". Vol. 3, *Stereoselective Synthesis (part B)*. **1989**, 385-399.

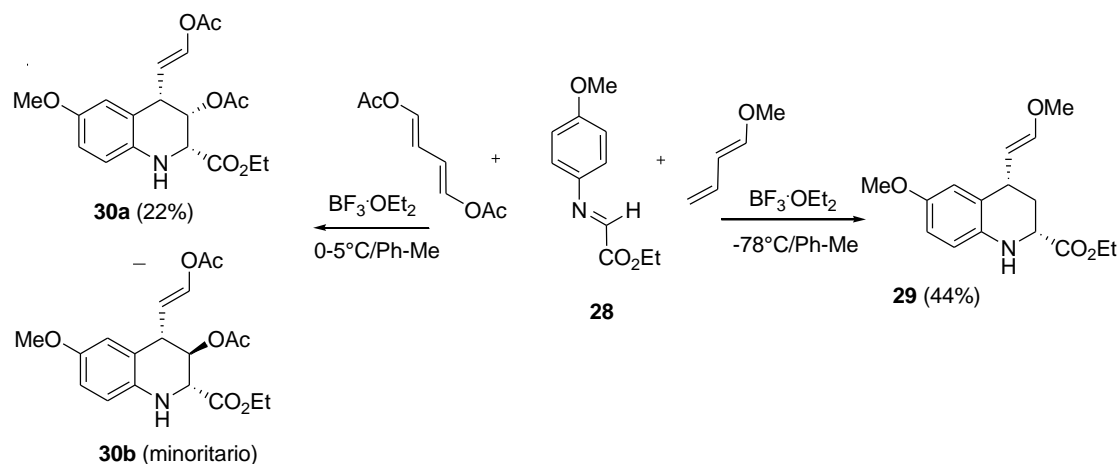
⁴⁵ Lucchini, V.; Prato, M.; Quintily, U. and Scorrano, G. "The reaction of Anils with Conjugated Dienes". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 48-50.

⁴⁶ Muhuhi, J. and Spaller, M. R. "Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels-Alder Cyclization". *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5515-5526.

⁴⁷ Kobayashi, S.; Ishitani, H. and Nagayama, S. Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis*. **1995**. p 1195-1202.

⁴⁸ Alves, J. M.; Azoia, N. G. and Fortes, G. "Regio- and stereo-selective aza-Diels-Alder reaction of ethyl glyoxylate 4-methoxyphenylimine with 1,3-dienes in the presence of BF₃·Et₂O. Evidence for a non-concerted mechanism". *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 727-734.

Esquema 8. Reacción de imino DA catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.



Desde hace algún tiempo ha existido una búsqueda constante de ácidos de Lewis más benignos al medio ambiente acordes con la química sostenible, con la economía atómica y con la implementación de metodologías que disminuyan el número de pasos sintéticos, por ejemplo las reacciones multicomponentes (RMC) y las reacciones dominó. En la literatura química se han reportado muchos ejemplos donde se evidencia tal afirmación; a continuación se expondrán algunos para describir de forma más detallada.

Perumal y colaboradores²⁴ por ejemplo, utilizaron el InCl_3 anhídrido como un nuevo y efectivo catalizador, mientras que Reddy y su grupo⁴⁹ usaron el ZrCl_4 . Ambos compuestos fueron usados en la reacción de imino Diels-Alder entre 3,4-dihidro-2H-pirano con bases de Schiff, para obtener las respectivas pirano[3,2-c]quinolinas **31a,b** (Esquema 9).

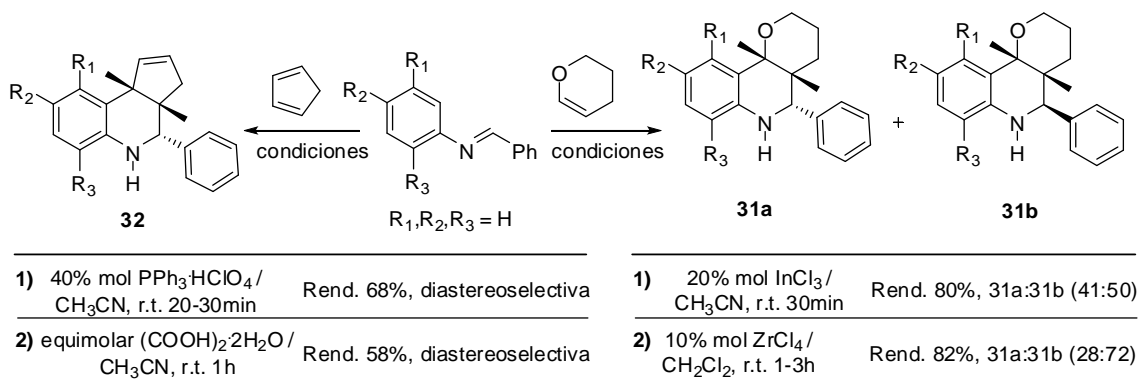
Más tarde, Perumal y Nagarajan también reportaron la síntesis de nuevas ciclopenteno[3,2-c]quinolinas **32**. Pero esta vez, la reacción de imino DA fue catalizada tanto por ácido oxálico dihidratado⁵⁰ (un ácido económico y comercialmente asequible), como por el

⁴⁹ Mahesh, M.; Venkateshwar, R. Ch.; Srinivasa, R. K.; Raju, P. V. K. and Narayana, R. V. V. "Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of pyrano and furoquinolines Catalyzed by ZrCl_4 ". *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4089-4104.

⁵⁰ Nagarajan, R. and Perumal, P. T. "Imino Diels-Alder Reactions Catalyzed by Oxalic Acid Dihydrate. Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives". *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1733-1736.

perclorato de trifenilfosfina ($\text{PPh}_3\text{HClO}_4$).⁵¹ La reacción se llevó a cabo entre iminas preformadas (*e in situ*) con ciclopentadieno como dienófilo, condiciéndose a la formación de las respectivas tetrahydroquinolinas **32** (Esquema 9).

Esquema 9. Reacción aza DA catalizada a partir de iminas preformadas.



Gracias a las RMC, en especial la de tres componentes, fue posible acceder a muchos derivados tetrahydroquinolínicos: un ejemplo muy particular es la síntesis de las pirano(furo)[3,2-*c*]quinolinas, la cual se llevó a cabo a partir de anilinas, benzaldehídos y dihidro-2*H*-pirano (o dihidrofurano) en disolventes polares y la presencia de un catalizador ácido (Esquema 10). Quian y colaboradores⁵² por ejemplo, utilizaron como catalizador el cloruro de gadolinio (GdCl_3) en acetonitrilo para obtener la mezcla de tetrahydroquinolinas **33** predominando el isómero *endo* (productos **33a**). Das y su grupo,⁵³ reportaron el uso de amonio nitrato de cerio (CAN) como catalizador, también en acetonitrilo. Sin embargo, en esta oportunidad prevaleció el isómero *exo* (productos **33b**). Por su parte, el uso del ácido sulfámico como catalizador suave (comercialmente asequible, y resistente al agua) en metanol, también favorece la formación de isómeros *exo*.⁵⁴ Recientemente, Semwal y

⁵¹ Nagarajan, R.; Chitra, S and Perumal, P. "Triphenyl phosphonium perchlorate-an efficient catalyst for the imino Diels-Alder reaction of imines with electron rich dienophiles. Synthesis of pyranoquinoline, furoquinoline and phenanthrydine derivatives". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3419-3423.

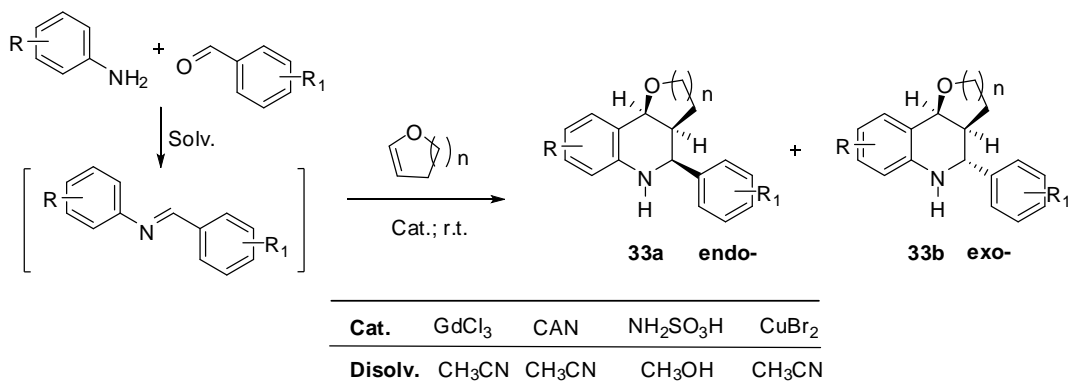
⁵² Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M. and Sun, J. "Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction. One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-*c*]- and Furo[3,2-*c*]quinolinas". *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6462-6467.

⁵³ Ravindranath, N.; Ramesh, C.; Ravinder, M., and Das, B. A. "Facile and Convenient Three-Component Coupling Protocol for the Synthesis of Pyrano and Furanquinolines". *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 222-223.

⁵⁴ Nagarajan, R.; Magesh, C., and Perumal P. "Inter- and Intramolecular Imino Diels-Alder Reactions Catalyzed by Sulfamic Acid: A Mild and Efficient Catalyst for a One-Pot Synthesis of Tetrahydroquinoline". *Synthesis* **2004**, 69-74.

Nayak reportaron⁵⁵ el bromuro de cobre como un catalizador económico, no tóxico y que puede ser usado en condiciones suaves de reacción. De nuevo, el isómero *exo*- fue el que prevaleció. Por último, es importante mencionar que todas estas síntesis ocurren en condiciones fáciles de realizar y conducen a formación de los productos deseados con buenos rendimientos, incluso alcanzan a superar el 80%.

Esquema 10. Reacción de imino DA de tres componentes en fase líquida.



Por otro lado, los procesos de dominó también se han perfilado como una buena y apropiada metodología para acceder a los derivados tetrahydroquinolínicos vía reacción de imino DA, prueba de ello son los trabajos de Yadav y Li, quienes reportaron la síntesis efectiva de las pirano- o furo[3,2-*c*]quinolinas **34** a partir de anilinas sustituidas y 3,4-dihidro-2*H*-pirano (dihidrofurano) (Esquema 11). Los autores suponen que en las condiciones ácidas escogidas los éteres enólicos cíclicos dan las iminas con la apertura del ciclo, las cuales reaccionan enseguida con otra molécula cíclica formando el esqueleto de las pirano(furo)[3,2-*c*]quinolinas. La mortmorillonita⁵⁶, el triflato de escandio⁵⁷ y recientemente la resina de intercambio catiónico AG®50W-X2⁵⁸ favorecen la formación del isómero *endo* (producto **34a**), ofreciendo excelentes rendimientos. El triflato de escandio fue inmovilizado en el

⁵⁵ Semwal, A. and Nayak, S. K. "Copper(II) Bromide-Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction: Synthesis of Pyrano[3,2-*c*] and Furo[3,2-*c*]tetrahydroquinolines". *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 227-236.

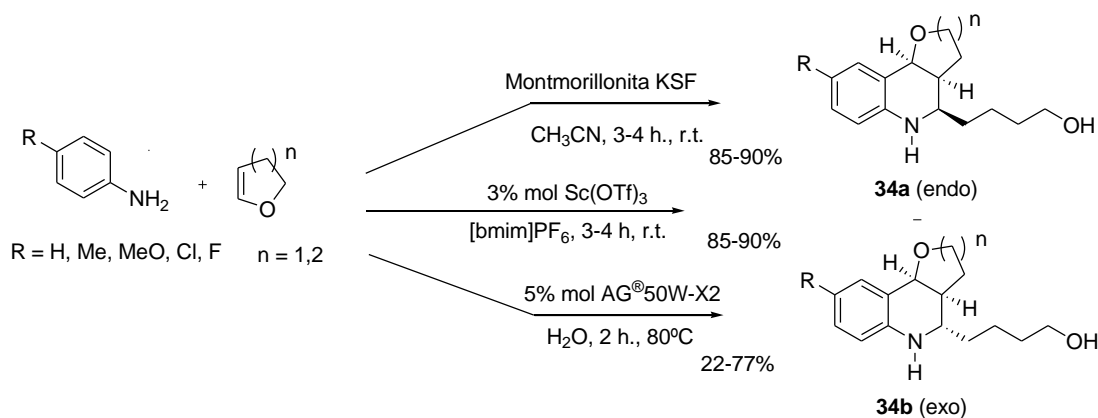
⁵⁶ Yadav, J.; Reddy, B.; Sadasiv, K. and Reddy, P. "Montmorillonite clay-catalyzed [4+2] cycloaddition reactions: a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3853-3856.

⁵⁷ Yadav, J.; Reddy, B.; Gayathri, K. and Prasad, A. "Scandium Triflate Immobilized in Ionic Liquid: A Novel and Recyclable Catalytic System for Hetero- Diels-Alder Reaction". *Synthesis* **2002**, 2537-2541.

⁵⁸ Chen, L. and Li, C. -J. "Domino reaction of anilines with 3,4-dihydro-2*H*-pyran catalyzed by cation-exchange resin in water: an efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives." *Green Chem.* **2003**, *5*, 627-629.

líquido iónico hexafluoro de fosfato de 1-butil-3-metilimidazolio, mientras que la resina de intercambio fue usada en medio acuoso, acercándose este último a medios de reacción ecológicos y afines a los principios de la química sostenible.

Esquema 11. Síntesis de tetrahidroquinolinas vía un proceso de dominó.



Se puede encontrar reportados en la literatura otros ejemplos muy interesantes donde se muestra como acceder a los mismos sistemas descritos en el esquema anterior vía un proceso dominó. Un primer ejemplo, es el trabajo reportado por Li y colaboradores,⁵⁹ quienes llevaron a cabo la reducción *in situ* catalizada por el InCl_3 (III) de nitrobenenos a las respectivas arilaminas que en presencia de 2,3-dihidrofurano(pirano) y ácido clorhídrico sufren una secuencia de reacciones para finalmente acceder a las furo(pirano)[3,2-*c*]quinolinas **34** (Esquema 12). Este primer proceso tiene la desventaja de la formación de mezcla de isómeros *endo*- y *exo* en proporciones casi iguales.

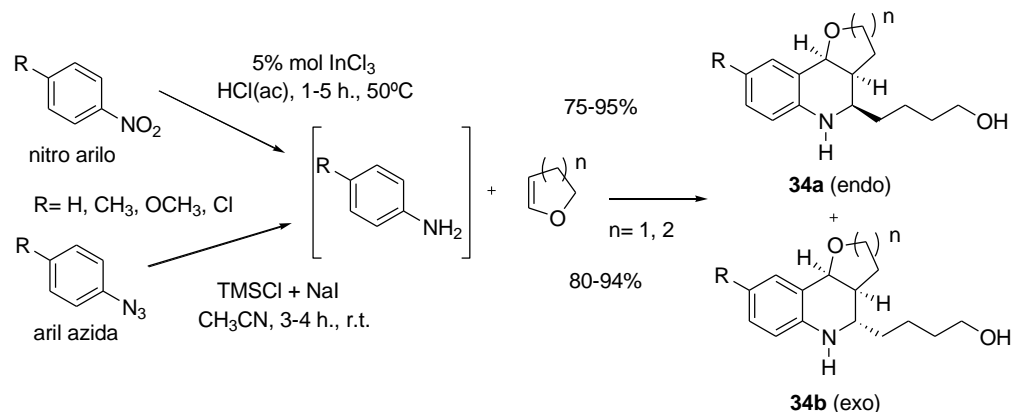
Por su parte, Kamal y su grupo⁶⁰ recientemente accedieron las mismas tetrahidroquinolinas utilizando la misma metodología, a partir de la reducción de aril azidas. Dichas aril azidas en presencia del sistema reactivo clorotrimetilsilano-yoduro de sodio fueron transformadas a

⁵⁹ Chen, L.; Li, Z. and Li, C-J. "Indium-Mediated Domino Reaction of Nitroarenes with 2,3-Dihydrofuran in Water: an Efficient Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Synlett* **2003**, 732-734.

⁶⁰ Kamal, A.; Prasad, B. R. and Khan, N. A. "TMSCl-NaI-mediated reaction of aryl azides with cyclic enol ethers: An efficient one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline". *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, 274, 133-136.

las respectivas aminas precursoras y las respectivas tetrahydroquinolinas se obtuvieron con buena estereoselectividad.

Esquema 12. Acceso a derivados tetrahydroquinolínicos vía un proceso de dominó.



Así como existe una gran variedad de compuestos que catalizan eficientemente la reacción de imino DA (ácidos de Lewis, ácidos próticos, triflato de lantánidos, etc.), también se encuentra una gran variedad de dienófilos, la mayoría “ricos en densidad electrónica”, que favorecen en gran medida la reacción imino DA. La N-vinil-2-pirrolidona (NVP) es una enamida rica en densidad electrónica. Cuando este dienófilo reacciona con N-ariliminas se obtienen las 2-aril-tetrahydroquinolinas **35** con alta estereoselectividad. En la literatura se han reportado varias condiciones de reacción para su obtención (Esquema 13). En un primer ejemplo la reacción es promovida por 2,4,6-trifenilpirilium tetrafluoroborato (TPT) y una irradiación con una $\lambda \geq 345$ nm.⁶¹ En el segundo caso la síntesis fue mediada por el iniciador de radicales nitrosonium tetrafluoroborato, el cual no necesita irradiación.⁶² Y en el tercer caso, la cicloadición fue catalizada por el CAN en cantidades catalíticas.⁶³ En los tres

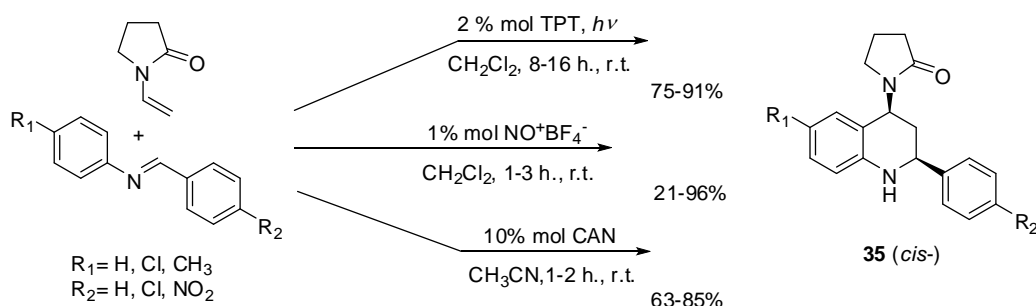
⁶¹ Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L. and Liu, Z. -Li. “Photochemically catalyzed Diels–Alder reaction of arylimines with N-vinylpyrrolidinone and N-vinylcarbazole by 2,4,6-triphenylpyrylium salt: synthesis of 4-heterocycle-substituted tetrahydroquinoline derivatives”. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1325-1333.

⁶² Zhou, Y.; Jia, X.; Jin, X.; Li, R.; Liu, Z.; Liu, Z. and Wu, L. “Nitrosonium (NO⁺) initiated and cation radical-mediated imino Diels–Alder reacción”. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8937-8939.

⁶³ Han, B.; Jia, X. -D.; Jin, X. -L.; Zhou, Y. L.; Yang, L.; Liu, Z. -L. and Yu, W. “A CAN-initiated aza-Diels–Alder reacción for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines”. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545-3547.

ejemplos las reacciones de cicloadición se llevan a cabo a temperatura ambiente y se obtuvieron las respectivas tetrahydroquinolinas **35** con buenos rendimientos (Esquema 13).

Esquema 13. Obtención de 2-aryl-tetrahydroquinolinas vía imino DA utilizando NVP.

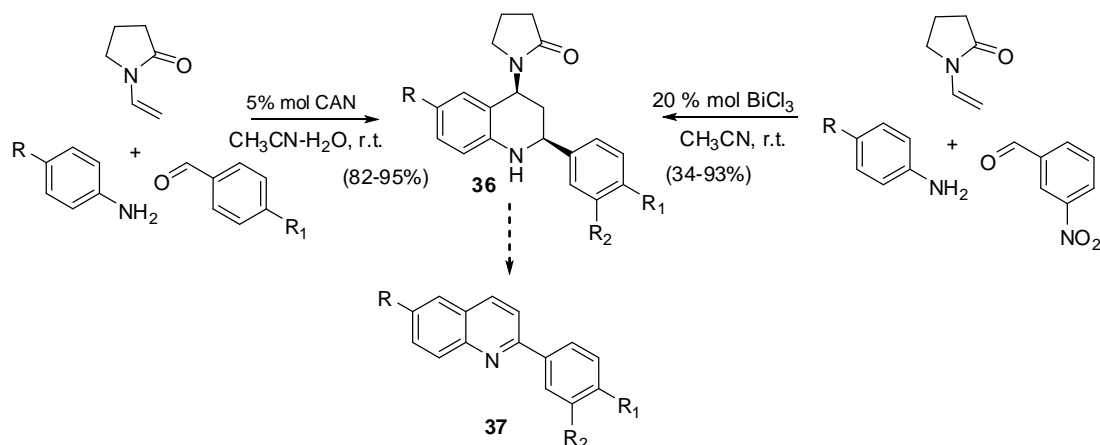


La especial atención por las tetrahydroquinolinas **35** con el fragmento 2-oxopirrolidin-1-il se debe a que este grupo puede ser removido gracias a su labilidad. De esta forma se puede acceder de forma simple y efectiva a las respectivas 2-arylquinolinas. La primera investigación que se reportó en este sentido fue realizada en el LQOBio, utilizando el dienófilo activado NVP, aldehídos y aminas aromáticas en un proceso “one-pot”. En este trabajo se utilizó BiCl_3 como catalizador para la construcción de las respectivas tetrahydroquinolinas sustituidas **36**⁶⁴ (Esquema 14). Casi de forma simultánea, Perumal y Savitha reportaron esta misma metodología. Sin embargo, la síntesis fue catalizada por CAN utilizando CH_3CN acuoso y a temperatura ambiente obteniéndose las THQ **35**.⁶⁵ En ambos casos la reacción se llevó a cabo en acetonitrilo a temperatura ambiente y fueron reportados buenos rendimientos. Estas nuevas tetrahydroquinolinas fueron excelentes precursores de las 2-arylquinolinas **37** bajo diferentes condiciones oxidantes.

⁶⁴ Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo Saavedra, L. and Fierro Medina, R. “An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction”. *Mol. Divers.* **2006**, *10*, 29-37.

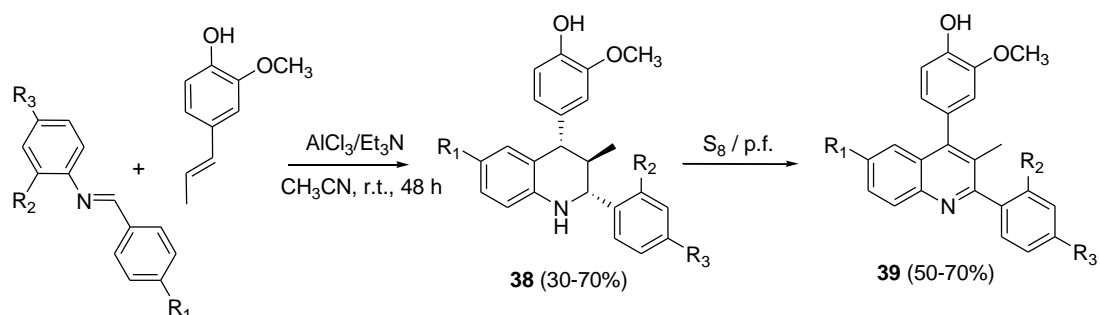
⁶⁵ Savitha, G. and Perumal, P. T. “An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels–Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines”. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3589-3593.

Esquema 14. RMC promovida por BiCl₃ y CAN para la obtención de tetrahidroquinolinas.



Por último en la literatura química, se pueden encontrar algunos compuestos fenólicos que tienen características estructurales interesantes, las cuales los hacen reactivos atractivos en reacciones orgánicas. El isoeugenol, por ejemplo, tiene una cadena propenítica, la cual le adjudica características funcionales que lo convierten en un interesante dienófilo y consigue llevar a cabo la cicloadición con un dieno electro-deficiente. En este sentido, Fadel y colaboradores mostraron que el isoeugenol puede ser utilizado como dienófilo en la reacción de imino DA, para la obtención de algunas tetrahidroquinolinas **38**, utilizando aldiminas, en presencia de AlCl₃ y trietilamina⁶⁶ (Esquema 15). Estas tetrahidroquinolinas fueron precursores de 2,4-diarilquinolinas **39** en condiciones fuertemente oxidantes.

Esquema 15. Obtención de THQ empleando isoeugenol como dienófilo.



⁶⁶ Fadel, F.; Lafquih, S.; Soufiaoui, M. and Mazzah, A. "Synthèse de nouveaux dérivés tétrahydroquinoléines et quinoléines via la réaction d'aza-Diels-Alder suivie d'aromatisation". *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 5905-5908.

1.1.5. scCO₂ y PEG-400, disolventes alternativos en la reacción imino Diels-Alder

Generalmente, en la reacción de imino DA es común el empleo de disolventes orgánicos tóxicos y volátiles, como el tolueno, el acetonitrilo, el diclorometano, entre otros. Sin embargo, la necesidad de metodologías sintéticas sostenibles acordes con los principios de la química “verde”, ha permitido el paulatino desplazamiento o reemplazo de estos disolventes peligrosos por solventes ambientalmente benignos, conocidos normalmente como disolventes “verdes”. Dentro de estos disolventes, los más populares son el dióxido de carbono supercrítico (scCO₂) y los líquidos iónicos.⁶⁷ De hecho, en los últimos años ha habido un significativo incrementado en la popularidad e importancia de los fluidos supercríticos, y en especial del dióxido de carbono (scCO₂), precisamente por sus aplicaciones como disolventes en la química orgánica y en algunos procesos de ingeniería.⁶⁸ Dentro de las amplias ventajas que exhibe el scCO₂, relacionadas con su uso,^{62a,69} cabe mencionar, que es relativamente inerte, presenta mínima o nula toxicidad, no es inflamable, es económico y muy abundante.

Otro disolvente alternativo para la química sostenible es el poli etilenglicol o PEG, el cual es conocido por ser relativamente económico, térmicamente estable, recuperable, biológicamente compatible, y no tóxico.⁷⁰ Generalmente, es empleado como un soporte o como un catalizador de transferencia de fase en varias transformaciones orgánicas,⁶⁴ mientras que su uso como disolvente o medio de reacción en síntesis orgánica es relativamente reciente.⁷¹ Cabe anotar, que a pesar de que los datos de toxicidad de algunos

⁶⁷ Algunas revisiones recientes: (a) Beckman, E. J. “Supercritical and near-critical CO₂ in green chemical synthesis and processing”. *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *28*, 121-191; (b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. “Chemical and biochemical transformations in ionic liquids”. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015-1060.

⁶⁸ (a) “Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids”. Eds. Jessop, P., Leitner, W., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, New York, **1999**. (b) Leitner, W. “Supercritical carbon dioxide as a green reaction medium for catalysis”. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746-756.

⁶⁹ Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M. “Environmentally Benign Solvents in Organic Synthesis: Current Topics”. *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195-218.

⁷⁰ Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. “Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media”. *Green Chem.* **2005**, *7*, 64-82.

⁷¹ Algunos ejemplos recientes del uso del PEG en síntesis orgánica: (a) Li, J.-H.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X. “Recyclable and Reusable Pd(OAc)₂/DABCO/PEG-400 System for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction”. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5409- 5412.; (b) Chandrasekhar, S.; Shyamsunder, T.; Chandrasekar, G.; Narsihmulu, C. “Hydrogenation and Hydrogenolysis with Pd/C in Poly(Ethylene Glycol) (PEG): A Practical and Recyclable Medium”. *Synlett* **2004**, 522-524;

disolventes alternativos, como los líquidos iónicos, son para la mayor parte desconocidos, los perfiles completos de toxicidad para el PEG (en un amplio rango de pesos moleculares promedios) han sido establecidos; e incluso, algunos PEGs están ya aprobados por la FDA para el consumo interno en los Estados Unidos.⁶⁶

En resumen y luego del estudio minucioso de la literatura química disponible, resulta evidente el creciente interés hacia la preparación, caracterización y estudios farmacológicos de los derivados (tetrahydro)quinolínicos poli sustituidos tanto de origen natural como sintético, muchos de estos compuestos juegan roles bioquímicos relevantes. Aunque se han desarrollado varios métodos para su obtención, sin lugar a dudas, son las reacciones de cicloadición, la herramienta más eficiente para la construcción de estos sistemas cíclicos. De hecho, la reacción de Povarov o reacción de imino DA de tres componentes catalizada por ácidos de Lewis es la reacción más poderosa para acceder a compuestos tetrahydroquinolínicos. Por otro lado, es pertinente resaltar, que la utilización de derivados fenilpropenoides (*trans*-anetol e isoeugenol) como dienófilos en este tipo de cicloadición es pobremente estudiada, a pesar que estos compuestos, presentan características estructurales apropiadas y por otro lado, se encuentran como componentes importantes en aceites esenciales de plantas aromáticas y medicinales, lo que los convierte en “materias primas renovables”, candidatos ideales a ser utilizados como precursores “verdes” en diferentes transformaciones sintéticas. Como tampoco se encontró en el estado del arte indicios del uso de los disolventes denominados “verdes” en la reacción de condensación imino DA para nuestros sistemas en particular.

Teniendo todo lo anterior en mente y basados en estudios preliminares realizados en el LQOBio, acerca de la reacción de condensación de tres componentes imino DA, se abordó la síntesis de novedosos derivados 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos utilizando, i)

(c) Zhang, Z.-H.; Yin, L.; Wang, Y.-M.; Liu, J.-Y.; Li, Y. “Indium tribromide in poly(ethylene glycol)(PEG): a novel and efficient recycle system for chemoselective deprotection of 1,1-diacetates”. *Green Chem.* **2004**, *6*, 563-565.; (d) Smith, C. B.; Raston, C. L.; Sobolev, A. N. “Poly(ethyleneglycol) (PEG): a versatile reaction medium in gaining access to 4²-(pyridyl)-terpyridines”. *Green Chem.* **2005**, *7*, 650-654; (e) Van den Ancker, T. R. G.; Cave, W. V.; Raston, C. L. “Benign approaches for the synthesis of bis-imine Schiff bases”. *Green Chem.* **2006**, *8*, 50-53.; (f) Jain, S. L.; Singhal, S.; Sain, B. “PEG-assisted solvent and catalyst free synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones under mild reaction conditions”. *Green Chem.* **2007**, *9*, 740-741.

condiciones convencionales de reacción (uso de precursores comerciales y disolventes comunes) y ii) condiciones de reacción acordes con los principios de la química sostenible (uso de constituyentes de aceites esenciales, del aceite crudo y la semilla de anís estrellado como precursores y disolventes ambientalmente amigables. Por último, se hicieron algunos experimentos preliminares acerca de estudios farmacológicos donde se encontró alguna actividad biológica relevante.

1.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

1.2.1. Consideraciones generales

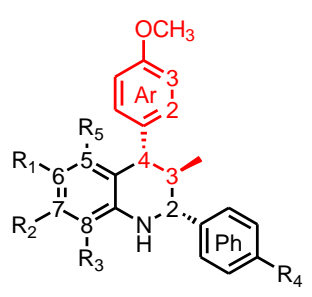
El control del transcurso de cada una de las reacciones y el análisis preliminar de la pureza de los compuestos obtenidos se realizó mediante cromatografía de capa fina con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio Sigma-Aldrich. Los patrones de elución en las cromatoplasmas fueron revelados en cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 o 254 nm y en algunos casos en una cámara con yodo. Para la obtención de las moléculas propuestas fueron empleados reactivos marca Merck, Aldrich y J.T. Baker, grado síntesis, que fueron utilizados con o sin previa purificación. Los disolventes utilizados en las reacciones y purificación de los productos fueron previamente optimizados, de acuerdo a procedimientos comunes de laboratorio.

La separación y purificación de los compuestos se llevaron a cabo por cromatografía en columna sobre gel de sílice (60-120 mesh) y óxido de aluminio. Como eluyente se utilizó una mezcla de acetato de etilo-éter de petróleo (hexanos), con aumento gradual de la polaridad. Los puntos de fusión de los productos fueron determinados en un fusiómetro marca FISHER-JOHNS. Los valores no fueron corregidos y se reportaron como un promedio de al menos dos mediciones. La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo con el empleo de métodos instrumentales. Los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos en un espectrofotómetro INFRALUM de transformada de Fourier, con las sustancias incorporadas en comprimidos de KBr. Las absorciones fueron registradas en la escala de número de onda (cm⁻¹). Los cromatogramas y los espectros de masas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890A Serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV). Los espectros de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C-RMN, COSY, HMBC, HMQC) se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER 400, utilizando dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d₆) y el cloroformo (CDCl₃) como disolvente y como referencia interna tetrametilsilano (TMS).

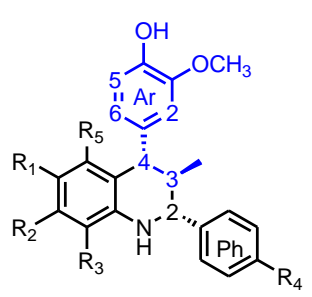
1.2.2. Obtención “One-Pot” de las nuevas 2,4-diaril tetrahydroquinolinas sustituidas, vía reacción imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

a) Utilizando precursores comerciales y condiciones de reacción convencionales

Figura 7. Estructura de los compuestos 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos obtenidos, utilizando como dienófilos de la reacción de imino DA el *trans*-anetol y el isoeugenol comerciales.



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
<u>1</u>	H	H	H	H	H
<u>2</u>	CH ₃	H	H	H	H
<u>3</u>	CH ₃ CH ₂	H	H	H	H
<u>4</u>	OCH ₃	H	H	H	H
<u>5</u>	Cl	H	H	H	H
<u>6</u>	NO ₂	H	H	H	H
<u>7</u>	H	NO ₂	H	H	H
<u>8</u>	H	H	NO ₂	H	H
<u>9</u>	H	H	H	H	NO ₂
<u>10</u>	H	H	CN	H	H



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
<u>11</u>	H	H	H	H	H
<u>12</u>	CH ₃	H	H	H	H
<u>13</u>	OCH ₃	H	H	H	H
<u>14</u>	Cl	H	H	H	H
<u>15</u>	NO ₂	H	H	H	H
<u>16</u>	H	H	NO ₂	H	H
<u>17</u>	H	H	CN	H	H
<u>18</u>	H	H	NO ₂	OH	H
<u>19</u>	H	H	NO ₂	NO ₂	H
<u>20</u>	H	H	CN	OH	H
<u>21</u>	H	H	CN	NO ₂	H

Metodología general

Un reactor tipo Schlenk previamente seco, fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente fue llenado con nitrógeno. Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron las soluciones de anilina (0.40 g, 4.30 mmol) y de benzaldehído (0.50 g, 4.73 mmol) en CH_3CN anhidro (10 mL), la mezcla se agitó a temperatura ambiente por 30 min., transcurrido el tiempo fue adicionada una solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.61 g, 4.30

mmol) en CH₃CN (10 mL). Pasados otros 20 min., la solución de *trans*-anetol (isoeugenol) comercial (0.84 g, 5.68 mmol) también en CH₃CN (10 mL) fue adicionada gota a gota. La mezcla final de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 10 horas. Luego, completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como disolventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para finalmente obtener puras las respectivas tetrahydroquinolinas 1-21.

1.2.2.1. *cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1). A partir de 0.30 g (3.22 mmol) de anilina, 0.38 g (3.54 mmol) de benzaldehído y 0.57 g (3.86 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.46 g (3.22 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.55 g (1.67 mmol) de la THQ 1; Sólido blanco; P.f. 152-153 °C; Rto, 52 %; IR (KBr): 3368, 1604 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.58 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH₃), 2.20 (1H, m, 3-H), 3.76 (1H, d, *J* = 11.0 Hz, 4-H), 3.82 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.08 (1H, s, -NH), 4.14 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, 2-H), 6.53-6.60 (3H, m, 5-H, 6-H y 8-H), 6.88 (1H, dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 2-H_{Ar}), 6.99 (1H, tq, *J* = 8.0, 2.0, 0.6 Hz, 7-H), 7.15 (2H, dt, *J* = 8.7, 2.9 Hz, 3-H_{Ar}), 7.46-7.31 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.4, 145.1, 143.0, 136.8, 130.4, 130.1 (2C), 128.6 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 126.9, 125.8, 117.5, 114.0, 113.6 (2C), 64.1, 55.2, 51.7, 41.8, 16.4. CG-EM (EI) (t_R = 44.86 min), *m/z*: 329 (52, M⁺), 300 (20), 283 (29), 206 (100). *Anal. Calculado para* C₂₃H₂₃NO (329 g/mol): C, 83.85; H, 7.04; N, 4.25.

1.2.2.2. *cis*-3,6-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2). A partir de 0.30 g (2.80 mmol) de *p*-metilanilina, 0.33 g (3.08 mmol) de benzaldehído y 0.50 g (3.36 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.46 g (2.80 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.53 g (1.54 mmol) de la THQ 2; Sólido blanco; P.f. 196-198 °C; Rto, 55 %; IR (KBr): 3374, 2900, 1611 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.56 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH₃), 2.09 (3H, s, 6-CH₃), 2.18 (1H, m, 3-H), 3.71 (1H, d, *J* =

10.8 Hz, 4-H), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.97 (1H, s, -NH), 4.08 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-H), 6.40 (1H, br. s, 5-H), 6.46 (1H, d, $J = 8.0$, Hz, 8-H), 6.80 (1H, br. d, $J = 7.7$ Hz, 7-H), 6.87 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.14 (2H, dt, $J = 8.7$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.25-7.44 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (400 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.1, 142.9, 142.8, 136.9, 130.4, 130.3 (2C), 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 127.5, 126.7, 125.8, 113.7, 113.7 (2C), 64.1, 55.2, 51.7, 42.0, 20.5, 16.5; EM (EI), m/z : 343 (68, M^+), 236 (100). *Anal. Calculado para C₂₄H₂₅NO (343 g/mol): C, 83.85; H, 7.04; N, 4.25.*

1.2.2.3. *cis-6-Etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3).* A partir de 0.30 g (2.48 mmol) de *p*-etilnilina, 0.29 g (2.73 mmol) de benzaldehído y 0.44 g (2.98 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.35 g (2.48 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.49 g (1.36 mmol) de la THQ **3**; Sólido blanco; P.f. 157-158 °C; Rto, 55 %; IR (KBr): 3369, 1611 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.57 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 1.07 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, CH₃-), 2.18 (1H, m, 3-H), 2.39 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, -CH₂-), 3.73 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 4-H), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.98 (1H, s, -NH), 4.10 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-H), 6.42 (1H, br. s, 5-H), 6.49 (1H, d, $J = 8.0$, Hz, 8-H), 6.84 (1H, dd, $J = 8.6, 2.1$ Hz, 7-H), 6.88 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.14 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.29-7.45 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.1, 143.0, 142.9, 136.8, 133.4, 130.4 (2C), 129.4, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 126.2, 125.7, 113.7, 113.7 (2C), 64.1, 55.2, 51.7, 42.0, 28.0, 16.5, 16.1. CG-EM (EI) ($t_R = 31.25$ min), m/z : 357 (71, M^+), 328 (23), 266 (24), 234 (100). *Anal. calculado para C₂₅H₂₇NO (357 g/mol): C, 83.99; H, 7.61; N, 3.92.*

1.2.2.4. *cis-6-Metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4).* A partir de 0.30 g (2.44 mmol) de *p*-metoxianilina, 0.28 g (2.68 mmol) de benzaldehído y 0.43 g (2.93 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.35 g (2.44 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.48 g (1.34 mmol) de la THQ **4**; Sólido blanco; P.f. 182-183 °C; Rto, 55 %; IR (KBr): 3369, 1610 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.57 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 2.18 (1H, m, 3-H), 3.59 (3H, s, 6-OCH₃), 3.72 (1H, d, $J = 10.8$ Hz, 4-H), 3.81 (3H, s, Ar-OCH₃), 3.86 (1H, s, -NH), 4.06 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-H), 6.19

(1H, dd, $J = 2.2, 0.7$ Hz, 5-H), 6.49 (1H, d, $J = 8.6$, Hz, 8-H), 6.61 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 7-H), 6.86 (2H, dt, $J = 8.7, 2.8$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.13 (2H, dt, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.46-7.31 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.2, 152.0, 142.9, 139.4, 136.6, 130.3 (2C), 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 127.1, 115.9, 114.6, 113.8 (2C), 112.8, 64.2, 55.7, 55.2, 52.0, 42.0, 16.5. CG-EM (EI) ($t_R = 33.20$ min), m/z : 359 (100, M^+), 330 (36), 268 (21), 236 (81). *Anal. Calculado para C₂₄H₂₅NO₂* (359 g/mol): C, 80.19; H, 7.01; N, 3.90.

1.2.2.5. *cis-6-Cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5)*. A partir de 0.30 g (2.35 mmol) de *p*-cloroanilina, 0.27 g (2.59 mmol) de benzaldehído y 0.42 g (2.82 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.33 g (2.35 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.50 g (1.36 mmol) de la THQ **5**; Sólido blanco; P.f. 214-214 °C; Rto, 58 %; IR (KBr): 3368, 1599 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.56 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 2.15 (1H, m, 3-H), 3.68 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, 4-H), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.07 (1H, s, -NH), 4.09 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-H), 6.44 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 8-H), 6.53 (1H, dd, $J = 2.2, 0.9$ Hz, 5-H), 6.88 (2H, dt, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 2-H_{Ar}), 6.92 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 7-H), 6.88 (2H, dt, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.46-7.31 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.4, 143.6, 142.4, 135.6, 130.2 (2C), 129.6, 128.6 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 127.3, 126.8, 121.8, 114.6, 114.0 (2C), 63.8, 55.2, 51.4, 41.2, 16.4. CG-EM (EI) ($t_R = 53.39$ min), m/z : 363 (39, M^+), 334 (10), 299 (12), 272 (18), 240 (100). *Anal. calculado para C₂₃H₂₂ClNO* (363 g/mol): C, 75.92; H, 6.09; N, 3.85.

1.2.2.6. *cis-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-6-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (6)*. A partir de 0.30 g (2.17 mmol) de *p*-nitroanilina, 0.25 g (2.39 mmol) de benzaldehído y 0.39 g (2.61 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.31 g (2.17 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.77 g (2.07 mmol) de la THQ **6**; Sólido amarillo; P.f. 203-204 °C; Rto, 95 %; IR (KBr): 3448, 1610, 1495, 1305 cm⁻¹; UV máx. (CH₂Cl₂) = 456 nm; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.58 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 2.15 (1H, m, 3-H), 3.70 (1H, d, $J = 11.2$ Hz, 4-H), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.23 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-H), 4.87 (1H, s, -NH), 6.44 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H), 6.90 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.11 (2H, d, $J =$

8.6 Hz, 3-H_{Ar}), 7.35-7.40 (5H, m, todos-H_{Ph}), 7.48 (1H, br.s, 5-H), 7.90 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 7-H). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.7, 150.2, 141.2, 138.0, 133.8, 130.1 (2C), 128.9 (2C), 128.5, 127.7 (2C), 126.6, 124.8, 124.2, 114.4 (2C), 112.2, 63.6, 55.2, 50.6, 40.1, 16.2. CG-EM (EI) ($t_R = 34.36$ min), m/z : 374 (15, M^+), 344 (11), 283 (11), 251 (100), 135 (23), 121 (53). *Anal. Calculado para* C₂₃H₂₂N₂O₃ (374 g/mol): C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48.

1.2.2.7. *cis-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-7-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (7)*. A partir de 0.30 g (2.17 mmol) de *m*-nitroanilina, 0.25 g (2.39 mmol) de benzaldehído y 0.39 g (2.61 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.31 g (2.17 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.07 g (0.17 mmol) de la THQ **7**; Sólido amarillo; P.f. 141-142 °C; Rto, 8 %; IR (KBr): 3376, 1610, 1521, 1317 cm⁻¹; UV máx. (CH₂Cl₂) = 410 nm; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.59 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 2.17 (1H, m, 3-H), 3.73 (1H, d, $J = 11.0$ Hz, 4-H), 3.82 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.17 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-H), 4.38 (1H, s, -NH), 6.66 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 8-H), 6.89 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.35-7.40 (7H, m, todos-H_{Ph} y 5-H, 6-H). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.5, 147.1, 145.4, 141.7, 134.8, 132.5, 131.2, 130.5 (2C), 128.8 (2C), 128.6, 127.7 (2C), 114.0 (2C), 111.7, 107.5, 64.8, 54.5, 50.8, 40.3, 16.3. CG-EM (EI) ($t_R = 36.41$ min), m/z : 374 (67, M^+), 357 (53), 340 (100), 251 (45), 180 (60), 77 (56). *Anal. calculado para* C₂₃H₂₂N₂O₃ (374 g/mol): C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48.

1.2.2.8. *cis-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-8-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8)*. A partir de 0.30 g (2.17 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.25 g (2.39 mmol) de benzaldehído y 0.39 g (2.61 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.31 g (2.17 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.55 g (1.48 mmol) de la THQ **8**; Sólido amarillo; P.f. 160-161 °C; Rto, 68 %; IR (KBr): 3349, 1606, 1509, 1305 cm⁻¹; UV máx. (CH₂Cl₂) = 403 nm; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.60 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 2.15 (1H, m, 3-H), 3.73 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, 4-H), 3.83 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.33 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-H), 6.44 (1H, dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz, 6-H), 6.74 (1H, br.d, $J = 7.6$ Hz, 5-H), 6.90 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.35-7.42 (5H, m, todos-H_{Ph}), 8.01 (1H, dt, $J = 8.7, 1.2$

Hz, 7-H), 8.48 (1H, s, -NH). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 158.5, 143.1, 141.2, 136.5, 134.3, 130.8, 130.4 (2C), 129.6, 128.9 (2C), 128.4, 127.6 (2C), 124.7, 115.2, 114.2 (2C), 62.8, 54.5, 50.6, 39.6, 16.4. CG-EM (EI) ($t_{\text{R}} = 40.31$ min), m/z : 374 (20, M^+), 251 (100), 105(17), 77 (19). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (374 g/mol): C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48.

1.2.2.9. *cis-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-5-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (9)*. A partir de 0.30 g (2.17 mmol) de *m*-nitroanilina, 0.25 g (2.39 mmol) de benzaldehído y 0.39 g (2.61 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.31 g (2.17 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.65 g (1.74 mmol) de la THQ **9** (regioisómero de la THQ **8** obtenido en la misma reacción); Sólido amarillo; P.f. 174-175 °C; Rto, 80 %; IR (KBr): 3395, 1609, 1527, 1323 cm^{-1} ; UV máx. (CH_2Cl_2) = 375 nm; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.68 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, 3- CH_3), 2.03 (1H, m, 3-H), 3.75 (3H, s, Ar- OCH_3), 4.01 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 4-H), 4.21 (1H, d, $J = 10.2$ Hz, 2-H), 4.36 (1H, s, -NH), 6.75 (1H, dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 8-H), 6.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 2- H_{Ar}), 6.89 (1H, dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 6-H), 6.98 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 3- H_{Ar}), 7.08 (1H, td, $J = 8.1, 0.6$ Hz, 7-H), 7.33-7.42 (5H, m, todos- H_{Ph}). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 158.0, 152.3, 147.8, 141.2, 135.1, 130.4 (2C), 128.6 (2C), 128.2, 127.7 (2C), 127.1, 119.4, 118.0, 114.1, 113.4 (2C), 62.6, 55.1, 48.0, 45.0, 16.1. CG-EM (EI) ($t_{\text{R}} = 47.71$ min), m/z : 374 (30, M^+), 251 (100), 179 (19), 152 (20), 121 (20). *Anal. calculado para* $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ (374 g/mol): C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48.

1.2.2.10. 8-Ciano-*cis-4-(3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (10)*: A partir de 0.30 g (2.54 mmol) de *o*-cianoanilina, 0.30 g (2.80 mmol) de benzaldehído y 0.45 g (3.05 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.36 g (2.54 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.53 g (1.50 mmol) de la THQ **10**; Sólido blanco; P.f. 183-185 °C; Rto, 59 %; IR (KBr): 3395, 2208, 1610, 1507 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3 , Me_4Si), δ (ppm): 0.58 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, 3- CH_3), 2.17 (1H, m, 3-H), 3.70 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 4-H), 3.82 (3H, s, Ar- OCH_3), 4.22 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-H), 4.92 (1H, s, -NH), 6.50 (1H, t, $J = 7.6$ Hz, 6-H), 6.72 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 5-H), 6.90 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2- H_{Ar}), 7.10 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 3- H_{Ar}), 7.23 (1H, dd, $J = 8.9, 2.4$ Hz, 7-H), 7.35-7.40 (5H, m, todos- H_{Ph}).

^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 158.5, 147.4, 141.2, 134.8, 134.4, 130.5, 130.2 (2C), 128.8 (2C), 128.4, 127.7 (2C), 126.5, 118.0, 116.4, 114.1 (2C), 94.0, 63.6, 55.2, 50.9, 40.4, 16.3. CG-EM (EI) ($t_{\text{R}} = 31.79$ min), m/z : 354 (21, M^+), 325 (5), 263 (10), 231 (100), 135 (12), 121 (16), 91 (7). *Anal. calculado para* $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$ (354 g/mol): C, 81.33; H, 6.26; N, 7.90.

1.2.2.11. *cis-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina* (11).

A partir de 0.30 g (3.22 mmol) de anilina, 0.38 g (3.54 mmol) de benzaldehído y 0.63 g (3.87 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.46 g (3.22 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C , se obtuvieron 0.76 g (2.19 mmol) de la THQ 11; Sólido blanco; P.f. $173\text{-}174^\circ\text{C}$; Rto, 68 %; IR (KBr): 3514, 3386, 1605 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.56 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3- CH_3), 2.17 (1H, m, 3-H), 3.70 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, Ar- OCH_3), 4.06 (1H, br. s, -NH), 4.14 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-H), 5.55 (1H, br. s, -OH), 6.49 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 5-H), 6.54 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 7-H), 6.59 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 8-H), 6.97 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 6-H), 6.67 (1H, d, $J = 1.2$ Hz, 2- H_{Ar}), 6.73 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.86 (1H, d, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 5- H_{Ar}) 7.30 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, 4- H_{Ph}), 7.35 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 3- H_{Ph} y 5- H_{Ph}), 7.42 (2H, d, $J = 7.2$ Hz, 2- H_{Ph} y 6- H_{Ph}). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 158.4, 146.8, 145.0, 144.2, 142.8, 136.2, 130.0, 128.6, 127.2, 127.0, 125.6, 122.8, 117.6, 114.0, 113.4, 111.2, 64.0, 56.0, 52.2, 41.6, 16.6. CG-EM (EI) ($t_{\text{R}} = 33.44$ min), m/z : 345 (63, M^+), 316 (25), 254 (29), 206 (100). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{NO}$ (345 g/mol): C, 79.97; H, 6.71; N, 4.05.

1.2.2.12. *cis-4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3,6-dimetil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina* (12).

A partir de 0.30 g (2.80 mmol) de *p*-metilanilina, 0.33 g (3.08 mmol) de benzaldehído y 0.55 g (3.36 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.40 g (2.80 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C , se obtuvieron 0.68 g (1.90 mmol) de la THQ 12; Sólido blanco; P.f. $152\text{-}154^\circ\text{C}$; Rto, 55 %; IR (KBr): 3527, 3386, 1612 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.57 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3- CH_3), 2.10 (3H, s, 6- CH_3), 2.17 (1H, m, 3-H), 3.69 (1H, d, $J = 10.9$ Hz, 4-H), 3.85 (3H, s, Ar- OCH_3), 3.96 (1H, br. s, -NH), 4.09 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-H), 5.55 (1H, s, -OH), 6.43 (1H, br. s, 5-H), 6.46 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 8-H), 6.67

(1H, d, $J = 1.5$ Hz, 2-H_{Ar}), 6.75 (1H, dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 6-H_{Ar}), 6.81 (1H, br. d, $J = 7.8$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 7-H), 7.30-7.45 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 147.0, 144.1, 142.9, 142.7, 136.5, 130.4, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 127.8, 127.5, 126.7, 125.6, 122.8, 113.9, 113.7, 111.1, 64.5, 56.0, 52.4, 41.8, 20.5, 16.5. EM (EI), m/z : 359 (30, M^+), 236 (100). *Anal. Calculado para* C₂₄H₂₅NO₂ (359 g/mol): C, 80.19; H, 7.01; N, 3.90.

1.2.2.13. **6-Metoxi-cis-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (13).** A partir de 0.30 g (2.44 mmol) de *p*-metoxianilina, 0.28 g (2.68 mmol) de benzaldehído y 0.48 g (2.92 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.35 g (2.45 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.54 g (1.44 mmol) de la THQ 13; Prisma incoloro; P.f. 186-189 °C; Rto, 59 %; IR (KBr): 3529, 3382, 1608 cm⁻¹; Difracción de Rayos X: un prisma incoloro de dimensiones aproximadas 0.24×0.26×0.37 mm³, se uso para el análisis cristalográfico de rayos X. La intensidad de los datos fueron medidos a 100(2) K en un sistema difractométrico de tres ciclos equipado con un detector de área Bruker Smart Apex II CCD usando un monocromador de grafito y un tubo sellado de MoK α ($\lambda = 0.71073$ Å). La integración de los datos usando una celda unidad *triclínica* rindió un total de 13213 reflexiones a un ángulo máximo θ de 25.00°, de las cuales 4038 fueron independientes (completando = 99.9%, $R_{\text{int}} = 1.24\%$, $R_{\text{sig}} = 1.31\%$) y 3768 reflexiones fueron mayores que 2σ (I). las dimensiones finales de la celda $a = 10.5049(4)$ Å, $b = 11.2474(4)$ Å, $c = 11.9358(4)$ Å, $\alpha = 64.4985(5)^\circ$, $\beta = 87.0548(5)^\circ$, $\gamma = 65.7196(5)^\circ$, $V = 1146.65(7)$ Å³, están basados en los refinamientos de los centroides XYZ de 11969 reflexiones con $2.1 < \theta < 31.0^\circ$ usando Apex2. La estructura fue resuelta y refinada usando el software SHELXS-97 (Sheldrick, 1990) y SHELXL-97 (Sheldrick, 1997) en el grupo espacial *P-1* con $Z = 2$ para la formula C₂₄H₂₅NO₃·0.67CH₂Cl₂. La matriz anisotrópica final completa refinada con mínimos cuadrados de F² con 399 variables convergen a $R_1 = 3.92\%$ para los datos observados y $wR_2 = 8.67\%$ para todos los datos. Basados en el modelo final, la densidad calculada fue 1.252 g/cm³ y F(000), 456 e.

Los datos cristalográficos (excluidos los factores de estructura) para los datos estructurales fueron depositados en el *Cambridge Crystallographic Data Centre* como número de

publicación suplementaria CCDC 734219. Copias de estos datos pueden ser obtenidos, libre de cambios, aplicando a CCDC, 12 Unión Road, Cambridge CB21EZ, UK [fax: +44(0) 1223 336033 o por correo electrónico e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

1.2.2.14. **6-Cloro-cis-4-(4-hidroxi-3-metoxi-fenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (14).** A partir de 0.30 g (2.35 mmol) de *p*-cloroanilina, 0.27 g (2.59 mmol) de benzaldehído y 0.46 g (2.82 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.33 g (2.35 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.63 g (1.67 mmol) de la THQ 14; Sólido rosado; P.f. 162-165 °C; Rto, 71 %; IR (KBr): 3490, 3380, 1610 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.56 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH₃), 2.14 (1H, m, 3-H), 3.65 (1H, d, *J* = 11.1 Hz, 4-H), 3.85 (3H, s, CH₃O-Ar), 4.07 (1H, br. s, -NH), 4.10 (1H, d, *J* = 9.9 Hz, 2-H), 5.54 (1H, s, -OH), 6.41 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 6.55 (1H, dd, *J* = 2.2, 0.9 Hz, 5-H), 6.62 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 2-H_{Ar}), 6.72 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.9 Hz, 6-H_{Ar}), 6.88 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7-H), 6.92 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.0, 0.6 Hz, 5-H_{Ar}), 7.28-7.43 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 146.8, 144.4, 143.5, 142.4, 135.3, 129.6, 128.6 (2C), 128.0, 127.8 (2C), 127.2, 126.9, 122.7, 121.9, 114.6, 114.2, 111.0, 63.9, 56.0, 52.1, 41.1, 16.4. EM (EI), *m/z*: 380 (63, M⁺), 240 (100). *Anal. Calculado para* C₂₃H₂₂ClNO₂ (380 g/mol): C, 72.72; H, 5.84; Cl, 9.33; N, 3.69.

1.2.2.15. **6-Nitro-cis-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (15).** A partir de 0.30 g (2.17 mmol) de *p*-nitroanilina, 0.25 g (2.39 mmol) de benzaldehído y 0.43 g (2.61 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.31 g (2.17 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.84 g (2.15 mmol) de la THQ 15; Sólido amarillo; P.f. 205-206 °C; Rto, 99 %; IR (KBr): 3468, 3338, 1604, 1510, 1306 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.56 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, 3-CH₃), 2.10 (1H, m, 3-H), 3.65 (1H, d, *J* = 11.2 Hz, 4-H), 3.83 (3H, s, CH₃O-Ar), 4.21 (1H, d, *J* = 10.0 Hz, 2-H), 4.80 (1H, s, -NH), 5.55 (1H, s, -OH), 6.42 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8-H), 6.59 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 2-H_{Ar}), 6.69 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 6-H_{Ar}), 6.92 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5-H_{Ar}), 7.28-7.43 (5H, m, todos-H_{Ph}), 7.49 (1H, br.s, 5-H), 7.89 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz, 7-H). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 150.1, 147.0, 144.8, 141.2, 138.1, 133.6, 128.9

(2C), 128.6, 127.7 (2C), 126.5, 124.7, 124.3, 122.5, 114.7, 112.2, 110.9, 63.7, 56.0, 51.3, 40.1, 16.3. EM (EI), m/z : 390 (30, M^+), 251 (100). *Anal. Calculado para* C₂₃H₂₂N₂O₄ (390 g/mol): C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17.

1.2.2.16. **8-Nitro-cis-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (16).** A partir de 0.30 g (2.17 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.25 g (2.39 mmol) de benzaldehído y 0.43 g (2.61 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.31 g (2.17 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.76 g (1.95 mmol) de la THQ **16**; Sólido rojizo; P.f. 241-242 °C; Rto, 90 %; IR (KBr): 3515, 3368, 1609, 1578, 1312 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.62 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 2.40 (1H, m, 3-H), 3.72 (1H, d, $J = 11.5$ Hz, 4-H), 3.85 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.32 (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-H), 5.58 (1H, br. s, -OH), 6.45 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 6-H), 6.60 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 2-H_{Ar}), 6.72 (1H, dd, $J = 8.0, 1.9$ Hz, 6-H_{Ar}), 6.78 (1H, br. d, $J = 8.6$ Hz, 5-H), 6.91 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7.27-7.45 (5H, m, todos-H_{Ph}), 8.01 (1H, dd, $J = 8.6, 1.0$ Hz, 7-H), 8.47 (1H, s, -NH). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 147.0, 144.7, 143.0, 141.2, 136.0, 134.1, 130.9, 129.5, 128.9 (2C), 128.5, 127.6 (2C), 124.8, 122.6, 114.8, 114.5, 110.7, 63.4, 56.0, 51.8, 39.2, 16.4. CG-EM (EI) ($t_R = 38.56$ min), m/z : 390 (30, M^+), 251 (100), 105 (10), 77 (10). *Anal. Calculado para* C₂₃H₂₂N₂O₄ (390 g/mol): C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17.

1.2.2.17. **8-Ciano-cis-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (17).** A partir de 0.30 g (2.54 mmol) de *o*-cianoanilina, 0.30 g (2.79 mmol) de benzaldehído y 0.50 g (3.05 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.36 g (2.54 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, se obtuvieron 0.81 g (2.18 mmol) de la THQ **17**; Sólido beige; P.f. 219-220 °C; Rto, 86 %; IR (KBr): 3513, 3398, 2962, 2210, 1598 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 0.50 (3H, d, $J = 5.9$ Hz, 3-CH₃), 2.20 (1H, m, 3-H), 3.66-3.70 (4H, m, 4-H y Ar-OCH₃), 4.20 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-H), 6.66 (1H, s, -OH), 6.50 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 6-H), 6.52-6.65 (3H, m, 5-H, 7-H y 6-H_{Ar}), 6.72 (1H, br. s, 2-H_{Ar}), 6.78 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7.33 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, 4-H_{Ph}), 7.38 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, 2-H_{Ph} y 6-H_{Ph}), 7.44 (2H, t, $J = 7.3$ Hz, 3-H_{Ph} y 5-H_{Ph}), 8.85 (1H, s, -NH). ¹³C RMN (100 Hz, DMSO-d₆), δ (ppm): 147.8, 147.6, 145.2, 142.4, 133.6, 133.2,

130.6, 128.3 (2C), 127.9 (2C), 127.6, 127.2, 121.7, 118.1, 116.0, 115.4, 112.6, 93.7, 62.6, 55.6, 50.0, 38.7, 16.1. CG-EM (EI) ($t_R = 68.04$ min), m/z : 370 (20, M^+), 231 (100), 151 (5), 91 (5). *Anal. calculado para* $C_{24}H_{22}N_2O_2$ (370 g/mol): C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56.

1.2.2.18. 8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (18). A partir de 0.30 g (2.2 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.29 g (2.4 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 0.43 g (2.64 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.31 g (2.2 mmol) $BF_3 \cdot OEt_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.53 g (1.30 mmol) de la mezcla de los dos diastereoisómeros en relación 10:1 de la THQ 18; Sólido naranja; P.f. 138-141 °C; Rto, 60 %; IR (KBr): 3526, 3364, 2967, 1613, 1520, 1312 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, DMSO- D_6), δ (ppm): 0.49 (3H, d, $J = 5.8$ Hz, 3- CH_3), 2.10-2.28 (1H, m, 3-H), 3.73 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 4-H), 3.74 (3H, s, Ar- OCH_3), 4.30 (1H, d, $J = 9.8$ Hz, 2-H), 6.49 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 6-H), 6.77 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, 2- H_{Ph} y 6- H_{Ph}) 6.75-6.85 (5H, m, 2- H_{Ar} , 5- H_{Ar} , 7-H, 3- H_{Ph} y 5- H_{Ph}), 7.29 (1H, br. d, $J = 7.7$ Hz, 6- H_{Ar}) 7.88 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 5-H), 8.29 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, -NH). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- D_6), δ (ppm): 147.8, 146.4, 145.2, 142.7, 135.4, 132.8, 132.3, 132.0, 131.4, 130.3, 129.7, 128.7, 123.8, 120.2, 115.4, 114.6, 112.5, 111.1, 61.7, 54.8, 50.0, 37.3, 16.0. CG-EM (EI) ($t_R = 27.18$ min), m/z : M^+ (ND), 344 (20), 300 (100), 285 (70), 207 (15). *Anal. calculado para* $C_{23}H_{22}N_2O_5$ (406 g/mol): C, 67.97; H, 5.46; N, 6.89.

1.2.2.19. 8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (19). A partir de 0.30 g (2.17 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.36 g (2.38 mmol) de *o*-nitrobenzalaldehído y 0.43 g (2.6 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.31 g (2.17 mmol) $BF_3 \cdot OEt_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, fueron obtenidos 0.72 g (1.66 mmol) de la mezcla de los dos diastereoisómeros en relación 5:1 de la THQ 19; Sólido amarillo; P.f. 201-204 °C; Rto, 80 %; IR (KBr): 3480, 3360, 1609, 1516, 1308 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 0.64 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3- CH_3), 2.09-2.20 (1H, m, 3-H), 3.74 (1H, d, $J = 11.4$ Hz, 4-H), 3.85 (1H, s, Ar- OCH_3), 4.47, (1H, d, $J = 10.1$ Hz, 2-H), 5.64 (1H, br. s, -OH), 6.52 (1H, t, $J = 7.7$ Hz, 6-H), 6.60 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, 2- H_{Ar}), 6.71 (1H, dd, $J = 6.2, 1.8$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.83 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.92 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H), 7.64 (2H, d, $J =$

8.7 Hz, 2-H_{Ph} y 6-H_{Ph}), 8.0 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 7-H), 8.27, (2H, d, $J = 8.7$, 3-H_{Ph} y 5-H_{Ph}), 8.44, (1H, s, -NH). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 148.6, 147.9, 147.0, 144.8, 142.3, 136.2, 133.4, 131.3, 128.6, 124.9, 124.1, 122.5, 115.4, 114.5, 110.8, 68.1, 62.7, 55.9, 51.4, 39.3, 38.6, 28.8, 22.9, 14.0. CG-EM: (ND). *Anal. calculado para C₂₄H₂₂N₂O₂* (435 g/mol): C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65.

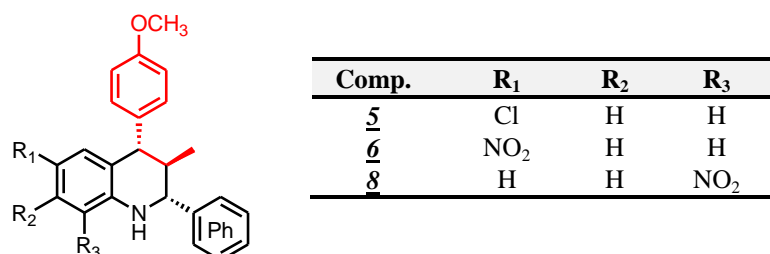
1.2.2.20. **8-Ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (20).** A partir de 0.30 g (2.50 mmol) de antranilonitrilo, 0.33 g (2.70 mmol) de 4-hidroxibenzaldehído y 0.51 g (3.01 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.36 g (2.19 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, fueron obtenidos 0.42 g (1.09 mmol) de la THQ **20**; Sólido beige; P.f. 224-225 °C; Rto, 43 %; IR (KBr): 3448, 3329, 2218, 1612 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-D₆), δ (ppm): 0.46 (3H, d, $J = 6.3$ Hz, 3-CH₃), 2.00-2.20 (1H, m, 3-H), 3.65 (1H, d, $J = 11.1$ Hz, 4-H), 3.75 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.10 (1H, d, $J = 10.0$ Hz, 2-H), 5.70 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, -NH), 6.49 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 6-H), 6.57 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 5-H), 6.62 (1H, dd, $J = 7.3, 1.2$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.75 (1H, dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 6-H_{Ar}), 6.78 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, 3-H_{Ph} y 5-H_{Ph}), 6.99 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.24 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 2-H_{Ph} y 6-H_{Ph}), 7.27 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, 7-H). ¹³C RMN (100 Hz, DMSO-D₆), δ (ppm): 156.9, 155.9, 147.7, 147.5, 146.1, 145.1, 132.7, 132.2, 130.4, 129.9, 128.8, 127.0, 118.0, 115.8, 115.3, 115.0, 111.5, 93.4, 62.0, 55.6, 50.2, 49.7, 38.7, 16.1. CG-EM (EI) (t_R = 77.07 min), *m/z*: 386 (35, M⁺), 277 (50), 247 (100), 207 (60), 149 (20), 73 (50). *Anal. calculado para C₂₄H₂₂N₂O₂* (386 g/mol): C, 74.59; H, 5.74; N, 7.25.

1.2.2.21. **8-Ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolina (21).** A partir de 0.30 g (2.50 mmol) de antranilonitrilo, 0.42 g (2.75 mmol) de *p*-nitrobenzaldehído y 0.50 g (3.00 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.36 g (2.50 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhídrido a 70°C, fueron obtenidos 0.60 g (1.45 mmol) de la THQ **21**; Sólido amarillo; P.f. 248-249 °C; Rto, 57 %; IR (KBr): 3629, 3344, 2222, 1520, 1296 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.60 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, 3-CH₃), 2.10-2.20 (1H, m, 3-H), 3.67 (1H, d, $J = 9.4$ Hz, 4-H), 3.85 (3H, s, Ar-OCH₃), 4.36 (1H, d, $J = 9.9$ Hz, 2-H), 4.89 (1H, br. s, OH), 5.58 (1H, s, -NH), 6.55-6.60 (2H, m, 5-H y 2-H_{Ar}),

6.71 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.89 (1H, d, $J = 8.0$, 6-H), 7.27 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 7-H), 7.63 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 2- H_{Ph} y 6- H_{Ph}), 8.27 (2H, d, $J = 8.5$, 3- H_{Ph} y 5- H_{Ph}). ^{13}C RMN (100 Hz, $CDCl_3$), δ (ppm): 148.6, 147.9, 146.9, 146.6, 144.7, 134.5, 133.8, 130.6, 128.7, 126.3, 124.1, 122.6, 117.6, 117.3, 114.4, 110.6, 109.9, 94.8, 77.2, 63.0, 56.0, 51.2, 40.5, 16.2; CG-EM: (ND); *Anal. calculado para* $C_{24}H_{21}N_3O_4$ (415 g/mol): C, 69.39; H, 5.10; N, 10.11.

b) Usando precursores renovables y condiciones acordes a la química sostenible

Figura 8. Derivados 2-fenil-4-anisil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos 5-6, 8 obtenidos utilizando aceite esencial y semillas de anís estrellado como fuente de dienófilos de la reacción de imino DA.



Metodología general para la obtención de las 4-anisil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, usando el aceite esencial de anís estrellado

El aceite esencial de anís estrellado (*Illicium verum Hook fillius*) fue previamente extraído, usando la técnica de hidrodestilación asistida por microondas, con un equipo de destilación tipo *Cleverger* con reservorio de destilación Dean-Stark (el horno microondas utilizado fue un LG-Interlowave con potencia de salida de 700 W). Transcurrido el tiempo de extracción (3 x 20 min), el rendimiento de extracción obtenido a partir del material vegetal (300 g) fue del 3 %, desde la semilla de anís seca. El aceite esencial fue caracterizado por CG-EM, el análisis mostró que el *trans*-anetol era el componente mayoritario (93 % peso), éste se usó como precursor en la reacción de imino DA sin ningún tipo de purificación previa, de acuerdo al siguiente procedimiento general:

Un reactor tipo Schlenk previamente secado fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente después fue llenado con nitrógeno. Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron las soluciones de *p*-nitroanilina (0.40 g, 3.13 mmol) y benzaldehído (0.37 g, 3.44 mmol) en CH₃CN anhidro (15 mL), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 30 min., transcurrido el tiempo fue adicionada una solución de BF₃·OEt₂ (0.44 g, 3.13 mmol) en CH₃CN (10 mL). Otros 20 minutos después, la solución de aceite esencial de anís (0.50 g) in CH₃CN (10 mL) fue adicionada gota a gota. La mezcla final de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 10 horas. Luego, completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), dicha mezcla de reacción fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para finalmente obtener puras las respectivas tetrahydroquinolinas 5, 6, y 8.

1.2.2.22. *cis*-6-Cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5). A partir de 0.30 g (2.35 mmol) de *p*-cloroanilina, 0.27 g (2.59 mmol) de benzaldehído y aceite esencial de anís (0.45 g); empleando 0.33 g (2.35 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.55 g (1.51 mmol) de la THQ 5; Rto, 64 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.23. *cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-6-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (6). A partir de 0.40 g (2.90 mmol) de *p*-nitroanilina, 0.34 g (3.19 mmol) de benzaldehído y aceite esencial de anís (0.50 g); empleando 0.41 g (2.90 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 1.00 g (2.66 mmol) de la THQ 6; Rto, 92 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.24. *cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-8-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (8). A partir de 0.40 g (2.90 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.34 g (3.19 mmol) de benzaldehído y aceite

esencial de anís (0.50 g); empleando 0.41 g (2.90 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.58 g (1.56 mmol) de la THQ **8**; Rto, 54 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

Metodología general para la obtención de las 4-anisil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, usando la semilla de anís estrellado y condiciones supercríticas

En un balón de 25 mL, una pieza del extractor Soxhlet y a una temperatura de 0°C, se colocó una mezcla de *p*-nitroanilina (0.20 g, 1.45 mmol), benzaldehído (0.17 g, 1.59 mmol) y $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.21 g, 1.45 mmol). Por otro lado, el material vegetal utilizado fue adquirido en el mercado local (Bucaramanga, Colombia) y previamente picado en partes pequeñas. 15 Gramos de semillas secas de anís estrellado fueron adicionados al cuerpo del extractor, garantizando de esta manera que el *trans*-anetol presente en el extracto final estuviese en exceso (inicialmente, utilizando el método de estándar interno se determinó que el *trans*-anetol representaba alrededor del 75% en peso en el extracto, mientras que el extracto representó aproximadamente el 6% de la semillas secas de anís estrellado), una vez ajustados las piezas del extractor Soxhlet y acomodadas dentro de un equipo de extracción Soxhlet de alta presión (J&W Scientific; Folsom, CA, USA), fueron colocados entre 250-300 g de hielo seco (CO_2) alrededor del mini Soxhlet en la chaqueta de acero del equipo de extracción. Luego de sellar el equipo extractor, fueron ajustadas la temperatura (50-60°C) y la presión (1000-1200 psi), condiciones que garantizaron dentro del sistema el rango de trabajo para el CO_2 supercrítico (aprox. 1100 psi y 40 °C). Pasadas 5 horas de recirculación de CO_2 (extracción y reacción *in situ*), el sistema fue lentamente despresurizado, el crudo de reacción obtenido fue diluido con acetato de etilo (5 mL), se adicionó agua (30 mL) y se extrajo finalmente con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na_2SO_4), concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para obtener puras las respectivas tetrahidroquinolinas **5**, **6**, y **8**.

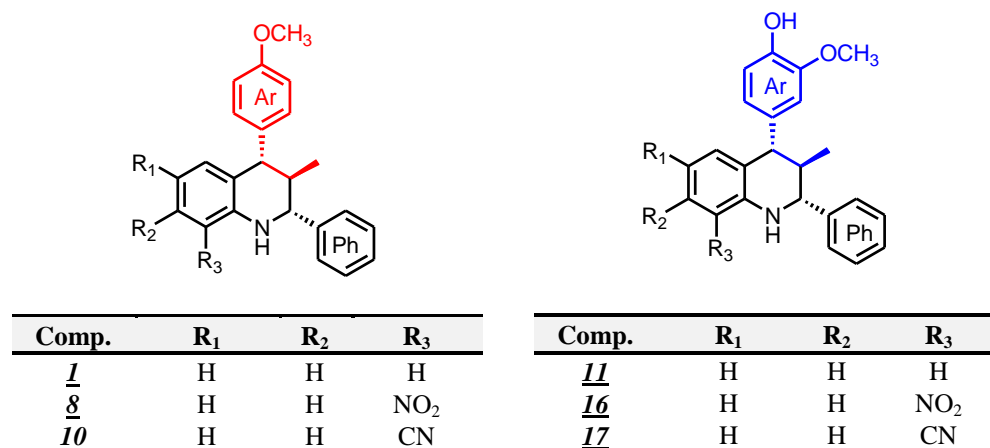
1.2.2.25. *cis-6-Cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5)*. A partir de 0.20 g (1.57 mmol) de *p*-cloroanilina, 0.18 g (1.72 mmol) de benzaldehído y semilla de anís seca (15 g); empleando 0.22 g (1.57 mmol) BF₃·OEt₂, en scCO₂, se obtuvieron 0.23 g (0.64 mmol) de la THQ **5**; Rto, 41 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.26. *cis-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-6-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6)*. A partir de 0.20 g (1.45 mmol) de *p*-nitroanilina, 0.17 g (1.59 mmol) de benzaldehído y semilla de anís seca (15 g); empleando 0.21 g (1.45 mmol) BF₃·OEt₂, en scCO₂, se obtuvieron 0.37 g (1.04 mmol) de la THQ **6**; Rto, 72 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.27. *cis-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-8-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (8)*. A partir de 0.20 g (1.45 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.17 g (1.59 mmol) de benzaldehído y semilla de anís seca (15 g); empleando 0.21 g (1.45 mmol) BF₃·OEt₂, en scCO₂, se obtuvieron 0.27 g (0.77 mmol) de la THQ **8**; Rto, 53 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

c) **Empleando como medio de reacción alternativo el poli(etilenglicol), PEG-400**

Figura 9. Compuestos 2-fenil-4-anisil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos 1, 8, 10, 11, 16 y 17 sintetizadas a partir de anilinas, benzaldehído y trans-anetol e isoeugenol comercial en PEG-400 como un medio de reacción “verde”.



Metodología general para la obtención de las 4-anisil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, usando PEG-400 como un medio de reacción alternativo

Un reactor tipo Schlenk previamente secado, fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente fue llenado con nitrógeno. Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron 0.15 g (1.61 mmol) de anilina en dilución de 4.0 mL de PEG-400 con 0.19 g (1.77 mmol) de benzaldehído, después de 20 min, se adicionaron 0.23 g (1.61 mmol) de BF₃·OEt₂ también en dilución de 1.0 mL de PEG-400, seguido de la adición de 0.29 g (1.93 mmol) de *trans*-anetol (*trans/cis*-isoeugenol). La mezcla final de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 10 h. Luego, completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la masa de reacción se soportó en gel de sílice y fue purificada por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para finalmente obtener puras las respectivas tetrahidroquinolinas 1, 2, 10, 11, 16, y 17.

1.2.2.28. *cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1). A partir de 0.15 g (1.61 mmol) de anilina, 0.19 g (1.77 mmol) de benzaldehído y 0.29 g (1.93 mmol) de

trans-anetol, empleando 0.23 g (1.61 mmol) BF₃·OEt₂, en 5.0 mL de PEG-400, a 70°C, se obtuvieron 0.21 g (0.63 mmol) de la THQ **I**; Rto, 39 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.29. *cis*-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-8-nitro-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (8**).** A partir de 0.15 g (1.09 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.13 g (1.19 mmol) de benzaldehído y 0.19 g (1.30 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.15 g (1.09 mmol) BF₃·OEt₂, en 5.0 mL de PEG-400, a 70°C, se obtuvieron 0.24 g (0.65 mmol) de la THQ **8**; Rto, 60 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.30. 8-Ciano-*cis*-4-(3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (10**).** A partir de 0.15 g (1.27 mmol) de *o*-cianoanilina, 0.15 g (1.40 mmol) de benzaldehído y 0.23 g (1.52 mmol) de *trans*-anetol; empleando 0.18 g (1.27 mmol) BF₃·OEt₂, en 5.0 mL de PEG-400, a 70°C, se obtuvieron 0.22 g (0.63 mmol) de la THQ **10**; Rto, 50 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.31. 4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (11**).** A partir de 0.15 g (1.61 mmol) de anilina, 0.19 g (1.77 mmol) de benzaldehído y 0.32 g (1.93 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.23 g (1.61 mmol) BF₃·OEt₂, en 5.0 mL de PEG-400, a 70°C, se obtuvieron 0.30 g (0.87 mmol) de la THQ **11**; Rto, 54 %. El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.32. 8-Nitro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (16**).** A partir de 0.20 g (1.45 mmol) de *o*-nitroanilina, 0.17 g (1.59 mmol) de benzaldehído y 0.29 g (1.74 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.21 g BF₃·OEt₂ (1.45 mmol) en 5.0 mL de PEG-400, a 70°C, se obtuvieron 0.42 g (1.09 mmol) de la THQ **16**; Rto, 75 %. El

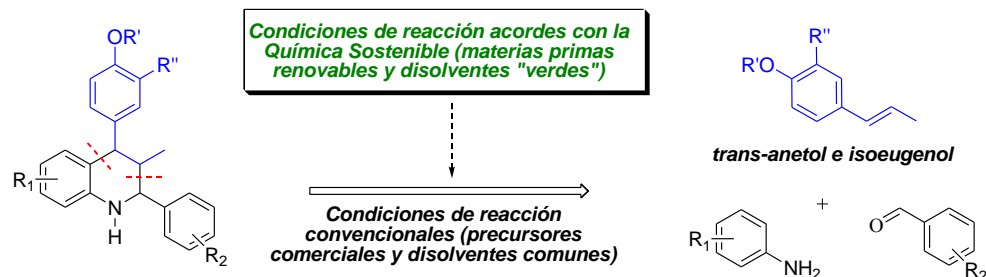
compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.2.2.33. 8-Ciano-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetra-hidroquinolina (17). A partir de 0.60 g (5.08 mmol), 0.59 g (5.59 mmol) de benzaldehído y 1.00 g (6.09 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol; empleando 0.72 g (5.08 mmol) BF₃·OEt₂ en 5.0 mL de PEG-400, a 70°C, se obtuvieron 1.47 g (3.96 mmol) de la THQ 17; Rto, 78 %. El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

1.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el marco teórico que soporta este capítulo del trabajo de investigación, se prestó especial atención en la importancia biológica y los métodos de síntesis de los sistemas quinolínicos y tetrahydroquinolínicos. Estos importantes antecedentes fueron claves al momento de proponer el uso de la reacción de imino DA o reacción de Povarov como una herramienta adecuada en la síntesis de nuevas 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas polisustituidas, sosteniendo la hipótesis que era posible preparar dichos derivados (compuestos potencialmente bioactivos), implementando no sólo metodologías convencionales, sino también, el uso de precursores renovables y disolventes ambientalmente amigables.

Esquema 16. Análisis retrosintético para acceder a las nuevas 2,4-diaril tetrahydroquinolinas.



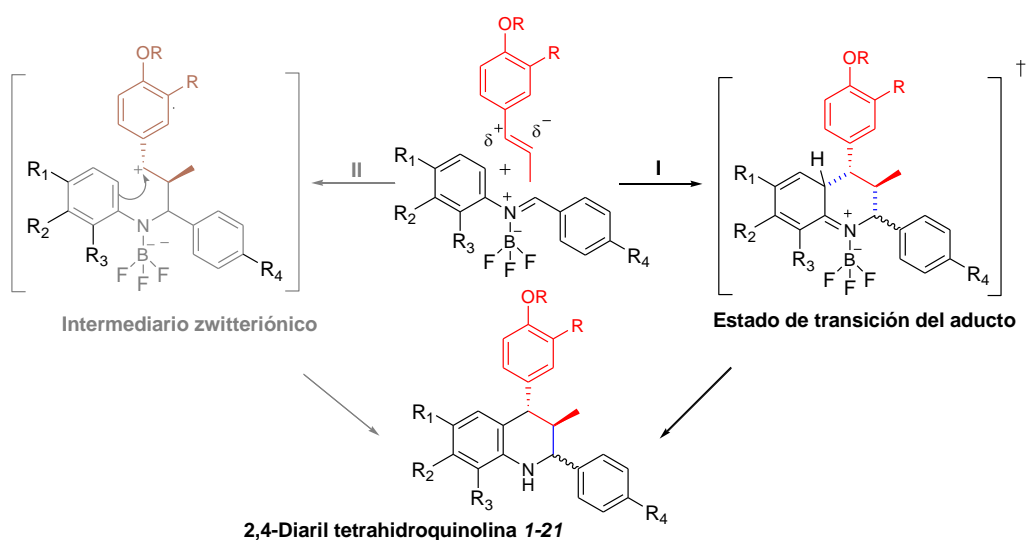
1.3.1. Obtención de los nuevos derivados 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos 1-21 vía reacción de cicloadición [4+2] (reacción de Povarov)

La reacción de Povarov es una reacción de DA de demanda inversa de electrones que se caracteriza por el empleo de (a) un 2-azadieno con deficiencia electrónica (principalmente iminas preformadas o generadas *in situ* vía procesos "one-pot"), (b) un ácido de Lewis que interacciona con las iminas, formando complejos de coordinación y que hacen más "pobre" electrónicamente el 2-azadieno y (c) un dienófilo "rico" o con alta disponibilidad de la densidad electrónica, como por ejemplo, los éteres olefínicos y las enamidas. Por lo tanto, las características estructurales únicas que presentan tanto el *trans*-anetol como el isoegenol, componentes fenólicos relevantes presentes en plantas aromáticas y

medicinales, en principio los convierten en interesantes candidatos a “dienófilos” para la reacción de imino DA. Dentro de dichas características, la más importante, sin lugar a dudas, es la presencia de una cadena hidrocarbonada propenífica estratégicamente conjugada y unida a un sistema aromático mono o disustituido por grupos electrodonadores metoxilo e hidroxilo, que permiten una disponibilidad y un flujo considerable de su densidad electrónica en y hacia regiones susceptibles a transformaciones sintéticas, como es el caso del doble enlace C-C de la cadena propenífica, para la obtención de los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos.

A pesar, de la permanente duda acerca del posible mecanismo por el cual transcurre la reacción de imino DA, dudas concebidas gracias a varios trabajos de investigación que ratifican con pruebas, tanto el mecanismo concertado, como el mecanismo vía un intermediario zwitteriónico, tal como se evidenció en el marco teórico. En esta investigación, con base en los resultados obtenidos, especialmente la alta regio- y diastereoselectividad con que se accedió a la mayoría de compuestos tetrahydroquinolínicos, se propone un posible mecanismo de reacción concertado (I). Sin descartar, una posible ruta vía un intermediario zwitteriónico (II) con ciclación posterior sincrónica, también reportado en la literatura para algunos estudios en este tipo de reacciones (Esquema 17).

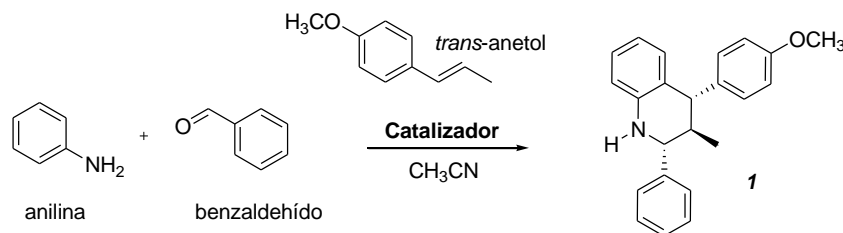
Esquema 17. Posible mecanismo para la obtención de 2,4-diaril tetrahydroquinolinas **1-21**.



1.3.2. Influencia del catalizador ácido en la síntesis de las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas vía reacción de imino DA

Teniendo en mente, que la reacción imino DA es una reacción de demanda inversa de electrones, que es fuertemente influenciada por la mediación de catalizadores ácidos,³⁶ y que el tricloruro de bismuto (III) en algunos trabajos preliminares⁶⁰ mostró ser un buen catalizador para acceder a los derivados tetrahydroquinolínicos a temperatura ambiente (entre anilinas, benzaldehídos y la *N*-vinil-2-pirrolidona) vía reacción de imino DA multicomponentes, se llevó a cabo entre la anilina, el benzaldehído y el *trans*-anetol comercial a temperatura ambiente y usando BiCl₃. Se esperaba obtener la nueva 2,4-diaril tetrahydroquinolina **1** como se muestra en el esquema 18. Sin embargo, bajo las condiciones mencionadas no se obtuvo la tetrahydroquinolina deseada. No obstante, luego de varios experimentos se encontró que esta reacción de condensación solo ocurre bajo calentamiento (alrededor de 70°C) en CH₃CN como disolvente, con obtención del producto esperado en bajos rendimientos (entrada 1, Tabla 1).

Esquema 18. Síntesis de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina **1** vía reacción de imino DA.



Fue así, como los resultados catalíticos nada satisfactorios descritos anteriormente para el BiCl₃, dieron pie a un estudio más amplio de la influencia de otros catalizadores ácidos en la reacción de imino DA entre otros, catalizadores normalmente reportados como buenos o excelentes mediadores de la reacción de Povarov, e incluso algunos de ellos descritos como tolerantes al agua.

Tabla 1. Efecto del nnatalizador en la síntesis de la 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **I**.

Catalizador (cant.)	Temp. (°C)	Rend. (%)	Isómeros (<i>cis/trans</i>) ^a
BiCl ₃ (100 mol%)	70	24	87:13
AlCl ₃ (100 mol%)	70	< 5	97:3
Yb(OTf) ₃ (5 mol%)	70	19	83:17
TFA (100 mol%)	70	8	76:24
<i>p</i> -TsOH (100 mol%)	70	11	>99 (<i>cis</i> -isómero)
BF₃·OEt₂ (100 mol%)	70	52	97:3
Zn(OTf) ₂ (10 mol%)	r.t	35	>99 (<i>cis</i> -isómero)
Cu(OTf) ₂ (10 mol%)	r.t	51	>99 (<i>cis</i> -isómero)

^aDeterminado por análisis de CG-EM.

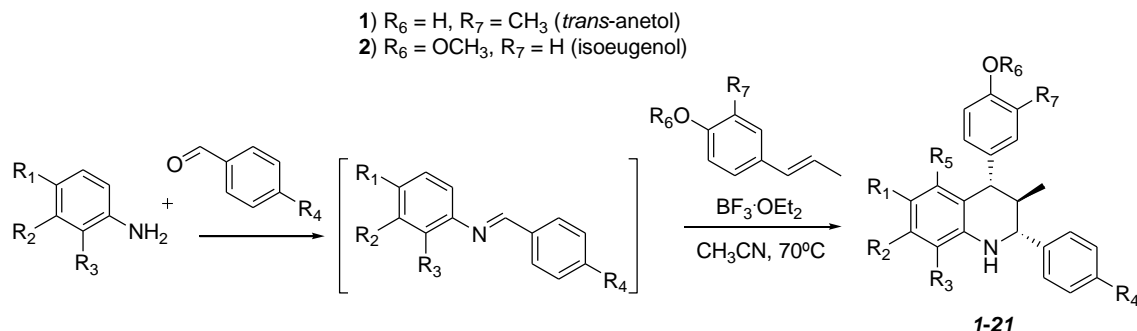
El estudio del efecto catalítico sobre la reacción de imino DA para este sistema en particular, fue realizado con un conjunto de catalizadores previamente seleccionados (tabla 1), el cual mostró: (1) que sorpresivamente, el triflato de yterbio(III), un triflato de lantánido muy popular por su alto poder catalítico en las reacciones de cicloadición fue catalíticamente ineficiente (en este caso, a temperatura ambiente no se detectó conversión, mientras que a una temperatura de 70°C el rendimiento estuvo cercano al 20%, con una cantidad considerable de *trans*-anetol recuperado); (2) por otro lado, los ácidos de Brønsted: trifluoro acético (TFA) y *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH), catalizadores comunes en este tipo de condensación, también resultaron ineficaces, sin conversiones a temperatura ambiente y pobres rendimientos a 70°C. Cabe mencionar que a pesar, del pobre rendimiento observado para el ácido *p*-TsOH, este fue el primer catalizador en favorecer el proceso completamente diastereoespecífico, prefiriendo la obtención de un único diasteroisómero, de acuerdo con el análisis de CG-EM; (3) cuando se utilizó el AlCl₃ el efecto catalítico observado fue nulo, debido a que se observaron los más pobres rendimientos de la reacción (menores del 5%); (4) finalmente, el BF₃·OEt₂, un complejo de boro relativamente económico, fue el catalizador que permitió obtener la tetrahidroquinolina deseada con los mejores rendimientos (alrededor del 52 %) y muy buena diastereo-especificidad para nuestro sistema

en particular, aunque acompañado de un alto porcentaje de la quinolina respectiva (rendimientos cercanos a 24-25 %).

Un espacio aparte merecen los triflatos de zinc (II) y cobre (II), los cuales permiten acceder a las respectivas tetrahydroquinolinas bajo condiciones mucho más suaves de reacción (temperatura ambiente y cantidades catalíticas) con buenos rendimientos y muy alta diastereoselectividad (Tabla 1). Sin embargo, éstos son catalizadores más costosos que el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ y su manipulación en el laboratorio exige cuidados especiales mínimos para garantizar su éxito catalítico, dentro de los que cabe mencionar: que los sistemas de reacción deben estar bajo estricta atmósfera de nitrógeno, ya que la presencia del aire permite, que el cobre (II) no solo actué como ácido de Lewis, sino también como agente oxidante, transformando el *trans*-anetol al respectivo 4-metoxibenzaldehído en cantidades considerables. Adicionalmente es necesario usar de disolventes o reactivos completamente anhidros, debido a que la más mínima presencia de moléculas de agua en el sistema, pueden llegar a coordinarse fuertemente con cobre (II), disminuyendo la acidez del ácido de Lewis del catalizador y por ende, afectando drásticamente los rendimientos de la reacción.

1.3.3. Obtención de las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas sustituidas 1-21 empleando precursores comerciales y condiciones convencionales de reacción

Esquema 19. Preparación de las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas 1-21 vía reacción de Povarov.



Luego de haber establecido las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de imino DA de tres componentes, se prepararon las respectivas 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas **1-21**, realizando la reacción de condensación entre anilinas, benzaldehídos y *trans*-anetol (Tabla 2, derivados **1-10**) e isoeugenol (Tabla 3, derivados **11-21**), catalizada por BF₃·OEt₂ (100% mol). La reacción transcurre fácilmente a 70°C de temperatura durante 10-12 horas en acetonitrilo como disolvente, obteniéndose las tetrahidroquinolinas deseadas, con buenos y excelentes rendimientos de reacción (entre 43 y 99 %) (Esquema 19). El uso del BF₃·OEt₂, como catalizador, se justifica por ser un catalizador de amplio espectro sintético y moderado costo, en comparación con los otros ácidos de Lewis estudiados.

Cuando se utilizó *trans*-anetol como dienófilo de la reacción de imino DA fue posible acceder a las respectivas 2,4-diaril-3-metil-1,2,3,4,-tetrahidroquinolina **1-10**, con rendimientos que variaron entre 52 - 95%. Las tetrahidroquinolinas finales fueron obtenidas como sustancias sólidas estables de color amarillo y blanco con puntos de fusión bien definidos (Tabla 2).

Tabla 2. Nuevas 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-10** usando *trans*-anetol como dienófilo.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.m., g/mol	Rend., % ^a	Color	P.f., °C ^b
<u>1</u>	H	H	H	H	329	52 ^c	Blanco	152-153
<u>2</u>	CH ₃	H	H	H	343	55	Blanco	196-198
<u>3</u>	CH ₃ CH ₂	H	H	H	357	55	Blanco	157-158
<u>4</u>	OCH ₃	H	H	H	359	59	Blanco	182-183
<u>5</u>	Cl	H	H	H	363	58	Blanco	214-215
<u>6</u>	NO ₂	H	H	H	374	95	Amarillo	203-204
<u>7</u>	H	NO ₂	H	H	374	8 ^c	Amarillo	174-175
<u>8</u>	H	H	NO ₂	H	374	68	Amarillo	160-161
<u>10</u>	H	H	CN	H	354	59	Blanco	183-184

^a Rendimiento después de separado por CC; ^b Sin corregir; ^c Se obtuvo el isómero (R₁, R₂, R₃, R₄ = H; R₅ = NO₂, **9**) con 80% de rendimiento.

Luego de analizar los crudos de la reacción, se encontró que, el rendimiento de reacción, la relación entre los diastereoisómeros de las tetrahidroquinolinas obtenidas e incluso la

cantidad de quinolina que se forma durante el proceso de cicloadición, dependen drásticamente de la naturaleza del grupo sustituyente sobre el anillo de la anilina. De hecho, la eficiencia de esta reacción de condensación es fácilmente relacionada con las propiedades electrónicas de los grupos sustituyentes. Como era de esperarse, los sustituyentes electroaceptores, tales como el grupo ciano (CN, 59 %), cloro (Cl, 58 %) y el grupo nitro (NO₂, 68 - 95 %) incrementan la electro deficiencia del 2-azadieno intermediario y dan los mejores rendimientos de reacción. Mientras que los grupos electrodonadores como los grupos metilo (CH₃, 55 %), etilo (CH₂CH₃, 55 %) y metóxilo (OCH₃, 59 %) a su vez estabilizan el 2-azadieno intermediario y decrecen sutilmente los rendimientos. Por otra parte, sorpresivamente y de acuerdo con análisis CG-EM y ¹H-RMN, todas las anilinas sustituidas conducen a un sólo tipo de diastereoisómero, las *cis*-(2e,4e)-tetrahydroquinolinas **2-10**, estereoquímica que se discutirá con mayor detalle más adelante. Por último hay que mencionar que para grupos fuertemente electroaceptores como el grupo ciano (CN) y el grupo nitro (NO₂), en cualquiera de las posiciones del anillo de la anilina, no se observó la formación de los respectivos productos oxidados, los derivados quinolínicos.

Cuando se utilizó *cis/trans*-isoeugenol como dienófilo en la reacción de imino DA, se observaron resultados y tendencias muy parecidas a las obtenidas para el *trans*-anetol. En este caso, las respectivas 2,4-diaril tetrahydroquinolinas **11-21** (Tabla 3), se obtuvieron como sustancias sólidas estables, con puntos de fusión relativamente más altos que los derivados tetrahydroquinolínicos obtenidos del *trans*-anetol, posiblemente por el incremento de la polaridad de la molécula, debido a la presencia de un nuevo grupo hidroxilo (OH). En ninguno de los casos fueron aislados derivados quinolínicos. En promedio, se observó un notable incremento de los rendimientos (oscilaron entre 43-99%) en comparación con los derivados obtenidos del *trans*-anetol. El incremento también está directamente relacionado con la presencia del grupo hidroxilo adicional en el anillo de isoeugenol, ya que aumenta considerablemente la riqueza electrónica del dienófilo, promoviendo la cicloadición por la

disminución de los estados energéticos en los orbitales moleculares involucrados en la formación del aducto de Diels-Alder.⁷²

Tabla 3. Nuevas 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **11-21**, usando isoeugenol como dienófilo.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	P.m, g/mol	Rend., % ^a	Color	P.f., °C ^b
11	H	H	H	H	345	68	Blanco	173-175
12	CH ₃	H	H	H	359	55	Blanco	152-154
13	OCH ₃	H	H	H	375	59	Prisma incolor	189-192
14	Cl	H	H	H	380	71	Rosado	162-165
15	NO ₂	H	H	H	390	99	Amarillo	205-206
16	H	H	NO ₂	H	390	90	Rojizo	241-242
17	H	H	CN	H	370	86	Beige	219-220
18	H	H	NO ₂	OH	406	60 ^c	Naranja	138-141
19	H	H	NO ₂	NO ₂	435	80 ^c	Amarillo	201-202
20	H	H	CN	OH	386	43	Beige	224-225
21	H	H	CN	NO ₂	415	57	Amarillo	248-249

^aRendimiento después de separado por CC; ^bSin corregir; ^cRendimiento del isómero mayoritario.

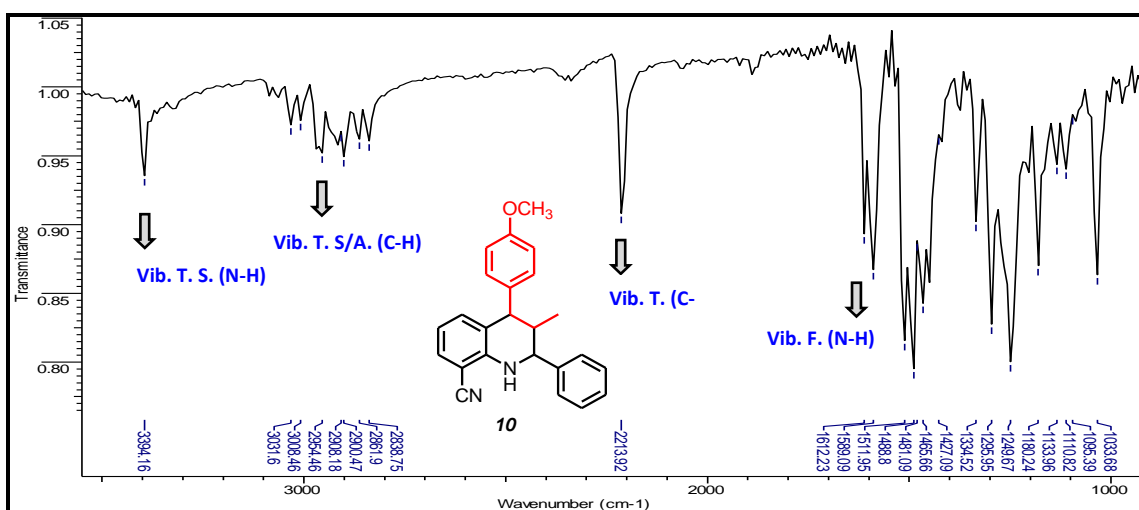
De acuerdo con los análisis de los crudos de reacción, en este caso, los mejores rendimientos fueron obtenidos para los compuestos **15**, **16** y **17**, los cuales tienen en su estructura grupos altamente electroaceptores (NO₂, 99 y 90 %, respectivamente) y (CN, 86 %). Mientras, que la presencia de grupos electrodonadores (CH₃, 55%) y (OCH₃, 59 %), al igual que para el caso del *trans*-anetol, mostraron una sutil disminución en el rendimiento de la reacción (Tabla 3). Finalmente, se observó en la mayoría de los casos, de acuerdo con los análisis CG-EM y ¹H-RMN, que el proceso fue altamente diastereoselectivo. Sin embargo, para los derivados tetrahidroquinolínicos **18** y **19**, se obtuvo la mezcla de los dos diastereoisómeros, los cuales resultaron inseparables por la metodología de purificación utilizada, pero con una participación ampliamente mayoritaria de la *cis*-(2e,4e)-tetrahidroquinolina, como se pudo confirmar con ayuda de ¹H-RMN.

⁷² Dumont, E. and Chaquin, P. "Diels-Alder reacción: A theoretical comprehensive study of substituent effects using the 'H* method'". *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **2006**, 758, 161–167.

La completa caracterización estructural de las 2,4-diaril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-21**, se realizó empleando las técnicas analíticas de IR, como prueba diagnóstico, seguido del análisis de CG-EM, previa aplicación de un tratamiento apropiado de extracción y purificación. La confirmación estructural definitiva se obtuvo gracias a los análisis de RMN mono y bidimensional.

Para los diferentes derivados 2,4-diaril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **1-10**, obtenidos cuando se usó el *trans*-anetol como dienófilo, los espectros IR mostraron las bandas de absorción características para el enlace N-H del grupo amino secundario, en el intervalo de 3395 y 3349 cm^{-1} , y correspondientes a las vibraciones de tensión. En todos los casos dichas señales fueron acompañadas por las bandas de vibración de flexión en el plano del enlace N-H, observadas en la región entre 1611 y 1599 cm^{-1} . También se observaron las bandas de absorción características de los enlaces $-\text{CH}_2-$ de la cadena alifática, localizadas en el intervalo de 2854-2962 cm^{-1} , debidas precisamente a las vibraciones de tensión simétrica y asimétrica del enlace C-H. En la siguiente figura, a manera de ejemplo, se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del compuesto **10** (Figura 10, Tabla 4).

Figura 10. Bandas de absorción características del IR de la 2,4-diaril tetrahidroquinolina **10**.



Por otro parte, en los espectros IR de los compuestos **11-21**, obtenidos del *cis/trans*-isoeugenol como precursor, de forma similar que del *trans*-anetol, se observaron las bandas de absorción esperadas. Las vibraciones que dan origen a las bandas de absorción del enlace N-H de aminas secundaria, las cuales son las más importantes de las vibraciones características del sistema tetrahydroquinolínico, fueron observadas en la región del espectro entre 3398 y 3329 cm^{-1} . En varias ocasiones las bandas de absorción debidas a la vibración de tensión del enlace N-H (Vib. T. N-H) son ensanchadas y/o solapadas por las bandas de absorción características del grupo hidroxilo (Vib. T. O-H), las cuales aparece en el rango de 3629 y 3402 cm^{-1} del espectro IR (Figura 11, Tabla 4).

Adicionalmente, se encontró que en todos los espectros IR de los compuestos tetrahydroquinolínicos que presentan dentro de su estructura grupos NO_2 y CN, exhiben sus bandas de absorción características (Tabla 4). El grupo nitro NO_2 por ejemplo, se caracteriza por generar dos señales una cercana a 1380 cm^{-1} y la otra a 1570 cm^{-1} , pertenecientes a las vibraciones de tensión simétrica (Vib. T. S) y asimétrica (Vib. T. A), respectivamente. Mientras que en los espectros IR de los derivados con el grupo nitrilo CN se observó la banda de absorción característica, alrededor de 2200 cm^{-1} , como una banda delgada e intensa.

Figura 11. Bandas de absorción características del IR de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina **11**.

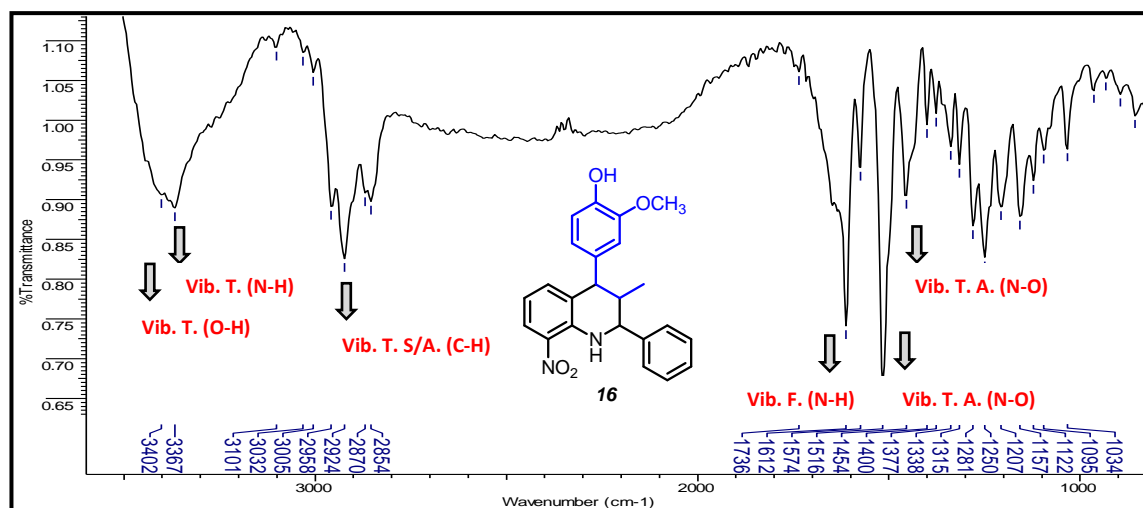


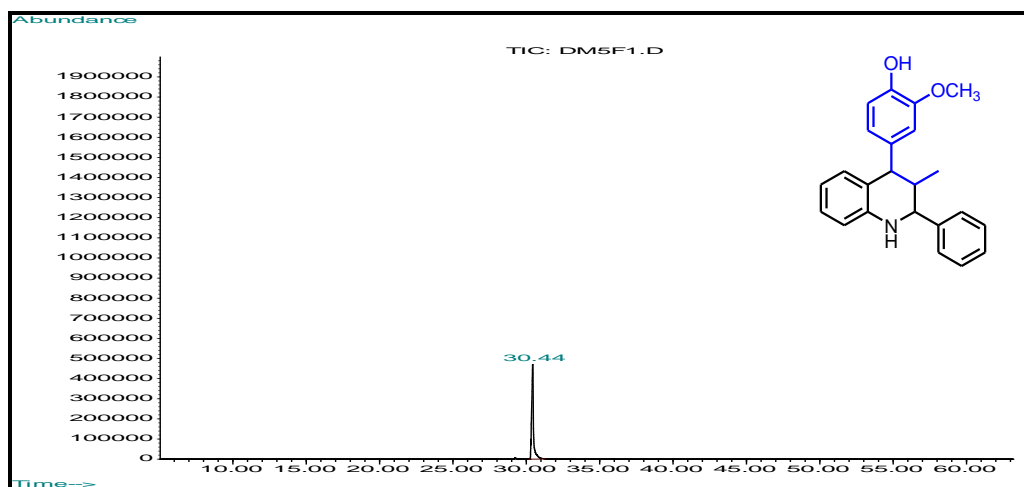
Tabla 4. Características espectrales IR para las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-21**.

<i>Compuesto</i> ^a	<i>Bandas de absorción (cm⁻¹)</i>					
	Vib.T. N-H	Vib.F. N-H	Vib.T. O-H	Vib.T. C≡N	Vib.T.A. NO ₂	Vib.T.S. NO ₂
<u>1</u>	3368	1604	-	-	-	-
<u>2</u>	3374	1611	-	-	-	-
<u>3</u>	3369	1611	-	-	-	-
<u>4</u>	3369	1610	-	-	-	-
<u>5</u>	3368	1599	-	-	-	-
<u>6</u>	3448	1610	-	-	1495	1305
<u>7</u>	3376	1610	-	-	1521	1317
<u>8</u>	3349	1606	-	-	1509	1305
<u>9</u>	3395	1609	-	-	1527	1323
<u>10</u>	3395	1610	-	2208	-	-
<u>11</u>	3386	1605	3514	-	-	-
<u>12</u>	3386	1612	3527	-	-	-
<u>14</u>	3380	1610	3490	-	-	-
<u>15</u>	3338	1604	3468	-	-	-
<u>16</u>	3368	1609	3515	-	1578	1312
<u>17</u>	3398	1598	3513	2210	-	-
<u>18</u>	3364	1613	3526	-	1520	1312
<u>19</u>	3360	1609	3480	-	1516	1308
<u>20</u>	3329	1612	3448	2218	-	-
<u>21</u>	3344	1608	3629	2222	1520	1350

El compuesto **13** solo fue caracterizado por el método de DRX de monocristal.

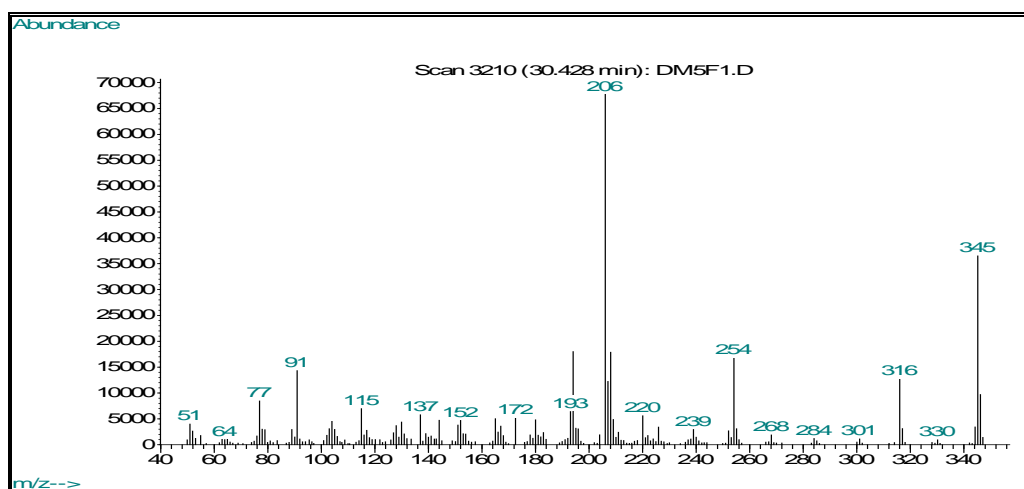
Como una primera aproximación a la identificación de los derivados 2,4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **1-21**, se empleó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). Los perfiles cromatográficos obtenidos permitieron evidenciar la pureza y confirmar la formación de los productos esperados, al registrar los picos para los respectivos iones moleculares y cuya relación m/z corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas. También, se observó un alto grado de similitud de los patrones de fragmentación de la serie de compuestos obtenidos, debido inequívocamente a la analogía estructural entre estos. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 12) y el espectro de masas del compuesto **11** (Figura 13).

Figura 12. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina II.

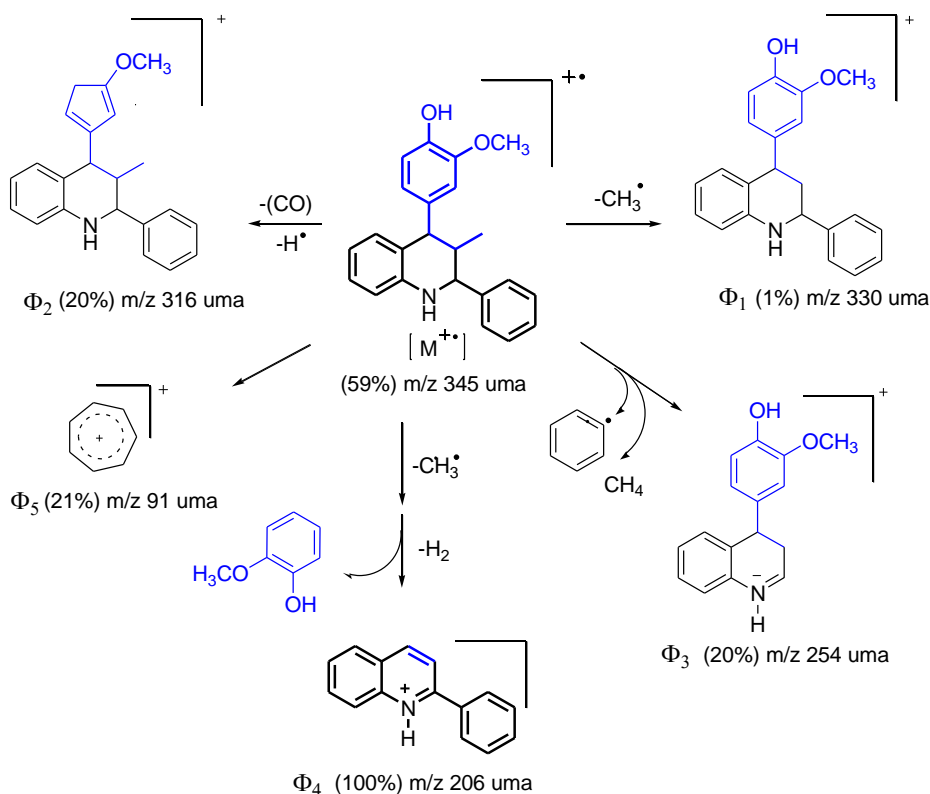


En todos los casos, los fragmentogramas exhiben, además de los característicos iones isotópicos, iones fragmentos consecuentes con pérdidas lógicas de masa para todas las tetrahydroquinolinas analizadas. Una posible ruta de fragmentación de estas 2,4-diaril-3-metil-tetrahydroquinolinas se muestra en el esquema 20.

Figura 13. Patrón de fragmentación (EM) de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina II.



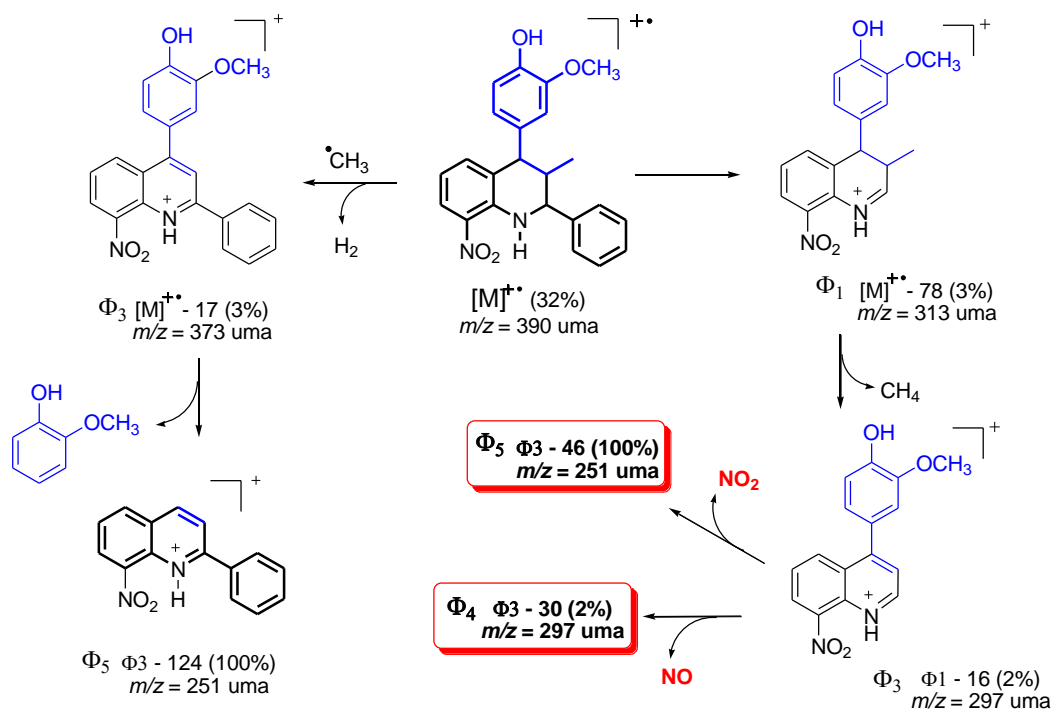
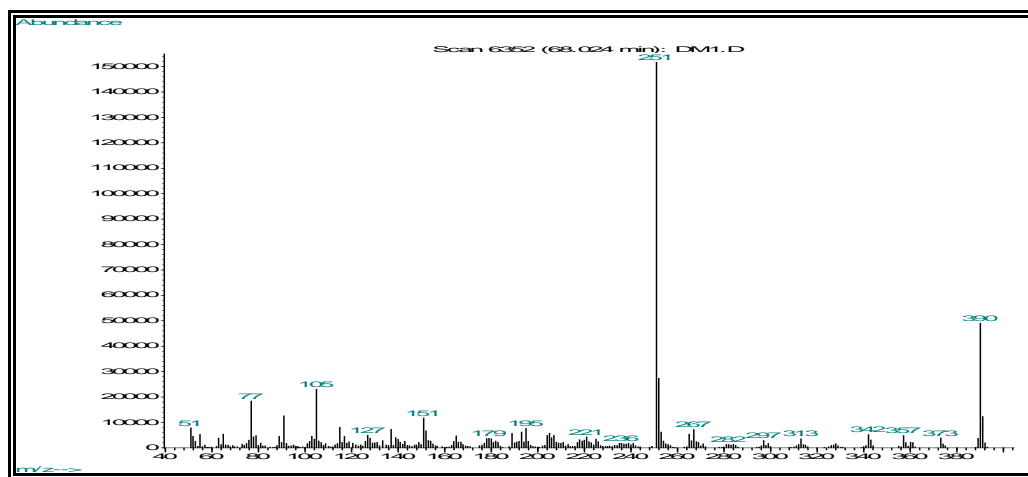
Esquema 20. Posible ruta de fragmentación de la 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **II**.



De acuerdo con la ruta de fragmentación propuesta para la tetrahidroquinolina **II** fue posible establecer una correlación directa entre los iones fragmentos más representativos del espectro de masas (Figura 13) y las estructuras moleculares hipotéticas propuestas para dichos iones luego de pérdidas lógicas de masa. Por otro lado, para todos los espectros analizados, el pico de base o ión característico se asoció a un catión correspondiente al catión 2-fenilquinolinio, un sistema quinolínico que se le atribuye una buena estabilidad. A su vez, se proponen algunas especies químicas como el fragmento Φ_2 (m/z 316 uma), referente a una pérdida consecutiva de 28 y 1 unidades del ión molecular ($M^{+\bullet}$), típicas del fragmento fenólico, presente en el sistema tetrahidroquinolínico, y el fragmento Φ_5 (m/z 91 uma), asociado al ión tropilio, un catión bastante estable y el cual se detectó en toda la serie de compuestos sintetizados.

Por otra parte, los espectros de masas de las tetrahydroquinolinas nitro sustituidas, mostraron iones característicos asociados a pérdidas lógicas de dicho grupo, 30 y 46 unidades de masa que corresponden a las pérdidas respectivas de NO y NO₂ como moléculas neutras, convirtiéndose lo anterior en otra evidencia de la caracterización de la serie de compuestos obtenidos (Figura 14).

Figura 14. Patrón de fragmentación (EM) de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina **16**.



En la siguiente tabla (Tabla 5) se reúnen las relaciones m/z y las intensidades relativas (I, %) de los iones moleculares y iones pico de base (IPB) observados en los espectros de masas de los compuestos **1-21**.

Tabla 5. Características espectrales CG-EM para las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas **1-21**.

<i>Comp.</i> ^a	<i>t_R</i> (min)	<i>M</i> ⁺ (<i>m/z</i>)	I (%)	IPB (<i>m/z</i>)	<i>Comp.</i>	<i>t_R</i> (min)	<i>M</i> ⁺ (<i>m/z</i>)	I (%)	IPB (<i>m/z</i>)
<u>1</u>	44.86	329	52	206	<u>11</u>	33.44	345	63	206
<u>2</u>	29.15	343	68	236	<u>12</u>	35.20	359	30	236
<u>3</u>	31.25	357	71	234	<u>14</u>	30.57	380	63	240
<u>4</u>	33.20	359	100	-	<u>15</u>	36.12	390	14	251
<u>5</u>	53.39	363	39	240	<u>16</u>	38.56	390	30	251
<u>6</u>	34.36	374	15	251	<u>17</u>	68.04	370	20	231
<u>7</u>	36.41	374	67	340	<u>18</u>	27.18	ND	-	300
<u>8</u>	40.31	374	20	251	<u>19</u>	ND	-	-	-
<u>9</u>	47.71	374	30	251	<u>20</u>	77.07	386	35	247
<u>10</u>	31.75	354	21	231	<u>21</u>	ND	-	-	-

^a El compuesto **13** solo se caracterizó por el método de DRX de monocristal.; ND: No Detectado

Finalmente, la estructura de las nuevas moléculas 1,2,3,4-tetrahydroquinolónicas **1-21** fueron confirmadas por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C-RMN) y en algunos casos, experimentos bidimensionales de correlación homonuclear como ¹H,¹H-COSY, los cuales corroboraron dichos análisis.

A groso modo, las diferentes señales observadas en los espectros de ¹H-RMN de los compuestos **1-21** fueron asignados de acuerdo a su desplazamiento químico en tres diferentes grupos. Un primer grupo correspondiente a las señales registradas a campos bajos entre 8.10-6.40 ppm, las cuales fueron asignadas a los protones aromáticos en el anillo quinolínico y en los dos anillos arílicos; Un segundo grupo de señales a campo medio entre 3.60-6.10 ppm, que fueron adjudicadas a los protones metilénicos y a los grupos metoxilo. Las señales pertenecientes al grupo NH del anillo tetrahydroquinolínico y al grupo hidroxilo fenólico, se encontraron entre 3.90 y 5.60 ppm, generalmente como bandas anchas características de dichos grupos); Y un tercer grupo correspondiente a los desplazamientos

químicos observados hacia campos altos entre 0.40-3.00 ppm, los cuales, se asignaron a los respectivos protones alifáticos.

A manera de ejemplo, en el espectro de ^1H -RMN de la 6-etil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3** (Figura 15) se observan claramente las señales correspondientes al protón metínico 3-H (m, 2.18 ppm), y los metilénicos 4-H (d, 3.73 ppm) y 2-H (d, 4.10 ppm), como también, la señal correspondiente al protón N-H (s, 3.98 ppm) del anillo tetrahidroquinolínico. Este grupo de señales y las respectivas correlaciones entre las señales de los protones 3-H con 2-H y 4-H observadas en el espectro ^1H , ^1H -COSY (Figura 16) constituyen la evidencia más concreta de que la cicloadición efectivamente se llevó a cabo. También se pueden apreciar en la región alifática, las señales correspondientes a los protones del grupo CH_3 (d, 0.57 ppm) y las señales asociadas a los protones del grupo sustituyente CH_3CH_2 (un triplete a 1.07 ppm y su respectiva cuarteta a 2.39 ppm). Por último, nuevamente con la ayuda del espectro ^1H , ^1H -COSY, se logró adjudicar inequívocamente cada una de las señales de la región aromática del espectro, a los respectivos protones aromáticos de la molécula, los protones 5-H (br.s, 6.42 ppm), 7-H (dd, 6.48 ppm) y 8-H (d, 6.49 ppm) del anillo tetrahidroquinolínico, los protones arílico del grupo anisil 2- H_{Ar} (2H, d, 6.88 ppm) y 3- H_{Ar} (2H, d, 7.14 ppm) y finalmente, los cinco protones del grupo fenilo 5 H_{Ph} (m, entre 7.29-7.45 ppm).

Figura 15. Espectro de ^1H -RMN de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3**.

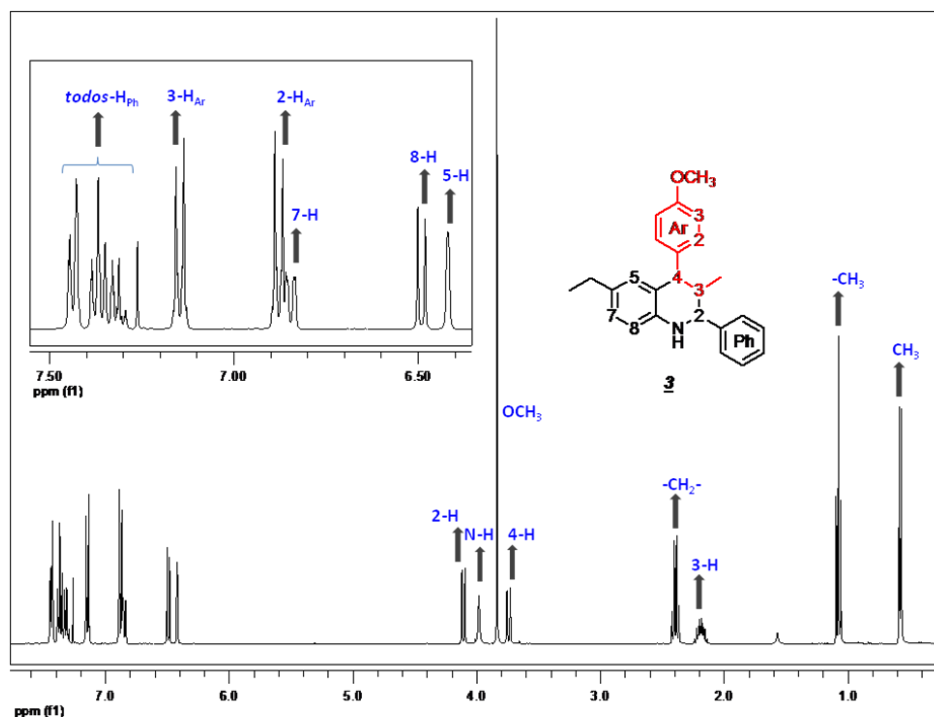
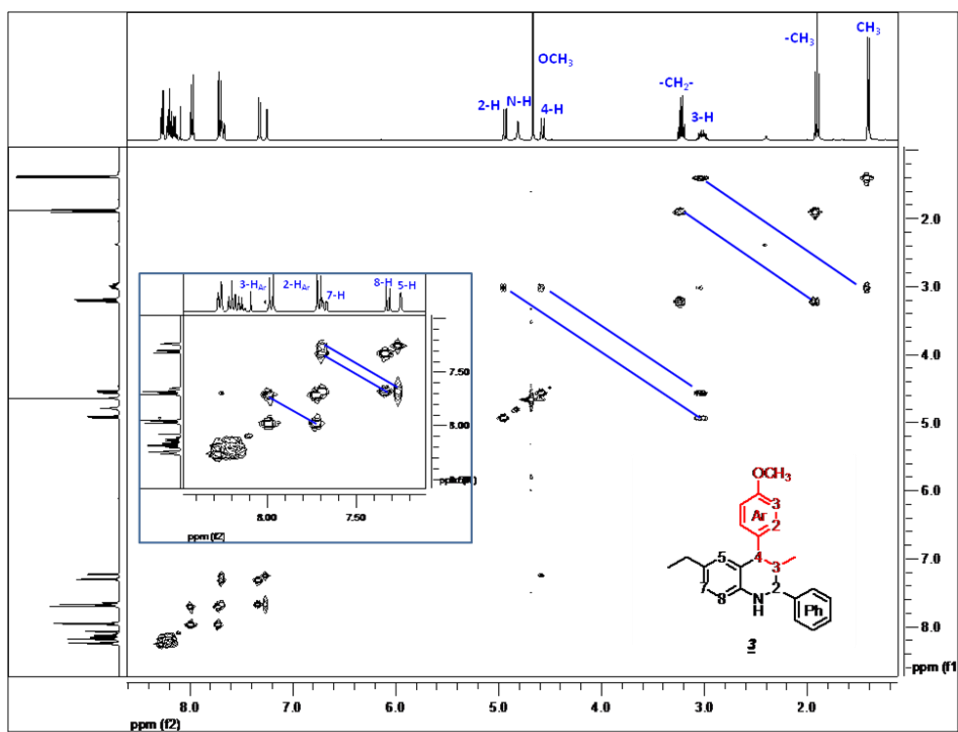


Figura 16. Espectro ^1H - ^1H COSY de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3**.



Otro ejemplo de esta misma serie **I-21**, es el espectro de ^1H -RMN de la 4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **II** (Figura 17), donde se pueden distinguir las respectivas señales del protón metínico 3-H (m, 2.17 ppm) y los protones metilénicos 4-H (d, 3.70 ppm) y 2-H (d, 4.14 ppm), acompañadas de las señales correspondientes de los protones de los grupos N-H (br.s, 4.06 ppm) del anillo tetrahydroquinolínico y OH (br. s, 5.55 ppm) fenólico del grupo 4-arilo. También se puede apreciar, al igual que para el caso anterior, en la región alifática las señales correspondientes a los protones del grupo CH_3 (d, 0.57 ppm). Finalmente, con la ayuda del espectro ^1H , ^1H -COSY (Figura 18) se logró adjudicar cada una de las señales de la región aromática del espectro a los respectivos protones aromáticos de la molécula, tanto los protones 5-H (d, 6.49 ppm), 6-H (t, 6.97 ppm), 7-H (d, 6.54 ppm) y 8-H (d, 6.59 ppm) del anillo tetrahydroquinolínico, como los protones arílico del grupo anisil 2- H_{Ar} (d, 6.67 ppm), 5- H_{Ar} (d, 6.86 ppm) y 6- H_{Ar} (dd, 6.73 ppm). En último lugar, se fueron asignados los cinco protones del grupo fenilo 5 H_{Ph} (m, entre 7.35-7.42 ppm).

Figura 17. Espectro de ^1H -RMN de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahydroquinolina **II**.

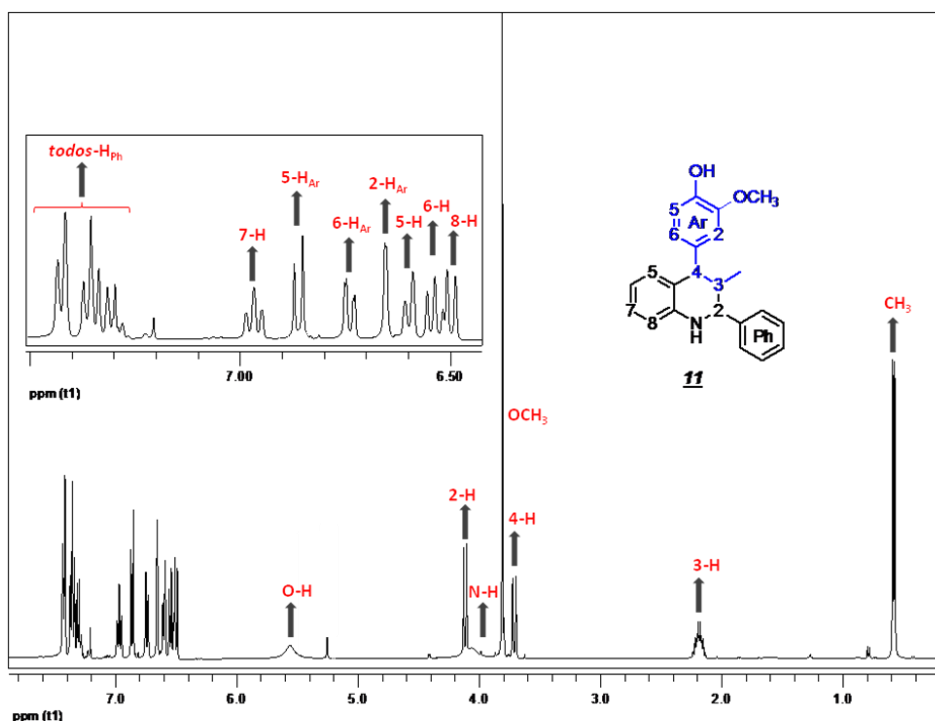
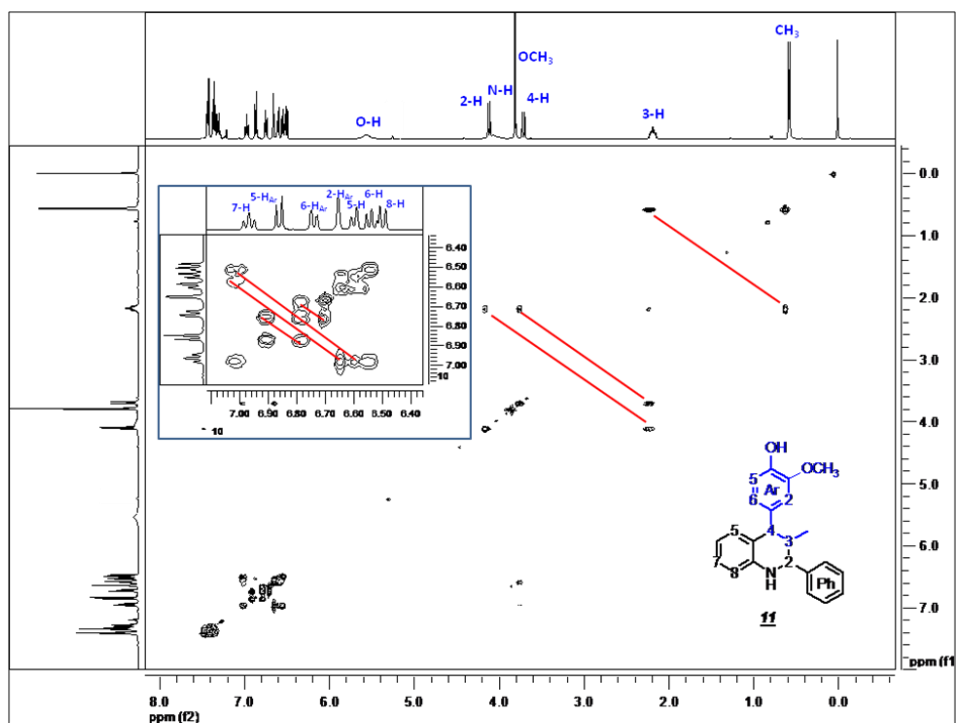


Figura 18. Espectro ^1H - ^1H COSY de la 2,4-diaril 3-metil 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **11**.



En la tabla 6 se reúnen los valores de los desplazamientos químicos de cada uno de los protones de los derivados tetrahidroquinolínicos **1-10** junto con las multiplicidades y las constantes de acoplamiento. Mientras que en la tabla 7 se exponen los mismos parámetros fisicoquímicos para los derivados tetrahidroquinolínicos **11-21**.

Tabla 6. Registros espectrales ^1H RMN de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-10**.

<i>Datos de ^1H RMN (δ[ppm], multiplicidad J [Hz])</i>												
<i>Comp.</i>	Anillo de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina								Anillo arílico (<i>trans</i>-anetol)			
	N-H	4-H	3-H	2-H	5-H	6-H	7-H	8-H	3-CH₃	2-H_{Ar}	3-H_{Ar}	OCH₃
<u>1</u>	4.08 s	3.76, d J = 11.0	2.20 m	4.14, d J = 9.9	6.53- 6.60 m	6.53- 6.60 m	6.99, tq J = 8.0, 2.0	6.53- 6.60 m	0.58, d J = 6.5	6.88, dt J = 8.7, 2.9	7.15, dt J = 8.7, 2.9	3.82 s
<u>2</u>	3.9 s	3.71, d J = 10.8	2.18 m	4.08, d J = 9.9	6.40 br. s	CH ₃ 2.09 s	6.80, br. d J = 7.7	6.46, d J = 8.0	0.56, d J = 6.5	6.87, d J = 8.6	7.14, dt J = 8.7	3.83 s
<u>3</u>	3.98 s	3.73, d J = 10.9	2.18 m	4.10, d J = 9.9	6.42 br. s	CH ₂ CH ₃ 1.07, t, J = 7.6 2.39, q J = 7.6	6.84, dd J = 8.6, 2.1	6.49, d J = 8.0	0.57, d J = 6.5	6.88, d J = 8.7	7.14, d J = 8.7	3.83 s
<u>4</u>	3.86 s	3.72, d J = 10.8	2.18 m	4.06, d J = 9.9	6.19, dd J = 2.2, 0.7	OCH ₃ 3.59 s	6.61, dd J = 8.6, 2.8	6.49, d J = 8.6	0.57, d J = 6.5	6.86, dt J = 8.7, 2.8	7.13, dt J = 8.7, 2.7	3.81 s
<u>5</u>	4.07 s	3.68, d J = 11.0	2.15 m	4.09, d J = 10.0	6.53, dd J = 2.2, 0.9	Cl	6.92, dd J = 8.5, 2.0	6.44, d J = 8.5	0.56, d J = 6.5	6.88, dt J = 8.6, 2.9	6.88, dt J = 8.6, 2.8	3.83 s
<u>6</u>	4.87 s	3.70, d J = 11.2	2.15 m	4.23, d J = 10.0	7.48 br. s	NO ₂	7.90, dd J = 8.9, 2.4	6.44, d J = 8.9	0.58, d J = 6.5	6.90, d J = 8.6	7.11, d J = 8.6	3.83 s
<u>7</u>	4.38 s	3.73, d J = 11.0	2.17 m	4.17, d J = 10.0	7.35- 7.40 m	7.35- 7.40 m	NO ₂	6.66, d J = 8.8	0.59, d J = 6.5	6.89, d J = 8.6	7.10, d J = 8.6	3.82 s
<u>8</u>	8.48 s	3.73, d J = 11.4	2.15 m	4.33, d J = 10.1	6.74, br. d J = 7.6	6.44, dd J = 8.6, 7.4	8.01, dt J = 8.7, 1.2	NO ₂	0.60, d J = 6.5	6.90, d J = 8.7	7.10, d J = 8.7	3.83 s
<u>9</u>	4.36 s	4.01, d J = 10.2	2.03 m	4.21, d J = 10.2	NO ₂	6.89, dd J = 7.8, 1.2	7.08, td J = 8.1, 0.6	6.75, dd J = 8.1, 1.2	0.68, d J = 6.6	6.76, d J = 8.7	6.98, d J = 8.7	3.75 s
<u>10</u>	4.92 s	3.70, d J = 11.1	2.17 m	4.22, d J = 10.0	6.72, d J = 7.6	6.50, t J = 7.6	7.23, dd J = 8.9, 2.4	CN	0.58, d J = 6.4	6.90, d J = 8.3	7.10, d J = 8.3	3.82 s

Tabla 7. Registros espectrales ^1H RMN de las 2,4-diaril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **11-21**.

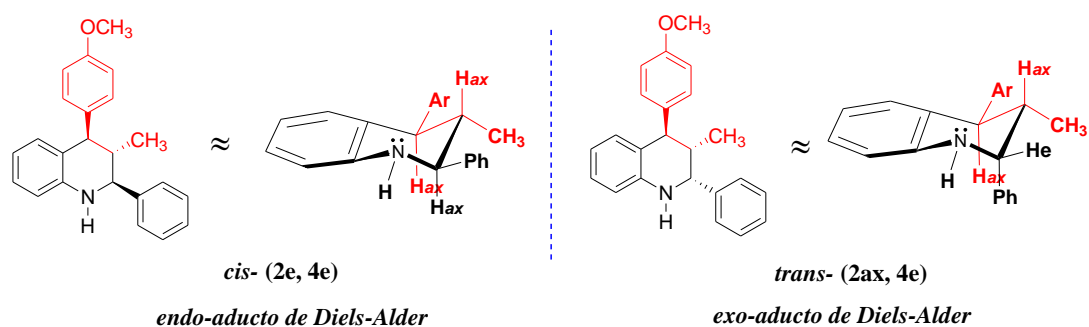
Comp. ^a	Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])												
	Anillo de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina								Anillo arílico (isoegenol)				
	N-H	4-H	3-H	2-H	5-H	6-H	7-H	8-H	3-CH ₃	2-H _{Ar}	5-H _{Ar}	6-H _{Ar}	OCH ₃
<u>11</u>	4.06 br. s	3.70, d J = 10.9	2.17 m	4.14, d J = 9.9	6.49, d J = 7.9	6.97, t J = 7.2	6.54, d J = 7.2	6.59, d J = 7.3	0.56, d J = 6.5	6.67, d J = 1.2	6.86, d J = 8.0, 1.6	6.73, dd J = 8.0, 1.6	3.80 s
<u>12</u>	3.96 br. s	3.69, d J = 10.9	2.17 m	4.09, d J = 9.9	6.43 br. s	CH ₃ 2.10 s	6.88, d J = 8.0	6.46, d J = 8.0	0.57, d J = 6.5	6.67, d J = 1.5	6.81, br. d J = 7.8	6.75, dd J = 8.0, 1.6	3.85 s
<u>14</u>	4.07 br. s	3.65, d J = 11.1	2.14 m	4.10, d J = 9.9	6.55, dd J = 2.2, 0.9	Cl	6.88, d J = 8.0	6.41, d J = 8.5	0.56, d J = 6.5	6.62, d J = 1.9	6.92, dd J = 8.2, 2.0, 0.6	6.72, dd J = 8.0, 1.9	3.85 s
<u>15</u>	4.80 s	3.65, d J = 11.2	2.10 m	4.21, d J = 10.0	7.49 br.s	NO ₂	7.89, dd J = 8.8, 2.5	6.42, d J = 8.8	0.56, d J = 6.5	6.59, d J = 1.8	6.92, d J = 8.1	6.69, dd J = 8.1, 1.8	3.83 s
<u>16</u>	8.47 s	3.72, d J = 11.5	2.40 m	4.32, d J = 10.1	6.78, br. d J = 8.6	6.45, t J = 7.4	8.01, dd J = 8.6, 1.0	NO ₂	0.62, d J = 6.5	6.60, d J = 1.9	6.91, d J = 8.0	6.72, dd J = 8.0, 1.9	3.85 s
<u>17</u>	8.85 s	3.66- 3.70 m	2.20 m	4.20, d J = 10.0	6.52- 6.65 m	6.50, t J = 7.4	6.52- 6.65 m	CN	0.50, d J = 5.9	6.72 br. s	6.78, d J = 8.0	6.52- 6.65 m	3.66- 3.70 m
<u>18</u> ^b	8.29, d J = 8.3	3.73, d J = 11.1	2.10- 2.28 m	4.30, d J = 9.8	7.88, d J = 8.5	6.49, t J = 7.8	6.75- 6.85 m	NO ₂	0.49, d J = 5.8	6.75- 6.85 m	6.75- 6.85 m	7.29, br. d J = 7.7	3.74 s
<u>19</u> ^b	8.44 s	3.74, d J = 11.4	2.09- 2.20 m	4.47, d J = 10.1	6.92, d J = 8.0	6.52, t J = 7.7	8.0, d J = 8.6	NO ₂	0.64, d J = 6.5	6.60, d J = 1.7	6.83, d J = 7.3	6.71, dd J = 6.2, 1.8	3.85 s
<u>20</u>	5.70, d J = 3.9	3.65, d J = 11.1	2.00- 2.20 m	4.10, d J = 10.0	6.57, d J = 8.9	6.49, t J = 7.5	7.27, d J = 7.4	CN	0.46, d J = 6.3	6.99, d J = 2.7	6.62, dd J = 7.3, 1.2	6.75, dd J = 8.3, 2.1	3.75 s
<u>21</u>	5.58 s	3.67, d J = 9.4	2.10- 2.20 m	4.36, d J = 9.9	6.55- 6.60 m	6.89, d J = 8.0	7.27, d J = 8.2	CN	0.60, d J = 6.5	6.55- 6.60 m	6.71, d J = 7.5	6.78, d J = 7.6	3.85 s

^a El comp. **13** fue caracterizado por el método de DRX de monocristal; ^b Datos para el compuesto mayoritario.

Por otro lado, cabe hacer mención a que la completa identificación de los carbonos en los nuevos derivados tetrahydroquinolínicos de la serie **1-21** se realizó a través de un análisis cuidadoso de las señales en los espectros de ^{13}C -RMN, con ayuda algunas veces de los espectros DEPT 135.

Un lugar aparte merece el estudio de la estereoquímica de los aductos de la reacción de imino DA, en especial para este caso en particular. De acuerdo con el mecanismo concertado propuesto inicialmente, se puede prever la formación casi exclusiva de sólo dos de los posibles cicloaductos de Diels-Alder, dos diastereoisómeros con estructuras endo- (*cis*) y/o exo- (*trans*) (Figura 19). Teóricamente se espera que el producto mayoritario de la reacción sea el *cis*-diastereoisómero, ya que en este caso los protones 2-H, 3-H y 4-H del anillo tetrahydroquinolínico se ubican en posiciones axiales, permitiendo que los dos grupos arilos y el grupo metilo tomen las posiciones ecuatoriales, garantizando de esta manera la mayor distancia entre ellos y por ende, una mayor estabilidad relativa.

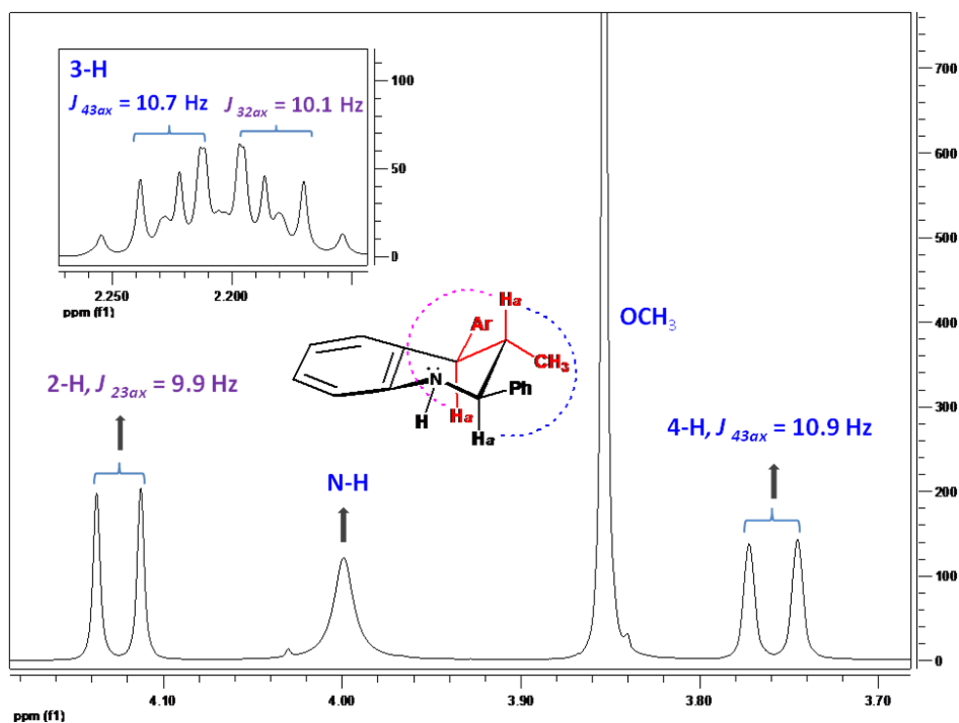
Figura 19. Estructura de los cicloaductos de Diels-Alder para las tetrahydroquinolinas 1-21.



El análisis de $^1\text{H-NMR}$ para las 2,4-diaril 3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 1-21 sintetizadas indicó efectivamente que: 1) el proceso bajo las condiciones de reacción utilizadas, evidentemente garantizó, tanto una alta regioselectividad como una muy buena diastereoselectividad. La anterior afirmación está sustentada en que para la mayoría de los casos, un sólo diastereoisómero es preferencialmente obtenido y 2) la estructura del diastereoisómero mayoritario corresponde a la forma *cis*-(2e,4e). Lo anterior obedece a la medición de las constantes de acoplamiento de los protones 2-H y 4-H generadas por el desdoblamiento con el protón 3-H, del anillo tetrahydroquinolínico. De hecho, se encontraron para todos los casos, valores grandes de las constantes de acoplamiento de los protones 2-H y 4-H ($J_{2\text{ax},3\text{ax}} = 9.9 \text{ Hz}$ y $J_{3\text{ax},4\text{ax}} = 11.5 \text{ Hz}$), los cuales permitieron inequívocamente asociar una ubicación axial-axial (*trans*) entre dichos protones y el protón

3-H y por ende, confirmar que los grupos arilos en los carbonos tetrahydroquinolínicos C-2 y C-4 se ubican ambos en las posiciones pseudo-ecuatoriales. No es difícil notar, que la *cis*-configuración de las tetrahydroquinolinas obtenidas (endo-aductos de la reacción de DA) ratifica el principio de adición “*endo*” (Figura 20).

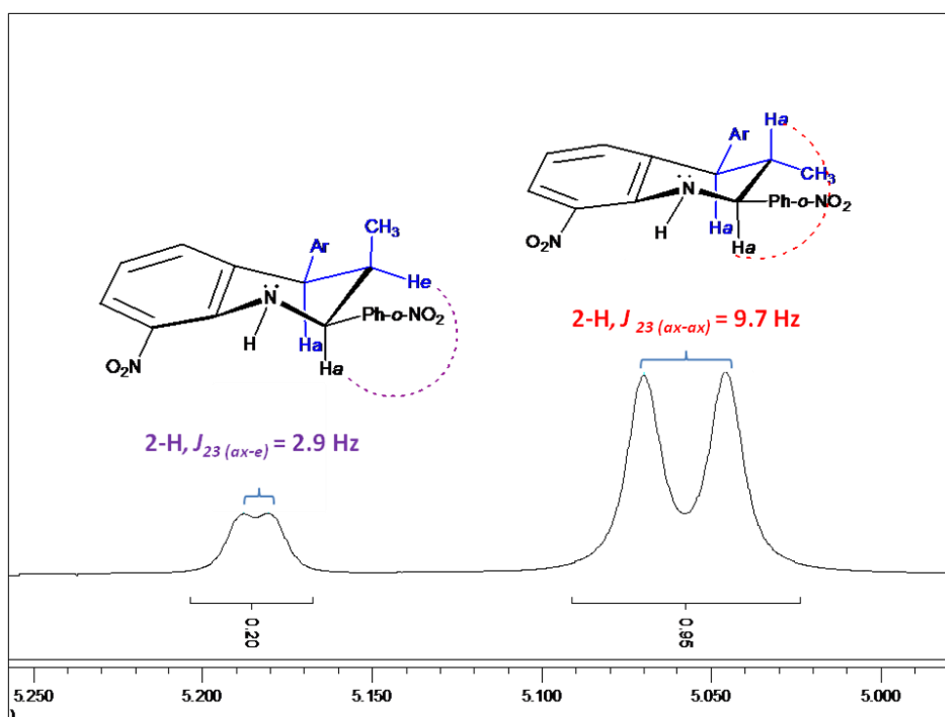
Figura 20. Acoplamientos entre los protones 2-H y 4-H con el protón 3-H tetrahydroquinolínico.



Aunque en los espectros de ¹H RMN de todos los compuestos de la serie se notó el mismo comportamiento en el desdoblamiento de los protones 2-H y 4-H, para las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **18** y **19** no se observó el mismo grado de diastereoselectividad. En estos dos casos en particular, se obtuvo en la masa de reacción e inclusive luego de la purificación por cromatografía en columna, una mezcla inseparable de dos diastereoisómeros. De acuerdo con la literatura científica, en la mayoría de los casos uno de los componentes minoritarios de la reacción de imino DA es el diastereoisómero de la forma *trans*-(2ax,4e), donde, los protones 2-H y 3-H muestran una relación ecuatorial-axial (*cis*), con una constante de acoplamiento pequeña ($J_{2e,3ax}$) y los protones 3-H y 4-H una relación

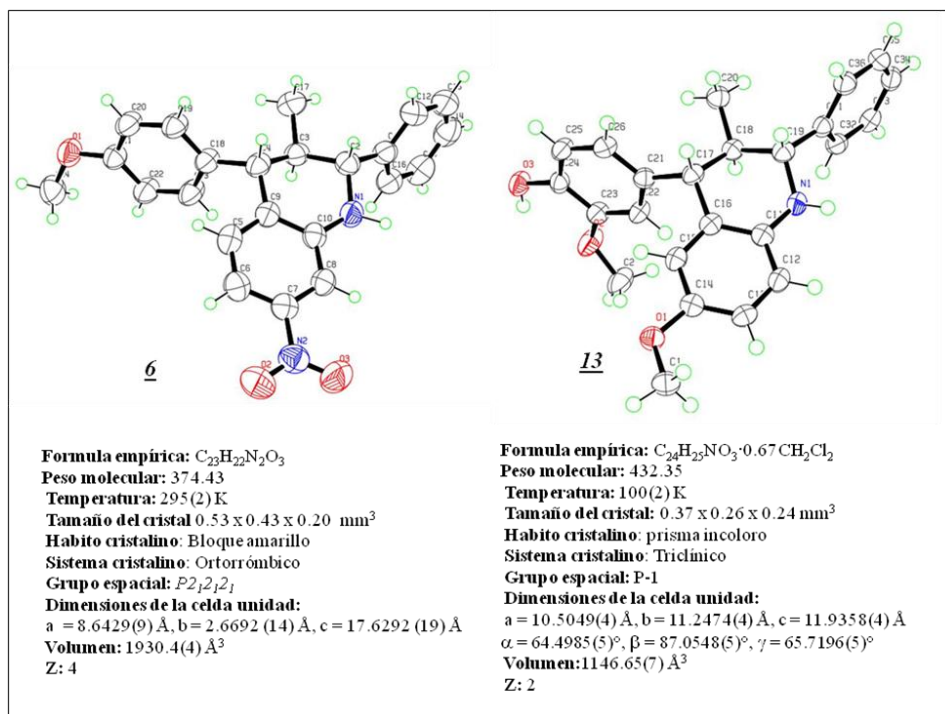
axial-axial (*trans*), con una constante de acoplamiento grande ($J_{3ax,4ax}$). A partir del análisis ^1H RMN de las tetrahydroquinolinas **18** y **19** se pudo establecer, luego de la medida de la constante de acoplamiento asociada al protón 2-H ($J_{2ax,3e} = 2.9$ Hz), que efectivamente el producto minoritario obtenido obedecía a la formación del diastereoisómero de la forma *trans*-(2ax,4e) (Figura 21). Presuntamente y de acuerdo con lo observado, la disminución de la diastereoespecificidad, confirmada por las señales registradas en ^1H RMN, está directamente relacionada con la poli-sustitución de los precursores. Sólo se observa la disminución en la diastereoselectividad cuando hay un grupo nitro NO_2 en la posición C-8 del anillo tetrahydroquinolínico y existe una sustitución del grupo arilo (diferentes al grupo fenilo) del carbono C-2. Una primera aproximación obvia permite proponer que efectos estéricos asociados a la presencia de dichos sustituyentes están afectando el posible estado de transición que conlleva a la formación del *endo*-aducto, incrementando la estabilidad de estado de transición y por consiguiente, la preferencia hacia la formación del *exo*-aducto de Diels-Alder.

Figura 21. Isómeros mayoritario y minoritario de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina **19**.



Finalmente, el análisis cristalográfico de rayos X de monocristal de las tetrahydroquinolinas nitro sustituidas mostró que los sustituyentes en la parte saturada del sistema tetrahydroquinolínico, se sitúan en las tres posiciones ecuatoriales, reconfirmando que la reacción fue altamente regio- y diaestereoselectiva (Figura 22).

Figura 22. Representación Ortep para las estructuras de las tetrahydroquinolinas **6** y **13**.



1.3.4. Obtención de derivados tetrahydroquinolínicos utilizando la reacción de imino DA bajo condiciones acordes a la química sostenible

Luego de haber obtenido la serie de derivados tetrahydroquinolínicos **1-21** vía reacción de condensación imino DA de tres componentes, usando como uno de los precursores *trans*-anetol o isoeugenol (dienófilos considerados materias primas renovables), los esfuerzos en la presente investigación se centraron en plantear nuevas metodologías que involucrarán parámetros de reacción que estuviesen acordes a los principios de la química sostenible.⁷³ Es

⁷³ P. T. Anastas; J. C. Warner. *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, 2000.

decir, metodologías que permitieran acceder a los derivados tetrahydroquinolínicos conjugando los tres siguientes ítems: 1) El uso del aceite esencial y/o el extracto de la especie (anís estrellado) como materia prima renovable; 2) La implementación de la “economía atómica” impulsada por el uso de la reacción imino DA multicomponente. Finalmente, 3) El reemplazo de disolventes o medios de reacción con altos riesgos para la salud y generadores de desechos, por disolventes alternativos y benignos al medio ambiente como el scCO₂ y/o el poli etilenglicol (PEG-400).

1.3.4.1. Síntesis de las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas 5, 6 y 8 usando como precursores renovables el aceite esencial y la semilla de anís estrellado

De acuerdo con la literatura el *trans*-anetol, es un fenilpropano “C₆-C₃” que se encuentra en forma natural y como el constituyente fenólico principal en los aceites esenciales o extractos de anís (*Pimpinella anisum* L.),⁷⁴ de anís estrellado (*Illicium verum* Hook. f.)⁷⁵ y de hinojo amargo (*Foeniculum vulgare* Mill. var. *vulgare*. *Apiaceae*).⁷⁶ Se ha determinado que en dichos aceites su partición oscila entre el 80 y el 97% (en peso) y generalmente está acompañado por sus isómeros el *cis*-anetol y el estragol, en proporciones muy moderadas. De hecho, el aceite esencial y el extracto que mayormente contiene *trans*-anetol es el de anís estrellado (*Illicium verum* Hook. f.), un árbol nativo del sur de China y del norte de Vietnam, el cual se caracteriza por que sus frutas presentan una forma de estrella con varios escarpelos concéntricos y por sus múltiples aplicaciones, especialmente en la cocina vietnamita. Por otro lado, el *trans*-anetol ha sido extraído satisfactoriamente tanto por métodos de extracción con fluidos supercríticos usando dióxido de carbono, como por métodos convencionales de destilación con vapor.⁷⁰

⁷⁴ Rodrigues, V.; Rosa, P.; Marques, M.; Petenate, A. y Meireles, M. A. “Supercritical extraction of essential oil from aniseed (*Pimpinella anisum* L.) using CO₂: solubility, kinetics and composition data” *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1518-1523.

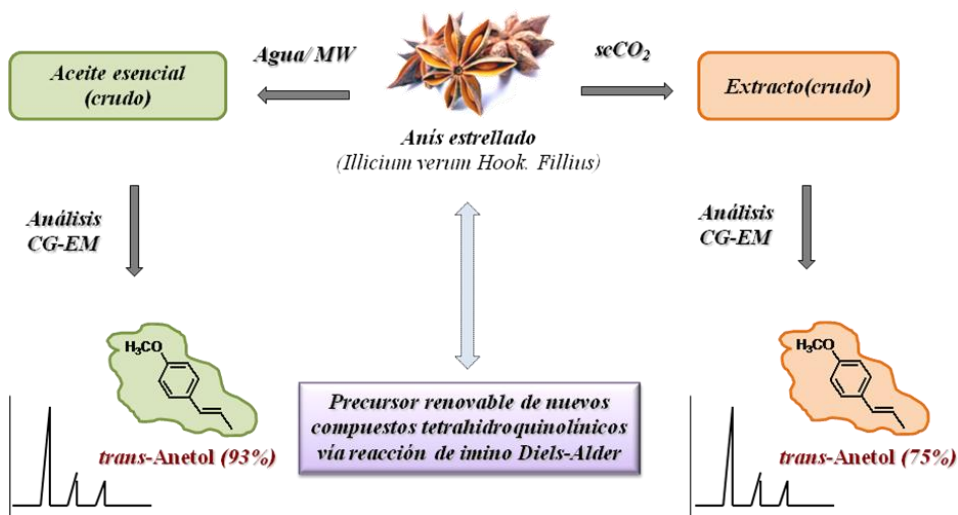
⁷⁵ Tuan, D.-Q.; Ilangantileke, S.G. “Liquid CO₂ extraction of essential oil from Star anise fruits (*Illicium verum* H.)”. *J. Food Engineering.* **1997**, *31*, 47-57.

⁷⁶ (a) Simandi, B.; Deak, A.; Ronyai, E.; Yanxiang, G.; Veress, T.; Lemberkovics, E.; Then, M.; Sass-Kiss, A.; Vámos-Falusi, Z. “Supercritical carbon dioxide extraction and fractionation of fennel oil”. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1635-1640. (b) Danjanovic, B.; Lepojevic, Z.; Zivkovic, V. and Tolic, A. “Extraction of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seeds with supercritical CO₂: Comparison with hydrodistillation”. *Food Chem.* **2005**, *92*, 143-149.

Con base en lo anterior, en este capítulo de la investigación se planteó el aprovechamiento del aceite esencial y la semilla de anís estrellado como fuentes renovables que garantizan una alta disponibilidad de *trans*-anetol. Sin lugar a dudas, una prometedora estrategia sintética acorde a los principios de la “química verde” que nos permitió acceder a algunos de los nuevos derivados 2,4-diaril tetrahidroquinolínicos obtenidos inicialmente por métodos convencionales de reacción.

Inicialmente y tal como se describió en la parte experimental, el aceite esencial de anís estrellado fue previamente extraído, usando la hidrodestilación asistida por microondas. El anterior aceite fue caracterizado por CG-EM y el análisis cromatográfico mostró que el componente mayoritario efectivamente era el *trans*-anetol, en una proporción que osciló entre 93 y 95 % peso (Figura 23).

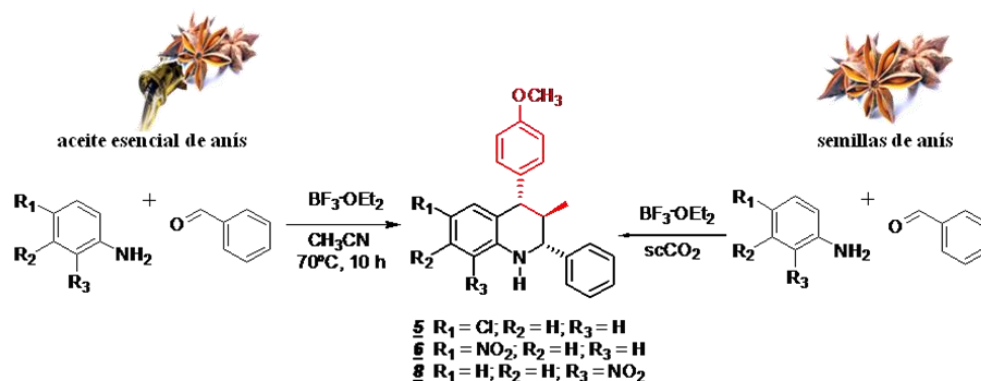
Figura 23. Acceso al precursor renovable *trans*-anetol a partir de semilla de anís estrellado.



Luego de haber obtenido y caracterizado el aceite esencial de anís estrellado, se sintetizaron las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **5**, **6** y **8**, vía una reacción de condensación “one-pot” imino DA entre las respectivas anilinas, el benzaldehído y el aceite esencial de anís crudo sin ningún tipo de purificación previa. Al igual que para el *trans*-anetol comercial, la reacción se llevó a cabo en presencia de $BF_3 \cdot OEt_2$ a $70^\circ C$ en acetonitrilo por 10 horas,

obteniéndose las respectivas tetrahydroquinolinas con muy buenos rendimientos (Esquema 20, Tabla 10), acompañado de precursores sin reaccionar, incluidos algunos constituyentes menores del aceite esencial que no reaccionaron (detectados por CG-EM) y que, a su vez, fueron fácilmente removidos por cromatografía en columna.

Esquema 21. Síntesis de las THQ 5, 6, y 8 a partir de aceite esencial y semilla de anís estrellado.



Los compuestos tetrahydroquinolínicos 5, 6, y 8 fueron inequívocamente caracterizados, tanto por métodos fisicoquímicos (punto de fusión), como por métodos espectroscópicos (IR, CG-EM y ¹H-RMN). Tal como se esperaba, los datos obtenidos resultaron ser exactos a los datos fisicoquímicos y espectroscópicos reportados para los respectivos compuestos 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos, sintetizados previamente utilizando *trans*-anetol comercial y bajo condiciones convencionales de reacción.

Tabla 8. 2,4-Diaril 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas obtenidas a partir de anís estrellado.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Rend., % ^a	
						Aceite	Semillas
<u>5</u>	Cl	H	H	CH ₃	H	64	41
<u>6</u>	NO ₂	H	H	CH ₃	H	92	72
<u>8</u>	H	H	NO ₂	CH ₃	H	54	53

^a rendimientos luego de cromatografía en columna.

Por otro lado, luego de comprobar que el aceite esencial crudo de anís estrellado efectivamente era una fuente fiable de *trans*-anetol y que el uso de dicho aceite no dificultaba seriamente la purificación de los respectivos productos de reacción, se procedió a reemplazar el acetonitrilo, un disolvente orgánico tóxico y convencional, por un disolvente “verde” como es el caso del dióxido de carbono en condiciones supercríticas (scCO₂), a la vez que la nueva fuente de *trans*-anetol en este caso sería directamente la semilla de anís. De este modo y a manera de ejemplo, fueron nuevamente preparados los derivados 2,4-diaril tetrahydroquinolínicos 5, 6, y 8 vía la reacción de imino DA de tres componentes, a partir de las nitroanilinas (y cloroanilina) respectivas, benzaldehído y semilla de anís estrellado. Tal como está descrito en la parte experimental, la reacción se llevó a cabo satisfactoriamente en presencia de BF₃·OEt₂ y a las condiciones supercríticas del CO₂ (50-60°C y 1000-1200 psi). Así, luego de 5 horas y de despresurizar lentamente el sistema, fueron obtenidas las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas esperadas con buenos rendimientos, los cuales oscilaron entre el 41% y el 72%, (Esquema 21, Tabla 8). Nuevamente, los compuestos tetrahydroquinolínicos obtenidos fueron caracterizados y tal como se esperaba, los datos resultaron ser idénticos parámetros fisicoquímicos y espectroscópicos ya conocidos para los compuestos tetrahydroquinolínicos previamente sintetizados cuando se utilizó, tanto *trans*-anetol comercial, como el aceite esencial de anís.

Por último, cabe mencionar que la estereoquímica observada en los derivados tetrahydroquinolínicos 5, 6 y 8 preparados a partir del aceite esencial y de la semilla de anís estrellado fue la misma a la que se observó para las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas obtenidas usando anetol comercial y condiciones convencionales de reacción. En estos casos también se obtuvo un único diastereoisómero, precisamente el *endo*-aducto de la reacción de imino DA, el *cis*-(2e,4e)-isómero (Esquema 21).

1.3.4.2. Síntesis de las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas **1**, **8**, **10**, **11**, **16** y **17** empleando como medio de reacción alternativo el poli etilenglicol (PEG-400)

Otro de los disolventes “verdes” que han venido teniendo gran atención es el poli etilenglicol (PEG), precisamente porque es un disolvente altamente polar, que no presenta riesgos para la salud ni el medio ambiente, tiene muy baja volatilidad, no es inflamable y no se considera tóxico. Por ende, en esta investigación, al igual que se hizo con el CO₂ en condiciones supercríticas, este disolvente también fue propuesto por primera vez como un medio de reacción apropiado y acorde con la química sostenible, para acceder a algunas 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas vía reacción de imino DA.

En este caso, la reacción cicloadición se llevó a cabo en presencia de un equivalente BF₃·OEt₂ a 70°C en PEG-400 por 10 horas. De este modo, fueron obtenidos con buenos rendimientos los respectivos derivados tetrahidroquinolínicos **1**, **8**, **10**, **11**, **16** y **17** (Esquema 22). Aunque los rendimientos de las tetrahidroquinolinas preparadas fueron un poco menores que cuando se usó el CH₃CN como disolvente, tanto los tiempos de reacción, como los volúmenes de disolvente utilizados fueron disminuidos considerablemente (Tabla 9).

Esquema 22. 2,4-Diaril tetrahidroquinolinas obtenidas usando como disolvente PEG-400.

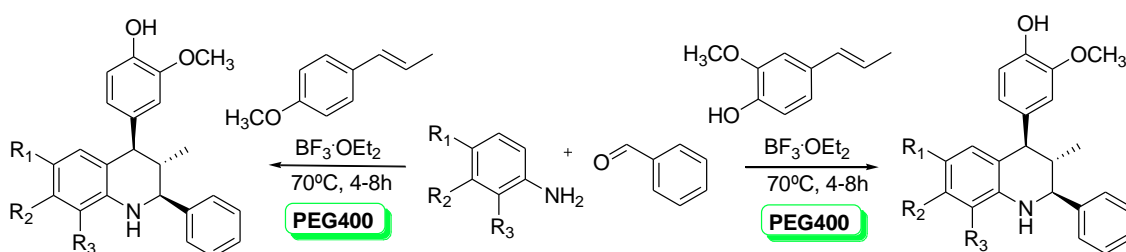


Tabla 9. Parámetros fisicoquímicos de la cicloadición [4+2] en CH₃CN y PEG-400.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	P.f. (°C)	Rend. (%)		Tiempo de reacción (h)	
					CH ₃ CN	PEG	CH ₃ CN	PEG
<u>1</u>	H	H	H	152-153	52	39	10	8
<u>8</u>	H	H	NO ₂	160-161	68	60	10	8
<u>10</u>	H	H	CN	183-184	59	50	10	8
<u>11</u>	H	H	H	173-175	68	54	12	6
<u>16</u>	H	H	NO ₂	241-242	90	75	14	5
<u>17</u>	H	H	CN	219-220	86	78	11	4

Por otra parte, cabe mencionar que el aislamiento y purificación de los respectivos productos se llevó a cabo sin la necesidad del trabajo rutinario de tratamiento y extracción de la masa de reacción, ya que luego de la completa conversión tal como indicó la cromatografía en capa fina, el producto crudo se purificó directamente por cromatografía en columna.

Todos los compuestos tetrahydroquinolínicos 1, 8, 10, 11, 16 y 17 fueron completamente caracterizados por métodos fisicoquímicos y espectroscópicos (IR, CG-EM y ¹H-RMN). Se encontró nuevamente que los datos obtenidos fueron idénticos a los datos reportados (incluida la estereoquímica) para los compuestos 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos sintetizados previamente, usando *trans*-anetol e isoeugenol comercial, bajo condiciones convencionales de reacción.

1.3.5. Actividad antiparasitaria de algunas de las moléculas obtenidas

Uno de los objetivos más importantes que se ha trazado el LQOBio desde su génesis, es la búsqueda por diferentes metodologías (TOS o DOS), de nuevos modelos estructurales de bajo peso molecular con alto potencial biológico. Especialmente, nuevos compuestos o moléculas *lead* (líder o cabeza de serie) firmes candidatos a nuevos fármacos más selectivos y seguros. Una de las líneas más relevante en su estudio se dedica a la búsqueda de compuestos con promisoría actividad contra parásitos protozoos.

Dentro de los parásitos protozoos, se encuentran particularmente tres casos que siguen siendo un problema global de salud humana y los cuales, afectan directamente a muchos países del trópico tanto en Suramérica como en África. En Colombia, por ejemplo, mucha gente ha muerto, ha sido contagiada o está expuesta a los diferentes vectores transmisores de los parásitos *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania chagasi*, causantes de la malaria (o paludismo), la enfermedad de Chagas y la leishmaniasis, respectivamente.

Existen una serie de inconvenientes que hacen urgente la búsqueda e identificación de nuevos compuestos alternativos con potente actividad antiparasitaria y características farmacológicas mejoradas. Por ejemplo, el parásito *P. falciparum* ha venido generando una gran resistencia a los actuales fármacos antimaláricos, sin mencionar sus perfiles de toxicidad considerables. Por otro lado, tanto en la quimioterapia de la enfermedad de Chagas (donde se había venido utilizado el ya discontinuado Nifurtimox), como para la leishmaniasis (donde comúnmente se han prescrito preparados de antimonio pentavalente) los fármacos disponibles son tóxicos y se restringen solo para fases avanzadas de las enfermedades.⁷⁷

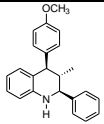
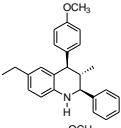
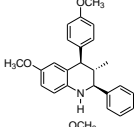
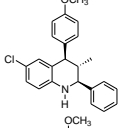
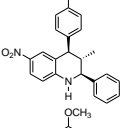
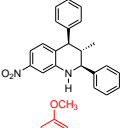
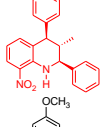
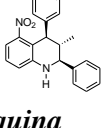
⁷⁷ a) Stocks, P.A. Raynes, K.J.; Bray, P.G.; Park, B.K.; O'neill, P.M. and Ward, S.A. "Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity against Chloroquine Resistant K1 *Plasmodium falciparum*". *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4975-4983. b) Urbina, J. A.; Docampo, R. "Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances". *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 495-501. c) Manfredi, R.; di Bari, M. A.; Calza, L and Chiodo, F. "American cutaneous leishmaniasis as a rare imported disease in Europe: A case report favourably treated with antimonial derivatives". *Eur. J. Epidemiol.* **2001**, *17*, 793-795.

Teniendo todo lo anterior en mente, un grupo de compuestos tetrahidroquinolínicos previamente sintetizados y purificados, fueron embalados y enviados al CINTROP (Centro de Investigación de Enfermedades Tropicales) de la Universidad Industrial de Santander, para la realización de ensayos de actividad *in vitro* contra los parásitos *T. cruzi* y *L. chagasi* y ensayos de citotoxicidad en las células hospederas, mientras que otro lote igual de muestras fue enviado al Departamento de Parasitología de la Universidad Complutense de Madrid, España, para la realización de los respectivos ensayos antiparasitarios *in vitro* contra *P. falciparum*. A continuación, se muestran algunos resultados preliminares de los ensayos realizados a las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 1, 3-9.

1.3.5.1. Ensayos antimaláricos *in vitro* frente a *Plasmodium falciparum*

La actividad antimalárica fue ensayada para las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 1, 3-9 frente a las cepa de *P. falciparum* 3D7 (sensible a la CQ) mediante el microtest espectrofluorométrico. En la tabla 12 se muestran los valores de IC₅₀, concentración a la cual cada compuesto inhibe el 50% del desarrollo de las cepas de *P. falciparum*, de todos aquellos productos que mostraron un porcentaje de inhibición superior al 50 % en un cribado preliminar a 10 µg/mL.

Tabla 10. Actividad antimalárica *in vitro* frente a *P. falciparum* de las THQs 1, 3-9.

Comp.	Estructura	IC ₅₀ (µg/mL) ^a	IC ₅₀ (µM) ^a	IRCQ ^b
<u>1</u>		5,60	17,01	425
<u>3</u>		4,90	13,72	343
<u>4</u>		5,46	15,20	380
<u>5</u>		4,98	13,31	333
<u>6</u>		5,18	14,26	357
<u>7</u>		5,31	14,18	355
<u>8</u>		4,34	11,60	290
<u>9</u>		5,24	14,01	350
	cloroquina	0,02	0,04	1

^a concentración que inhibe el 50 % del desarrollo *in vitro* de *Plasmodium falciparum*.

^b IRCQ: relación entre la actividad del producto evaluado y la del fármaco de referencia (Cloroquina)

De acuerdo con Gautret, se considera que compuestos con IC₅₀ menor o igual que 5 µg/mL se les asocia muy buena actividad antiplasmodio, entre 5 y 10 µg/mL se les asocia buena actividad y mayor que 10 µg/mL son inactivos.⁷⁸ Teniendo en cuenta estos criterios, los resultados muestran que todos los compuestos examinados presentan muy buena y buena actividad, con valores de IC₅₀ (µg/mL) entre 4,34 y 5,60 siendo, la 8-nitro 2,4-diaril 1,2,3,4-

⁷⁸ Deharo, E., Gautret, P., Muñoz, V., Sauvain, M. "Técnicas de Laboratorio para la Selección de Sustancias Antimaláricas". Corporación Iberoamericana CYTED, Institut de recherche pour le développement IRD. 2000.

tetrahidroquinolina **8** ($IC_{50} = 4,34 \mu\text{g/mL}$) la más efectiva en comparación con la cloroquina en la inhibición de la cepa 3D7. Esta última molécula puede ser considerada como una nueva molécula *lead* en futuros estudios de la relación estructura-actividad.

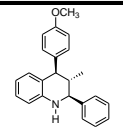
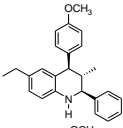
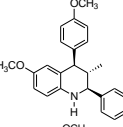
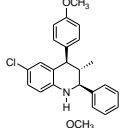
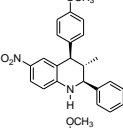
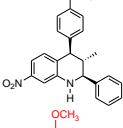
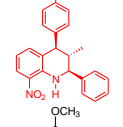
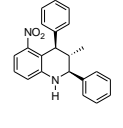
1.3.5.2. Ensayos *in vitro* frente a *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania chagasi* y citotoxicidad

La tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) y la leishmaniasis han reemergido en las últimas décadas como importantes amenazas a la salud y al desarrollo económico de la humanidad. Son enfermedades endémicas, que están principalmente distribuidas en las áreas tropicales y subtropicales del Mundo, donde actualmente viven millones de personas en permanente riesgo de infección. Por otro lado, las alternativas de tratamiento para las personas infectadas por estos parásitos son pocos, costosos, de eficiencias clínicas variables y no están siempre disponibles.⁷⁹ E incluso a menudo se requieren largos tratamientos de administración parenteral y a los fármacos utilizados se les asocian severos efectos secundarios y resistencia.⁸⁰

⁷⁹ Burri, C.; Brun, R. "Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis". *Parasitol. Res.* **2003**, *90*, 49-52.

⁸⁰ Perez-Victoria, F. J.; Castanys, S.; Gamarro, F. "Resistance to miltefosine in *Leishmania donovani* involves a defective inward translocation of the drug". *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2397-2403.

Tabla 11. Resultados de actividad antiprotozoaria contra el *T. cruzi* y citotoxicidad en células Vero de las 2,4-diaril tetrahidroquinolinas 1 y 3-9.

Comp.	Estructura	Epimastigotes de <i>T. cruzi</i> ^a		amastigotes de <i>T. cruzi</i> ^a		células Vero ^b	
		Promedio CI ₅₀ (µg/mL) ^c	Promedio CI ₉₀ (µg/mL) ^c	Promedio CI ₅₀ (µg/mL) ^c	Promedio CI ₉₀ (µg/mL) ^c	Promedio CC ₅₀ (µg/mL) ^d	Promedio CC ₉₀ (µg/mL) ^d
<u>1</u>		6,38 ±0,13	15,60 ±0,46	>33,3	>33,3	>100	>100
<u>3</u>		8,19 ±0,84	>100	>33,3	>33,3	>100	>100
<u>4</u>		3,98 ±0,06	54,66 ±10,45	>33,3	>33,3	>100	>100
<u>5</u>		10,72 ±0,70	42,47 ±6,42	>33,3	>33,3	>100	>100
<u>6</u>		5,45 ±0,65	>100	>33,3	>33,3	>100	>100
<u>7</u>		8,18 ±0,36	35,52 ±1,31	>33,3	>33,3	>100	>100
<u>8</u>		2,16 ±0,08	15,14 ±0,59	>33,3	>33,3	>100	>100
<u>9</u>		4,22 ±0,07	15,48 ±0,12	>33,3	>33,3	>100	>100
Nifurtimox^e		0,67 ±0,12	6,72 ±0,73	0,66 ±0,19	2,60 ±0,55	17.63 5.76	>100

^a El tipo de *Trypanosoma cruzi* utilizado fue el 320I04.

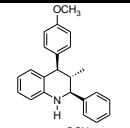
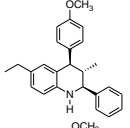
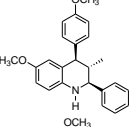
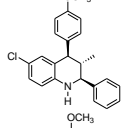
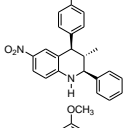
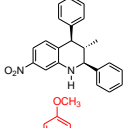
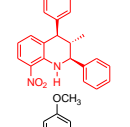

^b Los ensayos de citotoxicidad se realizaron con la línea celular de riñón de mono verde africano (Vero, ATCC).

^c Las concentraciones de inhibición IC₅₀ e IC₉₀ fueron las concentraciones que inhibían el crecimiento en un 50% o 90% respectivamente. Los valores de IC registrados fueron hechos por triplicado (n=3).

^d Las concentraciones citotóxicas CC₅₀ y CC₉₀ fueron las concentraciones requeridas para matar el 50% o el 90% de células mamíferas respectivamente.

^e Fármaco de referencia: Nifurtimox.

Tabla 12. Resultados de actividad antiprotozoaria contra el *L. chagasi* y citotoxicidad en células THP-1 las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas **1** y **3-9**.

Comp.	Estructura	Promastigotes de <i>L. chagasi</i> ^a		amastigotes de <i>L. chagasi</i> ^a		células THP-1 ^b	
		Promedio CI ₅₀ (µg/mL) ^c	Promedio CI ₉₀ (µg/mL) ^c	Promedio CI ₅₀ (µg/mL) ^c	Promedio CI ₉₀ (µg/mL) ^c	Promedio CC ₅₀ (µg/mL) ^d	Promedio CC ₉₀ (µg/mL) ^d
1		21,18 ±0,44	49,47 ±0,65	>33,3	>33,3	>100	>100
3		6,30 ±0,53	50,26 ±2,98	>33,3	>33,3	59,29 ±7,53	>100
4		1,56 ±0,04	14,52 ±1,95	>33,3	>33,3	>100	>100
5		4,53 ±0,17	22,30 ±1,10	>33,3	>33,3	>100	>100
6		1,59 ±0,31	>100 ±ND	>33,3	>33,3	>100	>100
7		11,05 ±1,03	41,70 ±3,88	>33,3	>33,3	>100	>100
8		0,10 ±0,00	0,81 ±0,14	>33,3	>33,3	>100	>100
9		4,14 ±0,28	17,42 ±1,39	>33,3	>33,3	>100	>100
Anfotericina B^e		0,02 ±0,00	0,02 ±0,01	0,07 ±0,01	0,13 ±0,03	8,12 ±1,62	32,23 ±1,25

^a El tipo de *Leishmania chagasi* utilizado fue el MHOM/BR/74/PP75.

^b Los ensayos de citotoxicidad se realizaron con la línea celular de leucemia monocítica aguda transformada de humanos (THP-1, ATCC).

^c Las concentraciones de inhibición IC₅₀ e IC₉₀ fueron las concentraciones que inhibían el crecimiento en un 50% o 90% respectivamente. Los valores de IC registrados fueron hechos por triplicado (n=3).

^d Las concentraciones citotóxicas CC₅₀ y CC₉₀ fueron las concentraciones requeridas para matar el 50% o el 90% de células mamíferas respectivamente.

^e Fármaco de referencia: Anfotericina B.

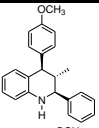
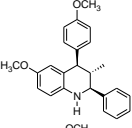
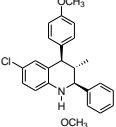
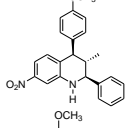
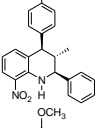
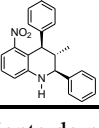
En este caso, la actividad antiparasitaria *in vitro* de los cicloaductos **1**, **3-9** fue evaluada frente a los parásitos *T. cruzi*, *L. chagasi* (en las formas vivas libres e intracelulares) y sobre células epiteliales Vero y macrófagos modificados de humanos tipo THP-1. Mientras, que el nifurtimox y la anfotericina B fueron usadas como drogas de control, bajo las mismas condiciones de ensayo. Los resultados obtenidos están resumidos en la tabla 11 (*T. cruzi* y citotoxicidad en células VERO) y la tabla 12 (*L. chagasi* y citotoxicidad en células THP-1).

Luego de realizados los análisis, se encontró que varios de los compuestos testeados fueron muy activos frente a las formas libres de los parásitos *T. cruzi* y *L. chagasi*. De esta manera, seis compuestos (**1**, **4**, **5**, **7**, **8**, **9**) fueron activos sobre epimastigotes *T. cruzi* en comparación con el fármaco de referencia, con valores de concentración de inhibición (IC₅₀) entre 2,16 ± 0,08 y 10,72 ± 0,70 (µg/mL) y valores de IC₉₀ entre 15,14 ± 0,59 a 54,66 ± 10,45 (µg/mL). De la misma forma, los mismos seis compuestos (**1**, **4**, **5**, **7**, **8**, **9**) resultaron ser muy activos frente a promastigotes *L. chagasi* en comparación con la anfotericina (fármaco de referencia), con valores de IC₅₀ entre 0,10 ± 0,00 a 21,18 ± 0,44 (µg/mL) y valores de IC₉₀ entre 0,81 ± 0,14 a 49,47 ± 0,65 (µg/mL). Cabe notar que ninguno de los compuestos activos mostró citotoxicidad contra células Vero o células tipo THP-1 en el rango de concentración testado (1-100 µg/mL). Por ende, los índices de selectividad (SI = CC₅₀ células Vero/IC₅₀ *T. cruzi* o CC₅₀ células THP-1/IC₅₀ *L. chagasi*) fueron en todos los casos mayores de 4. El compuesto más activo frente a los dos tipos de parásitos en su forma libre fue la 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **8**, la cual presentó índices de selectividad (SI) superiores a los fármacos de referencia para las formas libres de ambos tipos de parásitos (SI para el cicloaducto **8** en epimastigotes de *T. Cruzi* fue mayor a 46, mientras que en promastigotes de *L. chagasi* fue mayor a 10000).

Lamentablemente, ninguno de los compuestos ensayados en las concentraciones evaluadas (1-100 µg/mL) fue activo para las formas intracelulares vivas de ambos tipos parásitos *T. cruzi* y *L. chagasi*. De hecho, no deja de sorprender que moléculas muy activas sobre las formas libres de los parásitos y sin una aparente citotoxicidad, no puedan acceder a las formas intracelulares que en últimas son las formas patógenas. Una posible explicación,

parece estar en el cálculo teórico de la lipofilidad (Log P) según los “5 de Lipinski”, quien estableció algunos parámetros teóricos mínimos que debe cumplir un candidato a fármaco. Este cálculo se realizó usando el programa *Molinspiration*, el cual arroja los respectivos datos luego de un “*drug-likeness*” (búsqueda de semejanzas estructurales entre fármacos y las moléculas a estudiar) con una base de datos de más de 20000 millones de moléculas bioactivas.⁸¹ Como se puede observar en la tabla 13, los valores de lipofilidad no están dentro del rango establecido por Lipinski para ninguna de las 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1**, **4-5** y **7-9** y probablemente, es ésta la variable que afecta el acceso a las formas intracelulares de ambos parásitos *T. cruzi* y *L. chagasi*.

Tabla 13. Resultados de la evaluación de los parámetros de Lipinski para las THQ **1** y **3-9**.

Comp.	Estructura	P.M. (g/mol)	Log P ^a	NAEH ^b	NDEH ^c	NER ^d
1		329.44	5.558	2	1	3
4		359.47	5.590	3	1	4
5		363.89	6.212	2	1	3
7		374.44	5.492	5	1	4
8		374.44	5.468	5	1	4
9		374.44	5.468	5	1	4

^a Log P = coeficiente de partición en octanol-agua. ^b NAEH = Número aceptor de enlaces de hidrogeno. ^c NDEH = Número de dadores de enlaces de hidrogeno. ^d NER = Número de enlaces rotables.

⁸¹ Molinspiration Property Calculator-easy interactive calculation of molecular properties, generation of QSAR tables. www.molinspiration.com/products.html (revisado 28 de marzo de 2010).

Con base en los ensayos antiparasitarios ya descritos y especialmente en los promisorios perfiles de bioactividad de la 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolina **8**, fue posible confirmar que éste es un compuesto *lead* en la búsqueda de nuevos fármacos antiparasitarios. Sin embargo, son necesarios nuevos estudios con el objeto de modificar la lipofilicidad y potencializar la actividad *in vitro*.

1.4. CONCLUSIONES

Se diseñó y desarrolló una ruta sintética mediante la cual se obtuvieron de forma rápida y eficiente las nuevas 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **1-21** con alta regio- y diastereoselectividad, utilizando como precursores naturales el *trans*-anetol y el isoeugenol comerciales, anilinas y benzaldehídos vía una reacción de imino DA de tres componentes mediante un protocolo “one-pot” y catalizada por BF₃·OEt₂.

Se implementaron nuevos métodos de síntesis acordes a los principios de la química sostenible, que permitieron acceder a las respectivas 2,4-diaril 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas empleando como precursores el aceite esencial y el extracto de anís estrellado (bajo condiciones de scCO₂), ambas materias primas renovables de importante participación en plantas aromáticas y medicinales. Además, se reemplazó el acetonitrilo, un disolvente tóxico y de alto riesgo para la salud, por el dióxido de carbono “supercrítico” (scCO₂) y PEG-400, ambos disolventes alternativos y benignos al medio ambiente. Dentro de las características más valiosas de estos nuevos procedimientos cabe resaltar, las condiciones suaves y “verdes” de reacción, los buenos rendimientos observados, la simplicidad en la operación sintética y la obtención de perfiles de reacción relativamente más limpios.

Los resultados preliminares de actividad antiprotozoaria *in vitro* contra *P. falciparum* mostraron que todos los compuestos ensayados **1**, **3-9** fueron activos, siendo el compuesto **8** (4,34 µg/mL) el más efectivo frente a la cepa 3D7 (sensible a la cloroquina). Estos resultados dan una luz del gran potencial bioactivo de los compuestos tetrahidroquinolínicos y permiten proponer a sus nitro derivados como buenos modelos en futuros estudios de la relación estructura-actividad con el objeto de potencializar la actividad antiparasitaria.

Se encontró que varios de los compuestos tetrahidroquinolínicos ensayados frente a los parásitos protozoarios *T. cruzi* y *L. chagasi* fueron altamente activos para las formas libres de estos parásitos (epimastigotes *T. cruzi* y promastigotes *L. Chagasi*). Dentro de los compuestos activos el más eficaz fue el compuesto **8** (IC₅₀ = 2,16 ± 0,08 / IC₉₀ de 15,14 ±

0,59 ($\mu\text{g/mL}$) para *T. cruzi*; $\text{IC}_{50} = 0,10 \pm 0,00$ / $\text{IC}_{90} = 0,81 \pm 0,14$ ($\mu\text{g/mL}$) para *L. Chagasi*). Aunque ninguno de los compuestos ensayados en las concentraciones evaluadas fue activo para las formas intracelulares de ambos tipos de parásitos, cabe notar que ningún compuesto activo mostró citotoxicidad contra células VERO o células tipo THP-1. Con base en los resultados obtenidos se ratifican los nitro derivados tetrahydroquinolínicos como nuevos modelos en la búsqueda de nuevos fármacos antiparasitarios. Sin embargo, son necesarios otros estudios con el objeto de modificar la lipofilicidad y potencializar la actividad *in vitro*.

2. SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS α -PIRIDIL (TETRAHIDRO)INDENO [2,1-*c*]QUINOLÍNICOS SUSTITUIDOS BASADA EN LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER “ONE POT” DE TRES COMPONENTES

2.1. MARCO CONCEPTUAL

2.1.1. Las (tetrahidro)indeno[2,1-*c*]quinolinas y su relevancia biológica

Tal como fue ampliamente descrito en el capítulo anterior, los andamios moleculares de las (tetrahidro)quinolinas son compuestos muy importantes para la química medicinal y están presentes en muchos de los productos naturales y en diferentes agentes farmacéuticos biológicamente activos, que se han conocido o desarrollado hasta el momento.^{21,35,82} De hecho, existe un gran número de reportes científicos que demuestran el alto potencial biológico de estos sistemas. La actividad antimalárica,⁸³ la actividad antioxidante,⁸⁴ y la actividad anti-inflamatoria,⁸⁵ son algunos ejemplos de las diferentes bioactividades que estos compuestos han presentado. Sin embargo, dentro de la familia de las quinolinas policíclicas con actividad antitumoral, especialmente los inhibidores de las enzimas topoisomerasas (topo), han venido emergiendo como los ejemplos farmacológicos más relevantes.⁸⁶

⁸² (a) Carling, R. W.; Leeson, P. D.; Moseley, A. M.; Baker, R.; Forster, A. C.; Grimwood, S.; Kemp, J. A.; Marshall, G. R. “2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and Stereochemical Requirements for Antagonism of the Glycine Site on the NMDA Receptor”. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1942-1953. (b) Cai, S. X.; Zhou, Z-L.; Huang, J-C.; Whittermore, E. R.; Egbuwoku, Z. O.; Lü, Y.; Hawkinson, J. E.; Woodward, R. M.; Keana, J. F. W. “Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2,3,4-trione 3-Oximes: Novel and Highly Potent Antagonists for NMDA Receptor Glycine Site”. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3248-3255.

⁸³ (a) Bendale, P.; Olepu, S.; Kumar, S. P.; Buldule, V.; Rivas, K.; Nallan, L.; Smart, B.; Yokoyama, K.; Ankala, S.; Rao, P. P.; Floyd, D.; Lombardo, L.; Williams, D. K.; Buckner, F. S.; Chakrabarti, D.; Verlinde, C. M. J.; Van Voorhis, W. C. and Gelb, M. H. “Second Generation Tetrahydroquinoline-Based Protein Farnesyltransferase Inhibitors as Antimalarials”. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4585-4605. (b) Jacquemond-Collet, I.; Benoit-Vical, F.; Valentin, A.; Stanislas, E.; Mallie, M.; Fouraste, I. “Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and other Tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis*”. *Planta Med.* **2002**, *68*, 68-69.

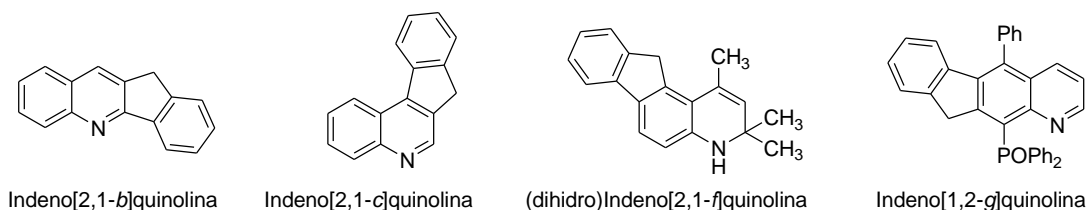
⁸⁴ (a) Nishiyama, T. T.; Hashiguchi, Y. Y.; Sakata, S. T.; Sakaguchi, T. T. “Antioxidant activity of the fused heterocyclic compounds, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, and related compounds-effect of ortho-substituents”. *Polymer Degradation and Stability* **2003**, *79*, 225-230.

⁸⁵ (a) Calhoun, W.; Carlson, R. P.; Crossley, R.; Datko, L. J.; Dietrich, S.; Heatherington, K.; Marshall, L. A.; Meade, P. J.; Opalko, A. and Shepherd, R. G. “Synthesis and Antiinflammatory Activity of Certain 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines and Related Compounds”. *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1473-1481.

⁸⁶ (a) Gelderblom, H.; Sparreboom, A. “Topoisomerase inhibitors”. In *Drugs Affecting of Tumours*. Pinedo, H. M., Smorenburg, C. H. Ed.; Birkhauser-Vergal: witzerland. **2006**, 83-100.

Dentro de estos inhibidores, sobresalen los derivados de las indenoquinolinas como la familia de compuestos más promisorios. Este grupo de quinolinas tiene como principal característica estructural la presencia del núcleo de la (tetrahidro)quinolina fusionado al anillo del indeno, una unión que genera varios tipos de isómeros estructurales, los cuales han sido poco estudiados a nivel sintético y biológico⁸⁷ (Figura 24).

Figura 24. Estructuras de algunos derivados indenoquinolínicos.



Por otro lado, entre inhibidores de la actividad catalítica de la enzima topoisomerasa tipo I, la camptotecina (CPT) **40** fue inicialmente identificada como el agente antitumoral más representativo.⁸⁸ Este potente compuesto anti cancerígeno fue utilizado como modelo o punta de lanza en el diseño, síntesis y posterior desarrollo de otros medicamentos contra el cáncer, primordialmente, fármacos con la capacidad de inhibir la actividad catalítica de ambos tipos de enzimas topoisomerasas (topo I / topo II).⁸⁹

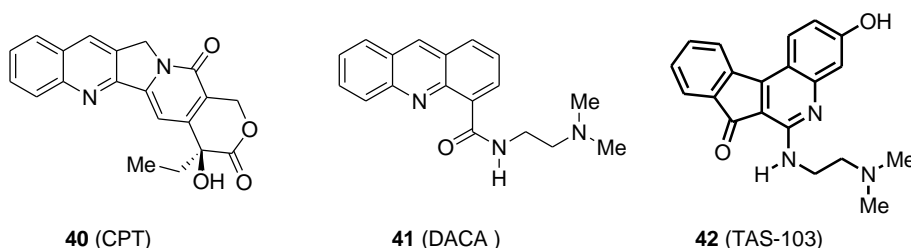
⁸⁷ Para ejemplos de indenoquinolinas ver: (a) Deady, L. W.; Desneves, J.; Kaye, A. J.; Thompson, M.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C. and Denny, W. A. "Ring-substituted 11-oxo-11H-indeno[1,2-b]quinoline-6-carboxamides with similar patterns of cytotoxicity to the dual topo I/III inhibitor DACA. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2801-2809. (b) Kulagowski, J.; Mitchell, G.; Moody, C. J. and Rees, C. W. "Preparation and rearrangement of 6a-methyl-6aH-benzo[a]carbazole and 11b-methyl-11bH-benzo[c]carbazole". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 650-651. (c) Jones, T.; Tegley, C. M.; Lin, Z.; James, E. and Sarah, W. "Steroid receptor modulator compounds and methods". Ligand Pharmaceuticals Incorporated". United States. Patent. US5693646. **1997**. (d) Schmittel, M.; Strittmatter, M.; Vollmann, K. and Kiau, S. "Intramolecular formal Diels-Alder reaction in enyne allenes. A new synthetic route to benzofluorenes and indeno[1,2-g]quinolines". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 999-1002.

⁸⁸ (a) Pommier, Y. "Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond". *Nat. Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 789-802. (b) Priel, E.; Showalter, S. D.; Roberts, M.; Oroszlan, S. and Blair, D. G. "The topoisomerase I inhibitor, camptothecin, inhibits equine infectious anemia virus replication in chronically infected CF2Th cells". *J. Virol.* **1991**, *65*, 4137-4141. (c) Herben, V. M. M.; ten Bokkel H.; W. W.; Schellens, J. H. M. and Beijnen, J. H. "Clinical pharmacokinetics of camptothecin topoisomerase I inhibitors". *Pharm. World Sci.* **1998**, *20*, 161-172.

⁸⁹ (a) Li, Q.-Y.; Zu, Y.-G.; Shi, R.-Z and Yao, L.-P. "Review Camptothecin: Current Perspectives". *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2021-2039. (b) Martínez, R. and Chacón-García, L. "The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: what it Worked and what did not Work". *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 127-151. (c) Liew, S. T. and Yang, L. X. "Design, Synthesis and Development of Novel Camptothecin Drugs". *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 1078-1097. (d) Yount, G.; Yang, Y.; Wong, B.; Wang, H. J. and Yang, L. X.; "A Novel Camptothecin Analog with Enhanced Antitumor Activity". *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 3173-3178.

Como resultado de esta evolución, en la literatura se pueden encontrar diversos ejemplos de compuestos análogos de la CPT muy activos.⁹⁰ Dos de los más importantes prototipos de inhibidores duales de las topoisomerasas, que mostraron amplio espectro de actividad contra diferentes tipos de tumores son, la N-[2-(dimetilamino)]-acridina-etil-4-carboxamida (DACA) **41** y el dihidrocloruro (6-[2-(dimetilamino)etilamino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona (TAS-103) **42** (Figura 25).

Figura 25. Potentes derivados quinolínicos policíclicos inhibidores de las topoisomerasas.



Ambos compuestos son considerados como intercaladores del ADN y presentan potente citotoxicidad frente a líneas celulares de leucemia⁹¹ e incluso ya son utilizados en varias fases de estudios clínicos.⁹²

⁹⁰ (a) Denny, W. A. and Baguley, B. C. "Dual topoisomerase I/II inhibitors in cancer therapy". *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 339-353. (b) Minderman, H.; Wrzosek, C.; Cao, S-S.; Utsugi, T.; Kobunai, T.; Yamada, Y. and Rustum, Y. M. "Mechanism of action of the dual topoisomerase-I and -II inhibitor TAS-103 and activity against (multi)drug resistant cells". *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *45*, 78-84.

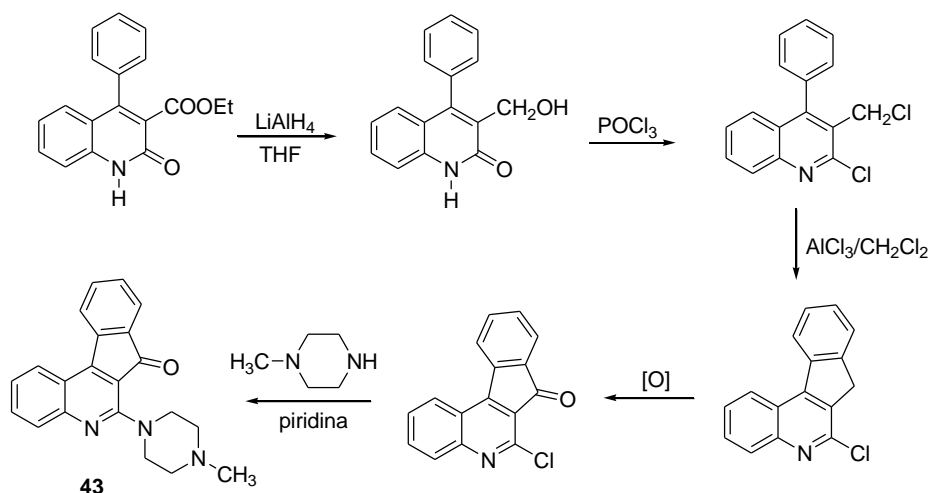
⁹¹ (a) Twelves, C. J.; Gardner, C.; Flavin, A.; Sludden, J.; Dennis, I.; de Bono, J.; Beale, P.; Vasey, P.; Hutchison, C.; Macham, M. A.; Rodríguez, A.; Judson, I. and Bleehen, N. M. "Phase I and pharmacokinetic study of DACA (XR5000): a novel inhibitor of topoisomerase I and II. CRC Phase I/II Committee". *Br. J. Cancer* **1999**, *80*, 1786-1791. (b) Shimizu, K.; Takada, M.; Asai, T.; Kuromi, K.; Baba, K. and Oku, N. "Cancer Chemotherapy by Liposomal 6-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-one Dihydrochloride (TAS-103), a Novel Anti-cancer Agent". *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1385-1387. (c) Fortune, J. M.; Velea, L.; Graves, D. E.; Utsugi, T.; Yamada, Y. and Osheroff. "DNA Topoisomerasas as Targets for the Anticancer Drug TAS-103: DNA Interactions and Topoisomerase Catalytic Inhibition". *Biochemistry* **1999**, *38*, 15580-15586.

⁹² (a) Ewesuedo, R. B.; Iyer, L.; Das, S.; Koenig, A.; Mani, S.; Vogelzang, N. J.; Schilsky, R. L.; Brenckman, W. and Ratain, M. J. "Phase I Clinical and Pharmacogenetic Study of Weekly TAS-103 in Patients With Advanced Cancer". *J. Clin. Oncology* **2001**, *19*, 2084-2090. (b) Ishida, K. and Asao, T. "Self-association and unique DNA binding properties of the anti-cancer agent TAS-103, a dual inhibitor of topoisomerases I and II". *Biochim. Biophys. Acta* **2002**, *1587*, 155-163. (c) Osman, S.; Luthra, S. K.; Brady, F.; Hume, S. P.; Brown, G.; Harte, R. J. A.; Matthews, J. C.; Denny, W. A.; Baguley, B. C.; Jones, T. and Price, P. M. "Studies on the Metabolism of the Novel Antitumor Agent [N-methyl-¹¹C]N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide in Rats and Humans prior to Phase I Clinical Trials". *Cancer Res.* **1997**, *57*, 2172-2180. (d) Dittrich, C.; Dieras, V.; Kerbrat, P.; Punt, C.; Sorio, R.; Copanigro, F.; Paoletti, X.; Balincourt, C.; Lacombe, D. and Fumoleau, P. "Phase II study of XR5000 (DACA), an inhibitor of topoisomerase I and II, administered as a 120-h infusion in patients with advanced ovarian cancer". *Invest. New Drugs* **2003**, *21*, 347-352.

2.1.2. Esfuerzos sintéticos hacia la síntesis de las indeno[2,1-*c*]quinolinas

Se han desarrollado varios métodos para la síntesis de las indeno[2,1-*c*]quinolinas, análogos del TAS-103.⁹³ Sin embargo, los procedimientos sintéticos disponibles para obtener los derivados de quinolina se basan en síntesis lineales de múltiples pasos que la mayoría de las veces son muy complejas y que demandan el uso de materias primas de difícil acceso. A manera de ejemplo, se presenta uno de los trabajos reportados por Anzini y colaboradores, quienes propusieron una ruta sintética lineal y de multipasos donde se llevó a cabo una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts catalizada por tricloruro de aluminio de un derivado quinolínico-3-alkilhalogenuro como paso clave que permitió la síntesis de indeno[2,1-*c*]quinolinas y además, la funcionalización de dichos derivados para obtener un primer prototipo análogo del agente antitumoral TAS-103. Este análogo estructural rígido **43** fue propuesto como un potencial agente antiinflamatorio que actúa sobre receptores de la 5-HT^{89a} (Esquema 23).

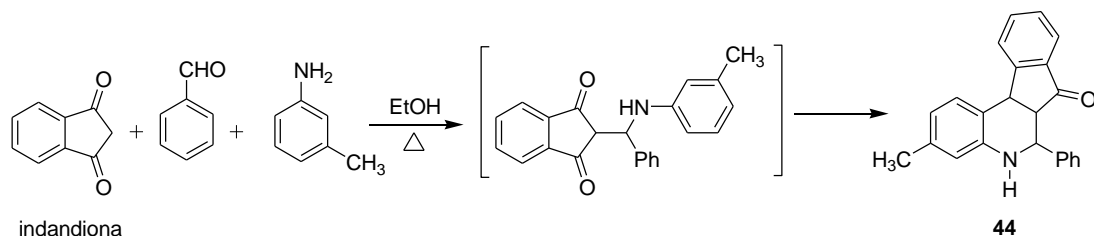
Esquema 23. Ruta sintética lineal y multipasos para la síntesis de indeno[2,1-*c*]quinolinas.



⁹³ (a) 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". *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 1809-1812.; (b) Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Canullo, L.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Bruni, G.; Romeo, M. R.; Giorgi, G. and Donati, A. "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". *J. Med. Chem.* **1999**, 42, 1556-1575.

Por otra parte, el auge de las reacciones multicomponentes, una importante subclase de reacciones *tándem*, las cuales constan de un proceso “one pot” y donde al menos tres componentes reaccionan para formar un solo producto, que finalmente contiene una porción de cada uno de los componentes de partida,⁹⁴ permitió el acceso a otros tipos de análogos estructurales del TAS-103. En este sentido, Afsah y colaboradores, llevaron a cabo una reacción de ciclación *in situ* “one pot” a partir de inden-1,3-diónas, benzaldehído y *m*-toluidina para la obtención de la respectiva oxo tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (**44**)⁹⁵ (esquema 24). Este análogo y sus derivados mostraron promisoria actividad sicofarmacológica y anticoagulante.

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



Luego de un breve análisis de la estructura molecular del agente TAS-103, no es difícil concluir que la reacción de imino DA (que en los últimos años ha sido un tema de continuo interés^{96,36,97}) entre *N*-aril iminas y alquenos ricos en electrones sería una poderosa

⁹⁴ Ugi, I. “Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions”. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187-191.

⁹⁵ Afsah, E. M.; Etman, H.; Hamama, W. and Sayed, A. “A Study on the Reaction of 1,3-indandione with Schiff Bases: synthesis of new 1,3-indandiones with expected psychopharmacological and anticoagulant activity”. *Boll. Chim. farm.* **1998**, *137*, 244-248.

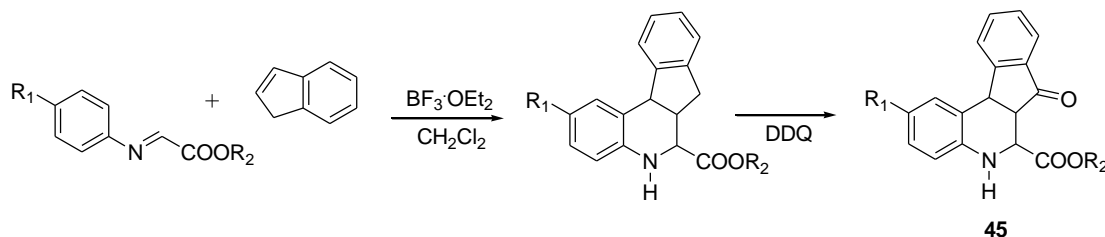
⁹⁶ (a) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P. and Zhu, J. “Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction”. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598-4599. (b) Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, P. C. and Menéndez, J. C. “The first aza Diels-Alder reaction involving an α,β -unsaturated hydrazone as the dienophile: stereoselective synthesis of C-4 functionalized 1,2,3,4-tetrahydroquinolines containing a quaternary stereocenter”. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351-1353. (c) Akiyama, T.; Morita, H. and Fuchibe, K. “A chiral BINOL-derived phosphoric acid diester catalyzed an inverse electron-demand aza Diels-Alder reaction of aldimine with enol ethers to give tetrahydroquinoline derivatives with excellent enantioselectivity”. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070-13071. (c) Legros, J.; Crousse, B.; Qurévitch, M. and Bonnet-Delpon, D. “Facile Synthesis of Tetrahydroquinolines and Julolidines through Multicomponent Reaction”. *Synlett* **2006**, 1899-1902.

⁹⁷ Para ver recientes revisiones para la reacción imino Diels-Alder: (a) Referencia 36 (Kouznetsov, V.V. “Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids”. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721- 2750. (b) Olsen, J.-C. and Oh, T. “Recent Advances in Imino Diels-Alder Reactions”. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138). (c) Glushkov, V. A. and Tolstikov, A. G. “Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction”. *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137-159.

herramienta de síntesis para la construcción de este tipo de derivados quinolínicos. Por ende, dada la importancia de este compuesto, se han llevado a cabo un importante número de investigaciones que conducen a la obtención de análogos estructurales de una forma sencilla y con buenos rendimientos.

De hecho, diferentes grupos han reportado la síntesis de algunos derivados de las (tetrahidro)indeno[2,1-*c*]quinolinas, a través de una reacción imino DA multicomponente entre las *N*-aril iminas e indeno. Prato y colaboradores⁹⁸ por ejemplo, sintetizaron algunos análogos de este importante sistema, mediante una reacción de cicloadición catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ entre el indeno e iminas preformadas derivadas de anilinas y etilgloxilato, seguida de una reacción de oxidación promovida por el agente oxidante diciano dicloro quinona (DDQ) para acceder de esta manera a las respectivos análogos **45** (Esquema 25).

Esquema 25. Síntesis de indeno[2,1-*c*]quinolinas mediante la reacción de aza DA.



La metodología imino DA también ha sido empleada para preparar algunas tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas a partir de iminas preformadas o generadas *in situ* a partir de anilinas y aldehídos aromáticos utilizando como catalizador diferentes ácidos de Lewis, tales como el tricloruro de bismuto (III),⁹⁹ y tricloruro indio (III),¹⁰⁰ entre otros catalizadores

⁹⁸ (a) Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini V. and Valle, G. "Diastereofacial selectivity in the cycloaddition of chiral glyoxylate imines to cyclopentadiene and indene: synthesis of optically active tetrahydroquinolines". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.* **1989**, 2245-2250. (b) Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M. and Lucchini, V. "Synthesis and cycloaddition reactions of ethyl glyoxylate imines. Synthesis of substituted furo[3,2-*c*]quinolines and 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolines". *J. Heterocyclic. Chem.* **1988**, 25, 1831-1835.

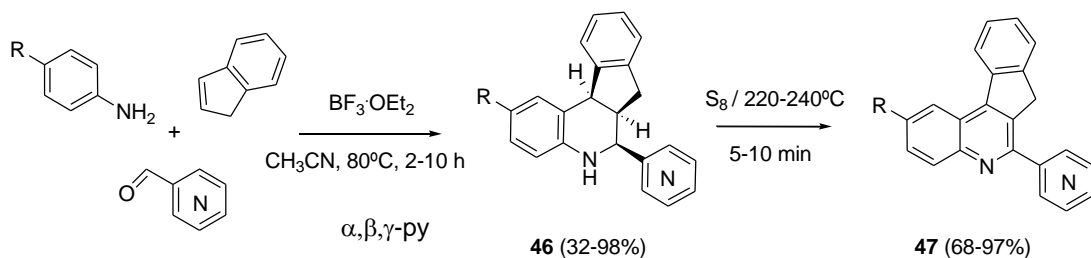
⁹⁹ Subba Reddy, B. V.; Srinivas, R.; Yadav; J. S. and Ramalingam, T. "Bismuth (III) chloride catalyzed aza-Diels-Alder reaction". *Synt. Commun.* **2001**, 31, 1075-1080.

¹⁰⁰ Babu, G. and Perumal, P. T. "Convenient synthesis of pyrano[3,2-*c*]quinolines and indeno[2,1-*c*]quinolines by imino Diels-Alder reactions". *Tetrahedron Lett.* **1998** 39, 3225-3228.

como es el caso del triflato de iterbio (III),¹⁰¹ y el perclorato de litio /dietiléter.¹⁰² Igualmente, este enfoque fue extendido por Kobayashi a la síntesis combinatoria usando como catalizador un triflato de escandio anclado a un polímero,¹⁰³ mientras que Kiselyov y colaboradores utilizaron las resinas de Wang como soporte sólido en la síntesis de otros análogos polifuncionalizados.¹⁰⁴ Sin embargo, todos estos trabajos sólo describen la síntesis de tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas y no se han explorado o estudiado las transformaciones químicas de dichos sistemas.

Por otra lado, algunos resultados preliminares en el LQOBio sobre este tema, mostraron una conversión fácil y rápida hacia el esqueleto (tetrahidro)indeno[2,1-*c*]quinolínico (Esquema 26). Incluso se encontró que algunas de las nuevas 7*H*-indeno[2,1-*c*](tetrahidro)quinolinas sustituidas **46** y **47** sintetizadas, presentaron considerable actividad antitumoral cuando se hicieron ensayos frente a tres diferentes líneas de células cancerígenas: MCF-7 (línea celular de seno), H-460 (línea celular no pequeña de cáncer de pulmón) y SF268 (glioblastoma).¹⁰⁵

Esquema 26. Obtención de indeno(tetrahidro)quinolinas vía reacción de Povarov.



¹⁰¹ Kobayashi, S.; Ishitani, H. and Nagayama, S. "Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives". *Synthesis* **1995**, 1195-1202.

¹⁰² Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivas, R.; Madhuri, C. and Ramalingam, T. "Lithium perchlorate/diethylether catalyzed aza-Diels-Alder reaction: an expeditious synthesis of pyrano, indenoquinolines and phenanthridines". *Synlett* **2001**, 240-242.

¹⁰³ Kobayashi, S. and Nagayama, S. "A New Methodology for Combinatorial Synthesis. Preparation of Diverse Quinoline Derivatives Using a Novel Polymer-Supported Scandium Catalyst". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8977-8978.

¹⁰⁴ (a) Kiselyov, A.; Smith, L. and Armstrong, R. "Solid support synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines via three-component condensation catalyzed by $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ". *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5089-5096. (b) Kiselyov, A.; Smith, L.; Virgilio, A. and Armstrong, R. "Immobilized aldehydes and olefins in the solid support synthesis of tetrahydroquinolines via a three component condensation". *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7987-7996.

¹⁰⁵ Kouznetsov, V.V.; Ochoa Puentes, C.; Zachinno, S.A.; Gupta, M.; Romero Bohórquez A. R.; Sortino, M.; Vásquez, Y.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. "A straightforward synthetic approach to antitumoral pyridinyl substituted 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinoline derivatives via three-component imino Diels-Alder reaction". *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 300-304.

Teniendo todo lo anterior en mente y basados en algunos estudios preliminares realizados en nuestro laboratorio, acerca de la reacción de condensación de tres componentes imino DA, enfocados en la síntesis rápida y efectiva de moléculas N-heterocíclicas pequeñas con promisoría actividad farmacológica. Se abordó entonces la obtención de algunos análogos simples del potente agente anti cancerígeno TAS-103 en una síntesis de dos pasos cuyos detalles se describen en este capítulo. Inicialmente, se llevó a cabo la síntesis de nuevos derivados 6- α -piridil-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos poli sustituidos, vía una reacción imino DA de tres componentes, consecuente con el principio de la química sostenible “economía atómica”. Luego, se realizó una reacción de oxidación a la mayoría de los derivados tetrahydroquinolínicos previamente obtenidos, mediada por azufre en polvo a altas temperaturas, para obtener de este modo las correspondientes indeno[2,1-*c*]quinolinas de interés. Ambos pasos de reacción se llevaron a cabo bajo condiciones convencionales (uso de precursores comerciales y disolventes comunes). Finalmente, se discuten algunos resultados preliminares de estudios antitumorales, los cuales mostraron que algunos compuestos presentan actividad biológica relevante.

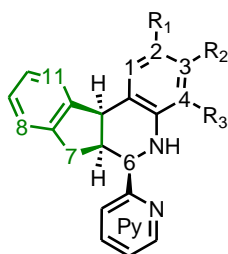
SECCIÓN EXPERIMENTAL

2.2.1. Consideraciones generales (igual que para el aparte 3.2.1)

2.2.2. Síntesis de nuevas α -piridil 7H-indeno[2,1-c]quinolina sustituidos, basado en la reacción imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

c) Obtención de las α -piridil-7H-5,6,6a,11b-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas

Figura 26. Estructuras de las α -piridil-7H-5,6,6a,11b-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 22-33, sintetizadas usando condiciones convencionales de reacción, a partir de anilinas, α -piridincarboxialdehído e indeno comercial.



Comp. THQ	R ₁	R ₂	R ₃
<u>22</u>	H	H	H
<u>23</u>	CH ₃	H	H
<u>24</u>	C ₂ H ₅	H	H
<u>25</u>	CH ₃ O	H	H
<u>26</u>	Cl	H	H
<u>27</u>	I	H	H
<u>28</u>	NO ₂	H	H
<u>29</u>	CH ₃ CO	H	H
<u>30</u>	NH ₂ CO	H	H
<u>31</u>	H	H	C ₂ H ₅
<u>32</u>	H	H	Br
<u>33</u>	CH ₃	H	CH ₃

Metodología general

Un reactor tipo Schlenk previamente secado, fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente después fue llenado con nitrógeno (N_2). Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron las soluciones de anilina (0.40 g, 4.30 mmol) y de α -piridincarboxialdehído (0.51 g, 4.72 mmol) en CH_3CN anhidro (15 mL), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente (t.a) por 30 min., transcurrido el tiempo fue adicionada la solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.61 g, 4.30 mmol). Otros 20 min. después, la solución de indeno comercial (0.60 g, 5.15 mmol) también en CH_3CN (10 mL) fue adicionada gota a gota a t.a.

La mezcla final de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por aproximadamente 5 horas, tiempo final de reacción, la cual se verificó por cromatografía en capa fina (TLC). Dicha mezcla fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) usando la mezcla de solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo para finalmente obtener puras las respectivas indenotetrahidroquinolinas 22-33

2.2.2.1. 6-(α -Piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (22). A partir de 0.40 g (4.30 mmol) de anilina, 0.51 g (4.72 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.60 g (5.15 mmol) de indeno; empleando 0.61 g (4.30 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.95 g (3.18 mmol) de la indenoTHQ 22; Sólido amarillo; P.f. 170-172 °C; Rto, 74 %; IR (KBr): 3399, 1590 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.39 (1H, dd, J = 15.1, 7.8 Hz, 7a-H), 2.95 (1H, m, 6a-H), 3.19 (1H, dd, J = 15.1, 10.5 Hz, 7b-H), 4.58 (1H, d, J = 7.8 Hz, 11b-H), 4.82 (1H, d, J = 3.2 Hz, 6-H), 6.61-7.44 (9H, m, desde 1-H a 4-H, H _{β Py}, desde 8-H a 11-H), 7.48 (1H, d, J = 7.8 Hz, H _{β Py}), 7.72 (1H, t, J = 7.8 Hz, H _{γ Py}), 8.62 (1H, d, J = 4.0 Hz, H _{α Py}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160.6, 148.9, 146.2, 142.6, 142.1, 136.5, 129.5, 127.8, 127.1, 126.8, 126.2, 124.9, 124.7, 123.9, 122.1, 120.5, 115.8, 57.9, 46.0, 46.1, 30.8. CG-EM (EI) (t_R = 40.31 min), m/z : 298 (62, M^+), 220 (39), 206 (100), 182 (91); *Anal. Calculado para* C₂₁H₁₈N₂ (298 g/mol): C, 84.53; H, 6.08; N, 9.39.

2.2.2.2. 2-Metil-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (23). A partir de 0.40 g (3.73 mmol) de *p*-metilanilina, 0.44 g (4.11 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.52 g (4.48 mmol) de indeno; empleando 0.53 g (3.73 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.55 g (1.75 mmol) de la indenoTHQ 23; Sólido amarillo; P.f. 140-142 °C; Rto, 47 %; IR (KBr): 3290, 1589 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.24 (3H, s, 2-CH₃), 2.36 (1H, dd, J = 15.0, 8.0 Hz, 7a-H), 3.20 (1H, dd, J = 15.2, 10.8 Hz, 7b-H), 3.47 (1H, m, 6a-H), 4.59 (1H, d, J = 8.0 Hz, 11b-H), 4.81 (1H, d, J = 3.2 Hz, 6-H), 6.62 (1H, d, J = 8.0 Hz, 4-H), 6.81 (1H, dd, J = 8.0, 2.0

Hz, 3-H), 7.05 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 8-H), 7.11 (1H, dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 9-H), 7.18 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, 10-H), 7.20 (1H, s, 1-H), 7.23 (1H, ddd, $J = 7.5, 5.0, 1.0$ Hz, $H_{\beta\text{Py}}$), 7.51 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, $H_{\beta\text{Py}}$), 7.57 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 11-H), 7.74 (1H, td, $J = 7.5, 2.0$ Hz, $H_{\gamma\text{Py}}$), 8.63 (1H, ddd, $J = 5.0, 1.0, 1.0$ Hz, $H_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 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. CG-EM (EI) ($t_{\text{R}} = 48.11$ min), m/z : 312 (83, M^+), 196 (100); *Anal. Calculado para* $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_2$ (312 g/mol): C, 84.58; H, 6.45; N, 8.97.

2.2.2.3. 2-Etil-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (24). A partir de 0.40 g (3.30 mmol) de *p*-etilnilina, 0.39 g (3.63 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.46 g (3.96 mmol) de indeno; empleando 0.47 g (3.30 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C , se obtuvieron 0.46 g (1.42 mmol) de la indenoTHQ **24**; Sólido amarillo; P.f. 151-152 $^\circ\text{C}$; Rto, 43 %; IR (KBr): 3281, 1589 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.22 (3H, t, $J = 8.0$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.38 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 7a-H), 2.56 (2H, q, $J = 7.0$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 3.22 (1H, dd, $J = 15.5, 11.0$ Hz, 7b-H), 3.48 (1H, m, 6a-H), 4.49 (1H, s, N-H), 4.62 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 11b-H), 4.83 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 6-H), 6.65 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 4-H), 6.87 (1H, dd, $J = 9.0, 1.0$ Hz, 3-H), 7.06 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 8-H), 7.12 (1H, dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 9-H), 7.19 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, 10-H), 7.24 (1H, s, 1-H), 7.24 (1H, t, $J = 6.0$ Hz, $H_{\beta\text{Py}}$), 7.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $H_{\beta\text{Py}}$), 7.58 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 11-H), 7.74 (1H, td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, $H_{\gamma\text{Py}}$), 8.65 (1H, d, $J = 6.0$ Hz, $H_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 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. CG-EM (EI) ($t_{\text{R}} = 41.30$ min), m/z : 326 (40, M^+), 234 (82), 210 (100); *Anal. Calculado para* $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2$ (326 g/mol): C, 84.63; H, 6.79; N, 8.58.

2.2.2.4. 2-Metoxi-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (25). A partir de 0.40 g (3.25 mmol) de *p*-metoxianilina, 0.38 g (3.57 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.45 g (3.90 mmol) de indeno; empleando 0.46 g (3.25 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C , se obtuvieron 0.86 g (2.63 mmol) de la indenoTHQ **25**; Sólido amarillo; P.f. 153-155 $^\circ\text{C}$; Rto, 81 %; IR (KBr): 3295, 1578 cm^{-1} ; ^1H

RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.35 (1H, dd, $J = 16.0, 8.0$ Hz, 7a-H), 3.19 (1H, dd, $J = 16.0, 11.0$ Hz, 7b-H), 3.43 (1H, m, 6a-H), 3.74 (3H, s, CH₃O), 4.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 11b-H), 4.77 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 6-H), 6.62 (1H, dd, $J = 8.5, 2.0$ Hz, 3-H), 6.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 4-H), 6.97 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 1-H), 7.05 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 8-H), 7.10 (1H, dt, $J = 7.0, 1.0$ Hz, 9-H), 7.16 (1H, t, $J = 7.0$ Hz, 10-H), 7.22 (1H, ddd, $J = 7.7, 5.0, 1.0$ Hz, H _{β} Py), 7.50 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H _{β} Py), 7.54 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 11-H), 7.72 (1H, td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H _{γ} Py), 8.62 (1H, d, $J = 5.0$, H _{α} Py). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 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. CG-EM (EI) ($t_R = 47.21$ min), m/z : 328 (100, M^+), 212 (57); *Anal. Calculado para* C₂₂H₂₀N₂O (328 g/mol): C, 80.46; H, 6.14; N, 8.53.

2.2.2.5. 2-Cloro-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (26). A partir de 0.40 g (3.14 mmol) de *p*-cloroanilina, 0.37 g (3.45 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.44 g (3.76 mmol) de indeno; empleando 0.45 g (3.14 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.48 g (2.26 mmol) de la indenoTHQ **26**; Sólido amarillo; P.f. 169-171 °C; Rto, 72 %; IR (KBr): 3371, 1588 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.18 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 7a-H), 2.93 (1H, dd, $J = 15.6, 10.7$ Hz, 7b-H), 3.35 (1H, m, 6a-H), 4.52 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 11b-H), 4.67 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, 6-H), 6.78 (1H, d, $J = 6.8$ Hz, 4-H), 6.92 (1H, dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz, 3-H), 7.03 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 8-H), 7.08 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 9-H), 7.14 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 10-H), 7.28 (1H, d, $J = 2.0$ Hz, 1-H), 7.33 (1H, dd, $J = 7.0, 4.0$ Hz, H _{β} Py), 7.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, H _{β} Py), 7.61 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 11-H), 7.72 (1H, td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, H _{γ} Py), 8.58 (1H, d, $J = 5.0$ Hz, H _{α} Py). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 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. CG-EM (EI) ($t_R = 49.78$ min), m/z : 332 (54, M^+), 93 (100); *Anal. Calculado para* C₂₁H₁₇ClN₂ (332 g/mol): C, 75.78; H, 5.15, Cl, 10.65; N, 8.42.

2.2.2.6. 6-(α -Piridil)-2-yodo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (27). A partir de 0.40 g (1.83 mmol) de *p*-yodoanilina, 0.22 g (2.01 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.25 g (2.19 mmol) de indeno; empleando 0.45 g (3.14 mmol)

BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.50 g (1.19 mmol) de la indenoTHQ **27**; Sólido amarillo; P.f. 170-175 °C; Rto, 65 %; IR (KBr): 3370, 1581 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.36 (1H, dd, *J* = 15.6, 7.7 Hz, 7a-H), 3.08 (1H, dd, *J* = 15.6, 10.8 Hz, 7b-H), 3.43 (1H, m, 6a-H), 4.53 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 11b-H), 4.77 (1H, br.s, N-H), 4.80 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, 6-H), 6.45 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 4-H), 7.03 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 8-H), 7.12 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 9-H), 7.17 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 10-H), 7.24 (2H, m, H_{βPy} y H_{β'Py}), 7.45 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 3-H), 7.49 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 11-H), 7.60 (1H, d, *J* = 0.9 Hz, 1-H), 7.73 (1H, td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H_{γPy}), 8.62 (1H, dt, *J* = 4.8, 0.6 Hz, H_{αPy}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 159.8, 149.0, 145.4, 144.2, 142.5, 137.8, 136.7, 136.0, 135.4, 127.1, 126.8, 126.6, 126.6, 124.8, 122.3, 120.5, 117.8, 79.6, 57.2, 45.8, 30.9. CG-EM: (ND); *Anal. Calculado para* C₂₁H₁₇IN₂ (424 g/mol): C, 59.45; H, 4.04; I, 29.91; N, 6.60.

2.2.2.7. 2-Nitro-6-(α-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (28). A partir de 0.40 g (2.90 mmol) de *p*-nitroanilina, 0.34 g (3.19 mmol) de α-piridincarboxialdehído y 0.40 g (3.48 mmol) de indeno; empleando 0.45 g (3.14 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.72 g (2.09 mmol) de la indenoTHQ **28**; Sólido amarillo; P.f. 208-210 °C; Rto, 72 %; IR (KBr): 3372, 1597 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.40 (1H, dd, *J* = 8.1, 15.6 Hz, 7a-H), 2.91 (1H, dd, *J* = 11.1, 15.6 Hz, 7b-H), 3.51 (1H, m, 6a-H), 4.59 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 11b-H), 4.94 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, 6-H), 6.05 (1H, s, N-H), 6.62 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 4-H), 7.04 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 8-H), 7.14 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 9-H), 7.22 (1H, t, *J* = 7.4 Hz, 10-H), 7.28 (1H, dd, *J* = 2.2, 7.2 Hz, H_{βPy}), 7.40 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, H_{β'Py}), 7.60 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 11-H), 7.76 (1H, td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, H_{γPy}), 7.86 (1H, dd, *J* = 2.4, 8.9 Hz, 3-H), 8.20 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 1-H), 8.63 (1H, d, *J* = 4.4 Hz, H_{αPy}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ(ppm): 157.9, 150.2, 148.9, 144.9, 142.0, 138.6, 136.9, 127.5, 126.9, 126.4, 124.9, 124.9, 123.7, 122.6, 122.2, 120.6, 114.2, 55.6, 45.4, 45.4, 31.0. CG-EM (EI) (t_R = 45.74 min), *m/z*: 343 (100, M⁺), 265 (45), 251 (80); *Anal. Calculado para* C₂₁H₁₇N₃O₂ (343 g/mol): C, 73.45; H, 4.99; N, 12.24.

2.2.2.8. 2-Acetil-6-(α-piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (29). A partir de 0.40 g (2.96 mmol) de *p*-aminoacetofenona, 0.35 g (3.26 mmol) de α-

piridincarboxialdehído y 0.41 g (3.55 mmol) de indeno; empleando 0.42 g (2.96 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C , se obtuvieron 0.80 g (2.37 mmol) de la indenoTHQ **29**; Sólido amarillo; P.f. $240\text{-}242^\circ\text{C}$; Rto, 80 %; IR (KBr): $3391, 1594\text{ cm}^{-1}$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.40 (1H, dd, $J = 7.7, 15.6$ Hz, 7a-H), 2.47 (3H, s, - CH_3), 3.01 (1H, dd, $J = 10.8, 15.6$ Hz, 7b-H), 3.51 (1H, m, 6a-H), 4.61 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 11b-H), 4.91 (1H, d, $J = 3.2$ Hz, 6-H), 5.50 (1H, s, N-H), 6.66 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 7.02 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 8-H), 7.11 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 9-H), 7.19 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 10-H), 7.28 (1H, d, 11-H), 7.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$), 7.76 (1H, td, $J = 1.7, 7.7$ Hz, $\text{H}_{\gamma\text{Py}}$), 7.60 (1H, d, $J = 7.4$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$), 7.61 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 3-H), 7.99 (1H, s, 1-H), 8.63 (1H, d, $J = 4.6$ Hz, $\text{H}_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 193.3, 159.0, 148.9, 148.8, 145.7, 142.2, 136.8, 130.8, 128.2, 127.8, 127.1, 126.7, 124.9, 124.8, 122.5, 122.4, 120.6, 114.5, 56.4, 45.7, 45.7, 31.9, 26.0. CG-EM: (ND); *Anal. Calculado para* $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$ (340 g/mol): C, 81.15; H, 5.92; N, 8.23.

2.2.2.9. 6-(α -Piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina-2-carboxamida (30). A partir de 0.40 g (2.94 mmol) de *p*-aminobenzamida, 0.35 g (3.23 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.41 g (3.53 mmol) de indeno; empleando 0.42 g (2.94 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C , se obtuvieron 0.48 g (1.41 mmol) de la indenoTHQ **30**; Sólido blanco; P.f. $269\text{-}272^\circ\text{C}$; Rto, 48 %; IR (KBr): $3401, 1598\text{ cm}^{-1}$; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.20 (1H, dd, $J = 7.8, 15.7$ Hz, 7a-H), 2.93 (1H, dd, $J = 11.0, 15.5$ Hz, 7b-H), 3.37 (1H, m, 6a-H), 4.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 11b-H), 4.76 (1H, d, $J = 3.1$ Hz, 6-H), 6.51 (1H, s, N-H), 6.77 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 6.94 (1H, s, O=C-N-Ha), 7.02 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 8-H), 7.08 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 9-H), 7.14 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 10-H), 7.33 (1H, d, $J = 6.9$ Hz, 11-H), 7.48 (1H, dd, $J = 1.5, 8.4$ Hz, 3-H), 7.58 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$), 7.63 (1H, s, O=C-N-Hb), 7.68 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$), 7.85 (1H, td, $J = 1.7, 7.7$ Hz, $\text{H}_{\gamma\text{Py}}$), 7.85 (1H, s, 1-H), 8.59 (1H, d, $J = 4.0$ Hz, $\text{H}_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 167.7, 160.2, 148.6, 148.1, 146.2, 141.9, 136.5, 129.1, 126.6, 126.2, 126.1, 124.9, 124.4, 122.6, 122.2, 121.8, 120.7, 114.4, 56.9, 45.1, 44.9, 30.8. CG-EM: (ND); *Anal. Calculado para* $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$ (341 g/mol): C, 77.40; H, 5.61; N, 12.31.

2.2.2.10. 4-Etil-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (31). A partir de 0.40 g (3.30 mmol) de *o*-etilanilina, 0.39 g (3.63 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.46 g (3.96 mmol) de indeno; empleando 0.47 g (3.30 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.48 g (1.49 mmol) de la indenoTHQ **31**; Sólido blanco; P.f. 105-107 °C; Rto, 45 %; IR (KBr): 3393, 1591 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.30 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, -CH₃), 2.40 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 7a-H), 2.60 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, -CH₂-), 3.17 (1H, dd, $J = 15.5, 11.0$ Hz, 7b-H), 3.50 (1H, m, 6a-H), 4.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 11b-H), 4.78 (1H, s, N-H), 4.85 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 6-H), 6.72 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 2-H), 6.94 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 3-H), 7.03 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 1-H), 7.09 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 9-H), 7.15 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 10-H), 7.26 (1H, t, $J = 6.4$ Hz, H _{β} Py), 7.30 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 8-H), 7.53 (2H, t, $J = 7.3, 5.8$ Hz, 11-H y H _{β} Py), 7.76 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H _{γ} Py), 8.66 (1H, d, $J = 4.1$ Hz, H _{α} Py). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160.8, 149.1, 146.6, 142.8, 142.1, 136.6, 128.3, 127.1, 126.8, 126.3, 125.6, 125.0, 124.7, 123.6, 122.1, 120.5, 118.1, 57.6, 46.5, 45.9, 31.1, 23.9, 12.9. CG-EM (EI) (t_R = 42.67 min), *m/z*: 326 (30, M⁺), 234 (54), 217 (32), 210 (100), 93 (55); Anal. Calculado para C₂₃H₂₂N₂ (326 g/mol): C, 84.63; H, 6.79; N, 8.58.

2.2.2.11. 4-Bromo-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (32). A partir de 0.40 g (2.33 mmol) de *o*-bromoanilina, 0.27 g (2.56 mmol) de α -piridincarboxialdehído y 0.32 g (2.79 mmol) de indeno; empleando 0.33 g (2.33 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.60 g (1.58 mmol) de la indenoTHQ **32**; Sólido blanco; P.f. 148-150 °C; Rto, 68 %; IR (KBr): 3391, 1591 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.38 (1H, dd, $J = 15.6, 7.8$ Hz, 7a-H), 3.12 (1H, dd, $J = 15.5, 10.7$ Hz, 7b-H), 3.50 (1H, m, 6a-H), 4.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 11b-H), 4.87 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 6-H), 5.33 (1H, s, N-H), 6.59 (1H, t, $J = 7.8$ Hz, 2-H), 7.04 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 8-H), 7.11 (1H, td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 9-H), 7.16 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 10-H), 7.26 (2H, m, 1-H y H _{β} Py), 7.33 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 3-H), 7.54 (2H, t, $J = 8.3$ Hz, 11-H y H _{β} Py), 7.76 (1H, td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, H _{γ} Py), 8.65 (1H, dq, $J = 4.8, 0.8$ Hz, H _{α} Py). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 160.0, 149.2, 145.8, 142.6, 141.9, 136.7, 130.1, 128.5, 127.1, 126.4, 125.6, 124.9, 124.8, 122.3, 120.3, 118.8, 110.0, 57.7, 46.4, 46.0, 31.1. CG-EM (EI) (t_R = 49.36 min), *m/z*: 376

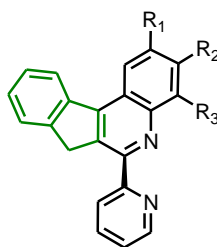
(20, M^+), 297 (33), 218 (89), 204 (74), 93 (100), 80 (65); *Anal. Calculado para* $C_{21}H_{17}BrN_2$ (376 g/mol): C, 66.85; H, 4.54; Br, 21.18; N, 7.43.

2.2.2.12. 2,4-Dimetil-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (**33**).

A partir de 0.40 g (3.30 mmol) de 2,4-dimetilanilina, 0.39 g (3.63 mmol) de α -piridin-carboxialdehído y 0.46 g (3.96 mmol) de indeno; empleando 0.47 g (3.30 mmol) $BF_3 \cdot OEt_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.52 g (1.58 mmol) de la indenoTHQ **33**; Sólido blanco; P.f. 153-155 °C; Rto, 48 %; IR (KBr): 3361, 1586 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 2.22 (3H, s, 2- CH_3), 2.23 (3H, s, 4- CH_3), 2.38 (1H, dd, $J = 15.5, 7.8$ Hz, 7a-H), 3.19 (1H, dd, $J = 15.4, 10.8$ Hz, 7b-H), 3.47 (1H, m, 6a-H), 4.47 (1H, s, N-H), 4.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 11b-H), 4.83 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 6-H), 6.76 (1H, s, 3-H), 7.04 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 8-H), 7.10 (1H, s, 1-H), 7.11 (1H, td, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 9-H), 7.17 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 10-H), 7.25 (1H, t, $J = 6.5$ Hz, $H_{\beta Py}$), 7.56 (2H, br.d, $J = 7.7$ Hz, 11-H y $H_{\beta' Py}$), 7.76 (1H, td, $J = 7.6, 1.7$ Hz, $H_{\gamma Py}$), 8.65 (1H, dd, $J = 4.8, 0.7$ Hz, $H_{\alpha Py}$). ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 161.0, 149.1, 146.5, 142.8, 140.2, 136.5, 128.8, 127.4, 127.0, 126.8, 126.2, 125.0, 124.7, 123.5, 122.7, 122.1, 120.5, 57.9, 46.4, 46.1, 31.0, 20.6, 17.3. CG-EM (EI) ($t_R = 42.41$ min), m/z : 326 (32, M^+), 234 (57), 210 (100), 93 (46); *Anal. Calculado para* $C_{23}H_{22}N_2$ (326 g/mol): C, 84.63; H, 6.79; N, 8.58.

d) Preparación de las nuevas α -piridil-7H-indeno[2,1-c]quinolinas

Figura 27. Estructuras de las α -piridil-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **34-43**, sintetizadas a partir de las respectivas tetrahydroquinolinas **22-27** y **30-33** usando la reacción de aromatización con azufre (S_8) y elevadas temperaturas.



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
34	H	H	H
35	CH ₃	H	H
36	C ₂ H ₅	H	H
37	CH ₃ O	H	H
38	Cl	H	H
39	I	H	H
40	NH ₂ CO	H	H
41	H	H	C ₂ H ₅
42	H	H	Br
43	CH ₃	H	CH ₃

Metodología general

En un balón de 25 mL se colocó una mezcla de tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **22-27** y **30-33** (0.5 mmol) y azufre elemental (1.5 mmol). Luego de homogenizada la mezcla, se calentó en un baño de arena por tiempos entre 7-10 min., a una temperatura que osciló entre los 220–240 °C. Después de completa de la reacción (seguida por la evolución del H₂S (g) liberado), la masa de reacción se llevó a temperatura ambiente y el crudo de reacción fue directamente purificado en cromatografía en columna (sílica gel, éter de petróleo: acetato de etilo) para obtener pura la respectiva indenoquinolina **34-43**.

2.2.2.13. 6-(α -Piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (34). A partir de 1.00 g (3.36 mmol) de tetrahydroquinolina **22**, 0.32 g (10.07 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 8 min., se obtuvieron 0.67 g (2.28 mmol) de la respectiva quinolina **34**; Sólido amarillo; P.f. 175-177 °C; Rto, 68 %; IR (KBr): 3058, 1586 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.58 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.20-7.80 (6H, m, 10-H, 9-H, 4-H, 2-H, 1-H, H _{β} Py), 7.88 (1H, t, J = 7.3 Hz, H _{γ} Py), 8.30 (1H, d, J = 7.3 Hz, 8-H), 8.49 (1H, d, J = 8.7 Hz, 3-H), 8.56 (1H, d, J = 8.0 Hz, H _{β'} Py), 8.73 (1H, d, J = 8.5 Hz, 11-H), 8.79 (1H, d, J = 3.5 Hz, H _{α} Py). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.2, 152.8, 148.5, 147.7, 146.3, 146.1, 140.2, 136.6, 135.3, 130.7, 128.5, 128.1, 126.9, 126.9, 125.1, 124.5, 124.1, 123.5, 123.4, 123.4, 39.0. CG-EM (EI), m/z : 294 (100, M⁺). Anal. Calculado para C₂₁H₁₄N₂ (294 g/mol): C, 85.69; H, 4.79; N, 9.52.

2.2.2.14. 2-Metil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (35). A partir de 1.00 g (3.21 mmol) de tetrahydroquinolina **23**, 0.31 g (9.62 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 8 min., se obtuvieron 0.67 g (2.28 mmol) de la respectiva quinolina **35**; Sólido amarillo; P.f. 189-191 °C; Rto, 86 %; IR (KBr): 3045, 1587 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.66 (3H, s, 2-CH₃), 4.56 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.35 (1H, ddd, J = 7.5, 5.0, 1.5 Hz, H _{β} Py), 7.46 (1H, td, J = 7.5, 1.0 Hz, 9-H), 7.52 (1H, t, J = 7.5 Hz, 10-H), 7.58 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz, 4-H), 7.71 (1H, d, J = 8.0 Hz, 8-H), 7.89 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz, H _{γ} Py), 8.18 (1H, d, J = 9.0 Hz, 3-H), 8.45 (1H, d, J = 7.5 Hz, H _{β'} Py), 8.48 (1H, s, 1-H), 8.54 (1H, d, J =

7.5 Hz, 11-H), 8.79 (1H, dt, $J = 4.0, 1.0$ Hz, $H_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158.4, 152.0, 148.5, 146.3, 146.3, 145.2, 140.4, 136.9, 136.6, 135.3, 130.7, 130.4, 127.9, 126.8, 125.1, 124.6, 124.1, 123.4, 123.2, 122.5, 39.0, 22.2. CG-EM (EI), m/z : 308 (100, M^+). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (308 g/mol): C, 85.69; H, 5.23; N, 9.08.

2.2.2.15. 2-Etil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (36). A partir de 1.00 g (3.07 mmol) de tetrahydroquinolina **24**, 0.29 g (9.20 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 8 min., se obtuvieron 0.86 g (2.67 mmol) de la respectiva quinolina **36**; Sólido amarillo; P.f. 132-133 °C; Rto, 87 %; IR (KBr): 3045, 1586 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.45 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.98 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, $-\text{CH}_2-$), 4.60 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.36 (1H, dd, $J = 7.0, 5.1$ Hz, $H_{\beta\text{Py}}$), 7.48 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 9-H), 7.54 (1H, t, $J = 7.5$ Hz, 10-H), 7.64 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 7.74 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 8-H), 7.88 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, $H_{\gamma\text{Py}}$), 8.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 8.48 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, $H_{\beta'\text{Py}}$), 8.53 (1H, s, 1-H), 8.55 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 11-H), 8.79 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, $H_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158.4, 152.1, 148.5, 146.6, 146.4, 145.5, 145.2, 140.5, 136.6, 135.3, 130.6, 129.6, 128.0, 126.8, 125.1, 124.7, 124.1, 123.4, 123.2, 121.2, 39.0, 29.4, 15.6. CG-EM (EI), m/z : 322 (100, M^+). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (322 g/mol): C, 85.68; H, 5.63; N, 8.69.

2.2.2.16. 2-Metoxi-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (37). A partir de 1.00 g (3.05 mmol) de tetrahydroquinolina **25**, 0.29 g (9.15 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 8 min., se obtuvieron 0.75 g (2.32 mmol) de la respectiva quinolina **37**; Sólido amarillo; P.f. 167-169 °C; Rto, 76 %; IR (KBr): 3095, 1622 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4.08 (3H, s, OCH_3), 4.61 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.48-7.66 (2H, m, $H_{\beta\text{Py}}$, 8-H), 7.74-7.84 (2H, m, 9-H y 10-H), 7.96 (1H, td, $J = 8.0, 2.0$ Hz, $H_{\gamma\text{Py}}$), 8.01 (1H, d, $J = 3.0$ Hz, 1-H), 8.05 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 4-H), 8.16 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 3-H), 8.54 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, $H_{\beta'\text{Py}}$), 8.57 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 11-H), 8.82 (1H, dq, $J = 5.0, 1.0$ Hz, $H_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158.3, 152.3, 148.6, 145.5, 144.0, 143.0, 139.3, 136.9, 136.1, 135.2, 131.9, 128.1, 127.2, 125.2, 124.7, 124.0, 123.6, 122.7, 121.2, 101.8, 55.7, 38.0. CG-EM (EI), m/z : 324 (100, M^+). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{22}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ (324 g/mol): C, 81.46; H, 4.97; N, 8.64.

2.2.2.17. 2-Cloro-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (38). A partir de 1.00 g (3.01 mmol) de tetrahydroquinolina **26**, 0.29 g (9.04 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 7 min., se obtuvieron 0.86 g (2.62 mmol) de la respectiva quinolina **38**; Sólido amarillo; P.f. 238-239 °C; Rto, 87 %; IR (KBr): 3046, 1586 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4.60 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.55 (3H, m, 4-H, 9-H y 10-H), 7.85 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$), 7.89 (1H, dd, $J = 9.5, 2.5$ Hz, 3-H), 8.07 (1H, td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, $\text{H}_{\gamma\text{Py}}$), 8.27 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 4-H), 8.59 (1H, d, $J = 7.5$ Hz, 11-H), 8.63 (1H, d, $J = 6.5$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$), 8.85 (1H, s, 1-H), 8.85 (1H, dd, $J = 6.5, 2.5$ Hz, $\text{H}_{\alpha\text{Py}}$). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 157.0, 152.5, 148.8, 145.8, 145.6, 144.8, 138.7, 138.6, 137.2, 135.9, 132.4, 132.3, 129.8, 128.8, 127.5, 125.4, 124.3, 124.2, 123.2, 122.5, 39.0. CG-EM (EI), m/z : 328 (100, M^+). *Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (328 g/mol):* C, 76.71; H, 3.99; Cl, 10.78; N, 8.52.

2.2.2.18. 6-(α -Piridil)-2-yodo-7H-indeno[2,1-c]quinolina (39). A partir de 1.00 g (2.36 mmol) de tetrahydroquinolina **27**, 0.23 g (7.08 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 7 min., se obtuvieron 0.72 g (1.72 mmol) de la respectiva quinolina **39**; Sólido amarillo; P.f. 206-209 °C; Rto, 73 %; IR (KBr): 3039, 1586 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4.61 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.38 (1H, dd, $J = 7.0, 6.9$ Hz, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$), 7.50 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 9-H), 7.55 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 10-H), 7.73 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, 11-H), 7.90 (1H, td, $J = 7.8, 1.7$ Hz, $\text{H}_{\gamma\text{Py}}$), 7.24 (2H, br.s, 8-H y $\text{H}_{\beta'\text{Py}}$), 8.37 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 4-H), 8.56 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 3-H), 8.79 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, $\text{H}_{\alpha\text{Py}}$), 9.11 (1H, br.s, 1-H). ^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 158.0, 153.3, 148.6, 146.6, 146.3, 144.9, 139.7, 137.2, 136.6, 136.1, 132.6, 132.3, 128.4, 127.1, 126.2, 125.2, 123.9, 123.6, 123.5, 93.0, 39.2. CG-EM (EI), m/z : 420 (100, M^+). *Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (420 g/mol):* C, 60.02; H, 3.12; I, 30.20; N, 6.67.

2.2.2.19. 6-(α -Piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina-2-carboxamida (40). A partir de 1.00 g (2.93 mmol) de tetrahydroquinolina **28**, 0.28 g (8.80 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 10 min., se obtuvieron 0.64 g (1.91 mmol) de la respectiva quinolina **40**; Sólido blanco; P.f. 281-284 °C; Rto, 65 %; IR (KBr): 3342, 3124, 1675, 1615 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 4.57 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 6.46 (1H, s, O=C-N-Ha), 6.77 (1H, dd, J

= 6.6 Hz, H_{βPy}), 7.46 (2H, m, 9-H y 10-H), 7.68 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, 11-H), 7.85 (1H, td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, H_{γPy}), 7.90 (1H, br.s, O=C-N-Hb), 8.15 (1H, dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 3-H), 8.23 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 4-H), 8.51 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, H_{β'Py}), 8.61 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 8-H), 8.73 (1H, d, $J = 3.9$ Hz, H_{αPy}), 9.29 (1H, s, 1-H). CG-EM (EI), m/z : 337 (100, M^+). *Anal. Calculado para* C₂₂H₁₅N₃O (337 g/mol): C, 78.32; H, 4.48; N, 12.46.

2.2.2.20. 4-Etil-6-(α -Piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (41). A partir de 1.00 g (3.07 mmol) de tetrahydroquinolina 31, 0.29 g (9.20 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 8 min., se obtuvieron 0.84 g (2.61 mmol) de la respectiva quinolina 41; Sólido blanco; P.f. 149-152 °C; Rto, 85 %; IR (KBr): 3054, 1589 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.51 (3H, t, $J = 7.5$ Hz, -CH₃), 3.48 (2H, q, $J = 7.5$ Hz, -CH₂-), 4.64 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.34 (1H, dq, $J = 7.4, 4.8, 1.1$ Hz, H_{βPy}), 7.47 (1H, td, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 9-H), 7.48 (1H, dt, $J = 7.4, 1.4$ Hz, 10-H), 7.59 (2H, m, $J = 7.5, 7.0$ Hz, 2-H y 11-H), 7.73 (1H, d, $J = 7.0$ Hz, 8-H), 7.88 (1H, td, $J = 7.6, 1.8$ Hz, H_{γPy}), 8.44 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, H_{β'Py}), 8.59 (1H, dd, $J = 7.3, 2.3$ Hz, 3-H), 8.72 (1H, d, $J = 7.3$ Hz, 1-H), 8.78 (1H, dd, $J = 3.9, 0.8$ Hz, H_{αPy}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.9, 150.7, 148.3, 146.4, 146.2, 146.0, 144.2, 140.6, 136.3, 134.9, 127.8, 126.9, 126.8, 126.7, 125.0, 124.7, 124.1, 123.3, 123.1, 121.3, 39.4, 25.6, 15.4. CG-EM (EI), m/z : 322 (100, M^+). *Anal. Calculado para* C₂₃H₁₈N₂ (322 g/mol): C, 85.68; H, 5.63; N, 8.69.

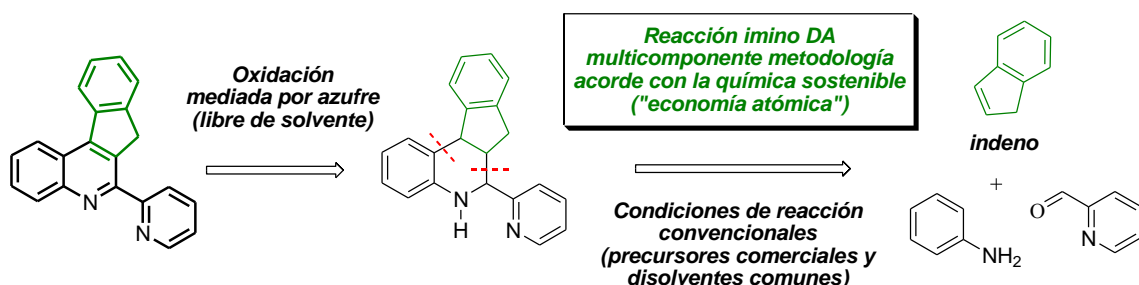
2.2.2.21. 4-Bromo-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (42). A partir de 1.00 g (2.65 mmol) de tetrahydroquinolina 32, 0.25 g (7.96 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 7 min., se obtuvieron 0.79 g (2.12 mmol) de la respectiva quinolina 42; Sólido blanco; P.f. 234-236 °C; Rto, 80 %; IR (KBr): 3054, 1589 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.69 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.38 (2H, m, 9-H y 10-H), 7.26 (3H, m, 2-H, H_{βPy} y 11-H), 7.92 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H_{γPy}), 8.09 (1H, dd, $J = 7.4, 1.0$ Hz, 8-H), 8.71 (1H, dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, H_{β'Py}), 8.71 (1H, dd, $J = 7.7, 1.0$ Hz, 3-H), 8.79 (1H, dq, $J = 4.7, 0.8$ Hz, H_{αPy}), 8.87 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 1-H). CG-EM (EI), m/z : 373 (100, M^+). *Anal. Calculado para* C₂₁H₁₃BrN₂ (373 g/mol): C, 67.58; H, 3.51; Br, 21.41; N, 7.51.

2.2.2.22. 2,4-Dimetil-6-(α -piridil)-7H-indeno[2,1-c]quinolina (43). A partir de 1.00 g (2.65 mmol) de tetrahydroquinolina **33**, 0.25 g (7.96 mmol) de azufre, a una temperatura de 250°C por 8 min., se obtuvieron 0.79 g (2.12 mmol) de la respectiva quinolina **43**; Sólido blanco; P.f. 190-192 °C; Rto, 71 %; IR (KBr): 3039, 1583 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.58 (3H, s, 2-CH₃), 2.86 (3H, s, 4-CH₃), 4.53 (2H, s, 7a-H y 7b-H), 7.33 (1H, ddd, $J = 7.4, 4.8, 1.1$ Hz, H _{β Py}), 7.40 (1H, br.s, 3-H), 7.43 (1H, td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 9-H), 7.49 (1H, br.t, $J = 7.4$ Hz, 10-H), 7.68 (1H, d, $J = 7.1$ Hz, 8-H), 7.86 (1H, td, $J = 7.8, 1.8$ Hz, H _{γ Py}), 8.26 (1H, s, 1-H), 7.38 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, H _{β' Py}), 8.64 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 11-H), 8.75 (1H, dd, $J = 4.7, 0.8$ Hz, H _{α Py}). ¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 158.1, 149.3, 147.8, 145.7, 144.7, 144.6, 140.0, 137.4, 136.0, 135.9, 134.4, 130.4, 127.2, 126.2, 124.5, 124.0, 123.6, 122.7, 122.7, 119.8, 39.6, 21.7, 18.3. CG-EM (EI), m/z : 322 (100, M⁺). *Anal. Calculado para C₂₃H₁₈N₂ (322 g/mol): C, 85.68; H, 5.63; N, 8.69.*

2.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el marco teórico se mencionó que los derivados de las indeno[2,1-*c*]quinolinas se encuentran dentro del grupo de las quinolinas de mayor relevancia y su ejemplos más representativo es el potente agente antitumoral TAS-103. Para acceder a los compuestos quinolínicos se han propuesto y desarrollado un variado número de métodos sintéticos, incluidas las metodologías multicomponentes. Sin embargo, pocos trabajos han sido publicados donde se describa la síntesis de derivados tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos vía reacción de imino DA de tres componentes, y por otra parte, sus transformaciones químicas han sido pobremente estudiadas. El presente capítulo del trabajo de investigación muestra la preparación de nuevas 6- α -piridil (tetrahidro)indeno[2,1-*c*]quinolinas sustituidas, la cual se llevó a cabo, teniendo en mente la ruta sintética diseñada de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético (Esquema 27).

Esquema 27. Análisis retrosintético para acceder a las nuevas tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas.



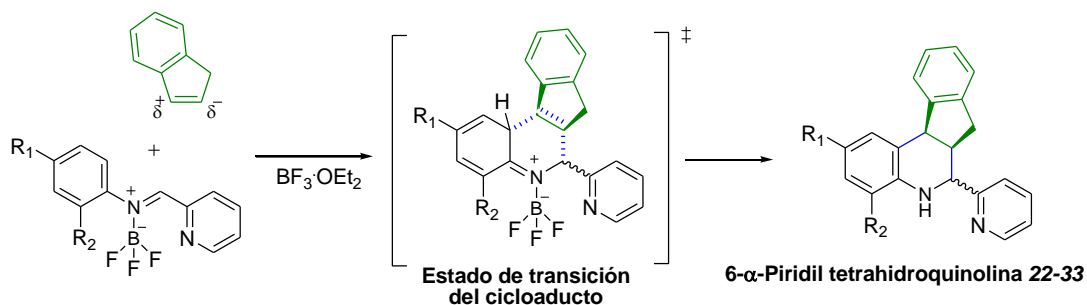
2.3.1. Síntesis de las α -piridil tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina sustituidas 22-33 vía reacción imino DA de tres componentes

De acuerdo con el esquema retrosintético propuesto anteriormente, los respectivos derivados 6- α -piridil-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos 22-33, pueden ser obtenidos a partir de iminas previamente sintetizadas o a partir de anilinas polisustituidas, α -piridincarboxialdehído e indeno (el cual puede considerarse como un dienófilo tan reactivo

como los fenilpropenos *trans*-anetol e isoeugenol, descritos en el capítulo anterior) a través un proceso “one-pot” de tres componentes vía reacción de imino DA, una estrategia sintética que resulta de forma obvia asociada al principio de la química sostenible de “economía atómica”. 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 y 2) este proceso altamente eficiente permite ahorrar tanto en el tiempo, como en los costos.

Al igual que para la reacción de imino DA descrita en el capítulo anterior, donde participan como dienófilos algunos fenilpropenos, cuando se utilizó el indeno como dienófilo fueron obtenidos los respectivos derivados 6- α -piridil tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos con una elevada regio- y diastereoselectividad. Estos resultados ratifican de algún modo que para este caso en particular, la reacción de imino DA continua mostrando un mecanismo de reacción concertado (Esquema 28).

Esquema 28. Posible mecanismo de la síntesis de tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas 22-33.

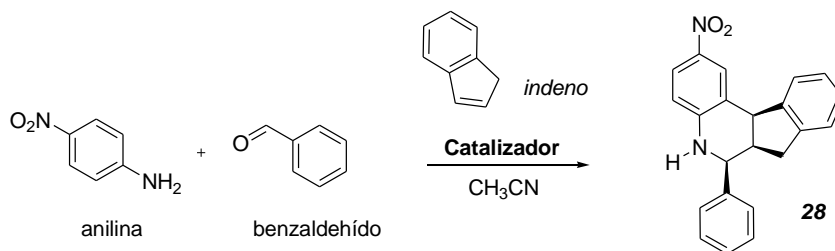


2.3.1.1. Influencia del catalizador ácido en la obtención de las 6- α -piridil-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas vía reacción de imino DA

El primer estudio que se llevó a cabo en esta etapa de la investigación consistió en indagar las mejores condiciones de reacción para la preparación de los nuevos derivados 6- α -piridil-5,6,6a,11b-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolínicos 22-33. La reacción de cicloadición entre *p*-nitroanilina, α -piridincarboxialdehído e indeno, no mostró ninguna conversión significativa

hacia la formación del producto deseado a temperatura ambiente, cuando se usó cualquiera de los catalizadores ácidos ensayados. Sin embargo, luego de varios experimentos se encontró que esta reacción de condensación ocurre con buenos rendimientos a altas temperaturas (alrededor de los 70°C) en CH₃CN como disolvente (Esquema 29).

Esquema 29. Síntesis de la tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **28** vía reacción imino DA.



Teniendo en cuenta las anteriores experiencias, relacionadas con la catálisis de la reacción de imino DA, para este caso en particular se llevó a cabo el estudio del efecto catalítico con un conjunto de catalizadores previamente seleccionados (Tabla 14).

Tabla 14. Efecto del catalizador en la síntesis de la tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **28**.

Catalizador (cant.)	Temp. (°C) ^a	Rend. (%) ^b
BiCl ₃ (100 mol%)	70	51
BF₃·OEt₂ (100 mol%)	70	72
<i>p</i> -TsOH (100 mol%)	70	37
TFA (100 mol%)	70	17

^a Aumento de la temperatura desde 0 hasta 70 °C; ^b Rendimiento después de separado por CC

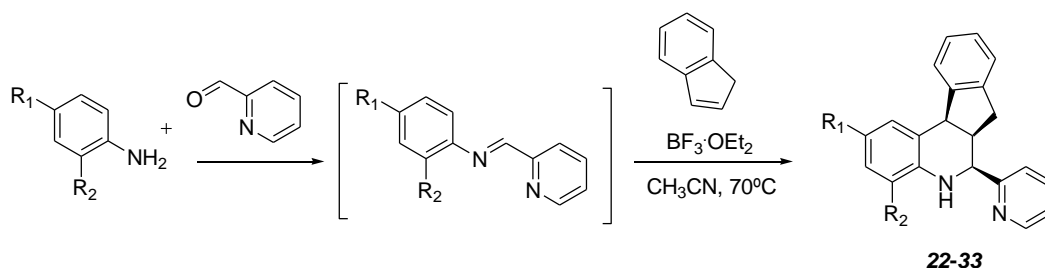
Dos ácidos de Lewis (BiCl₃ y BF₃·OEt₂) y dos ácidos de Brønsted (ácido *p*-toluensulfónico y el ácido trifluoroacético) fueron probados en esta reacción de cicloadición. Los mejores resultados fueron obtenidos cuando se utilizó un equivalente de BF₃·OEt₂ (rendimiento del 72 % y una muy alta regio- y diastereoselectividad), un ácido de Lewis de moderado costo comparado con otros catalizadores ácidos, seguido muy cerca por el BiCl₃ (rendimiento alrededor del 51 %) considerado un catalizador ambientalmente amigable, en comparación

con otras sales de metales de transición. En contraste, el ácido trifluoroacético no mostró un efecto catalítico satisfactorio sobre la reacción de condensación de tres componentes, lo que indudablemente se ve reflejado en los pobres rendimientos de reacción.

2.3.1.2. Síntesis de las 6- α -piridil-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 22-33 mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, usando precursores comerciales y condiciones convencionales de reacción

Luego de haber establecido las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de imino DA de tres componentes, se prepararon las respectivas 6- α -piridil-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas sustituidas 22-33, realizando la reacción de condensación entre anilinas polisustituidas, α -piridincarboxialdehído e indeno, mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100% mol) (Esquema 30).

Esquema 30. Obtención de las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 22-33 vía reacción de Povarov.



La reacción transcurre fácilmente a 70°C de temperatura durante 5-7 horas en acetonitrilo como disolvente, obteniéndose las respectivas tetrahidro-7H-indenoquinolinas deseadas como sólidos estables de colores amarillos y blancos, con rangos de puntos de fusión bastante definidos y con aceptables a buenos rendimientos de reacción (entre 43 y 81 %) (Tabla 15). El uso del $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, como catalizador, nuevamente se justifica gracias a su amplio espectro sintético y moderado costo, en comparación con los otros ácidos de Lewis estudiados.

Tabla 15. Nuevas tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **22-33** usando como dienófilo indeno.

Comp.	R₁	R₂	P.m., g/mol	Tiempo (h)	Rend., %^a	Color	P.f., °C^b
22	H	H	298	7	74	Amarillo	170-172
23	CH ₃	H	312	5	47	Amarillo	140-142
24	CH ₃ CH ₂	H	326	5	43	Amarillo	151-152
25	OCH ₃	H	328	7	81	Amarillo	153-155
26	Cl	H	332	5	72	Amarillo	169-171
27	I	H	424	5	65	Amarillo	170-175
28	NO ₂	H	343	5	72	Amarillo	208-210
29	CH ₃ CO	H	340	7	80	Amarillo	240-242
30	NH ₂ CO	H	341	7	48	Blanco	269-272
31	H	CH ₃ CH ₂	326	5	45	Blanco	105-107
32	H	Br	376	5	68	Blanco	148-150
33	CH ₃	CH ₃	326	7	48	Blanco	153-155

^aRendimiento después de separado por CC; ^bSin corregir.

La completa caracterización estructural de las 6- α -piridil-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **22-33**, se realizó empleando las técnicas analíticas de IR, como prueba diagnostico, seguido del análisis de CG-EM, previa aplicación de un tratamiento apropiado de extracción y purificación. Y la confirmación estructural se obtuvo gracias a los análisis de RMN mono y bidimensional.

Para el conjunto de derivados 6- α -piridil-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **22-33**, los espectros IR mostraron las bandas de absorción características para el enlace N-H del grupo amino secundario, en el intervalo de 3399 y 3281 cm⁻¹ correspondientes a las vibraciones de tensión. En todos los casos estas señales fueron acompañadas por las bandas de vibración de flexión en el plano del enlace N-H, observadas en la región entre 1602 y 1578 cm⁻¹. También se observaron las bandas de absorción características de los enlaces C-H del anillo aromático, localizadas en el intervalo de 3057-2903 cm⁻¹, debida precisamente a la vibración de tensión simétrica del enlace C-H (Tabla 16). En la figura 28, se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del compuesto **33**.

Figura 28. Bandas de absorción características del IR de la 2,4-diaril tetrahydroquinolina **33**.

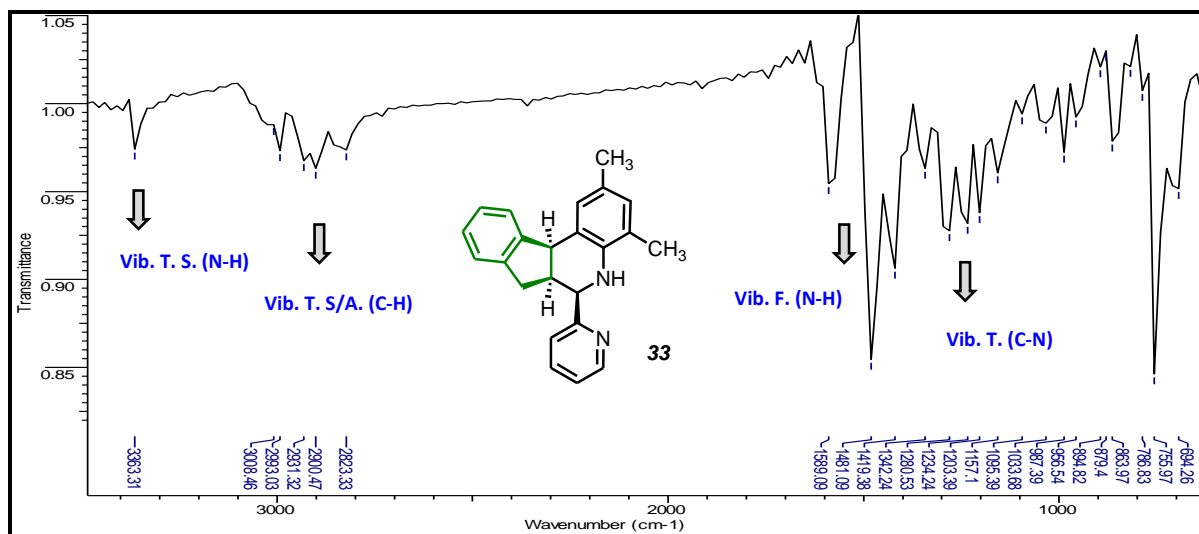


Tabla 16. Características espectrales IR de las tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **22-33**.

<i>Comp.</i>	<i>Bandas de absorción (cm⁻¹)</i>			
	<i>Vib. T. N-H</i>	<i>Vib. T. C-H Ar</i>	<i>Vib. F. N-H</i>	<i>Vib. T. C-N</i>
22	3399	3018	1590	1284
23	3290	3057	1589	1285
24	3281	3020	1589	1281
25	3295	3052	1578	1278
26	3371	2903	1588	1279
27	3370	3002	1581	1276
28	3375	3005	1604	1294
29	3293	3006	1590	1279
30	3286	3020	1591	1281
31	3392	3023	1587	1279
32	3394	3008	1589	1279
33	3362	2993	1586	1280

Adicionalmente, se encontró que todos los espectros IR de los compuestos tetrahydro-7*H*-indenoquinolínicos que presentan dentro de la estructura el grupo NO₂, CH₃CO y H₂NCO exhiben sus respectivas bandas de absorción características. El grupo nitro (NO₂) por ejemplo, se caracteriza por generar dos señales, una alrededor de 1297 cm⁻¹ y la otra cercana

a 1465 cm^{-1} , pertenecientes a las vibraciones de tensión simétrica (Vib. T. S) y asimétrica (Vib. T. A), respectivamente (comp. **28**). El espectro IR de la tetrahidro-7*H*-indenoquinolina que presenta el fragmento acetilo ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$) como grupo sustituyente mostró una banda de absorción característica bastante intensa que corresponde a la vibración de tensión del grupo $\text{C}=\text{O}$, alrededor de 1667 cm^{-1} (comp. **29**). Mientras que en los espectros IR de los derivados con el grupo acetamida ($\text{H}_2\text{NC}=\text{O}$) se observaron las bandas de absorción características, la correspondiente al grupo NH_2 primario alrededor de 3410 cm^{-1} y la banda correspondiente al $\text{C}=\text{O}$ en 1649 cm^{-1} como una banda delgada e intensa (comp. **30**).

Por otro lado, como una primera aproximación a la identificación estructural de los derivados 6- α -piridil-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **22-33**, se empleó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. Con el análisis de los perfiles cromatográficos obtenidos se evidenció la pureza y se confirmó la formación de los productos esperados, al registrar en la mayoría de los casos los picos para los respectivos iones moleculares y cuya relación m/z corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas. Igualmente, se observó gran similitud de los patrones de fragmentación de la serie de compuestos obtenidos, debido inequívocamente a la analogía estructural entre estos. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 29) y el espectro de masas del compuesto **31** (Figura 30).

Figura 29. Corriente iónica total reconstruida (CG) del tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **31**.

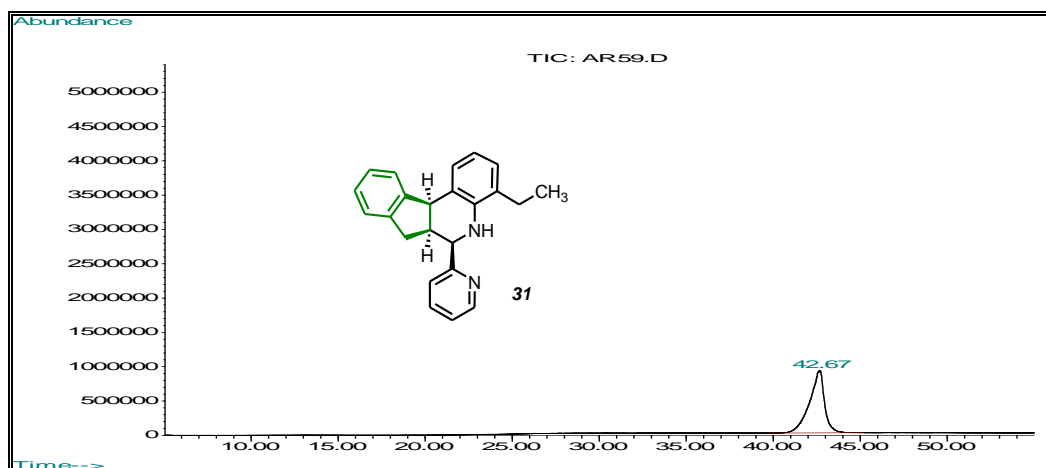
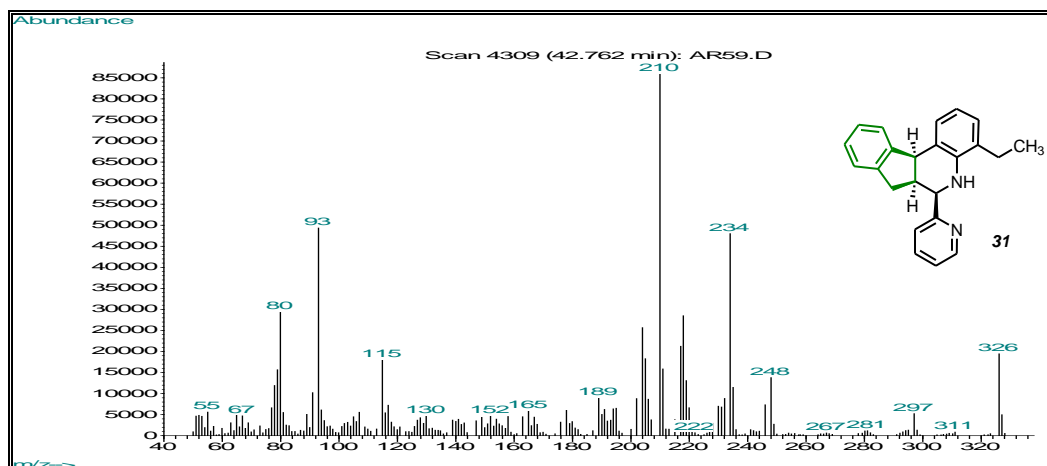
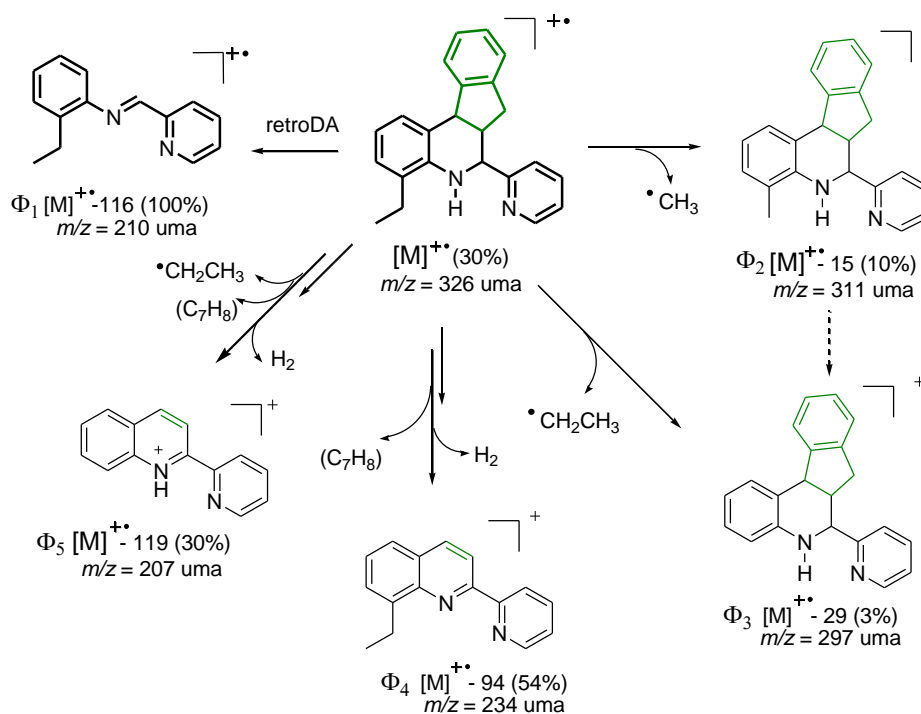


Figura 30. Patrón de fragmentación (EM) de la tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **31**.



En todos los casos, los fragmentogramas mostraron además de los iones isotópicos característicos, los iones fragmentos consecuentes con pérdidas lógicas de masa para todas las indenotetrahydroquinolinas analizadas. Una posible ruta de fragmentación para estas 6- α -piridil-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas se muestra en el esquema 31.

Esquema 31. Posible ruta de fragmentación de la tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **31**.



De acuerdo con la ruta de fragmentación propuesta para la tetrahydro-7H-indenoquinolina **31**, se pudo establecer una buena correlación entre los iones fragmentos más representativos en el espectro de masas (Figura 30) y las estructuras hipotéticas propuestas para dichos iones, luego de mostrar pérdidas lógicas de masa.

Por otro lado, el pico de base o ión característico para los espectros analizados, se asociaron, en algunos casos al producto de la fragmentación retro Diels-Alder y en otros, fue asignado al respectivo ión molecular. A su vez, se proponen algunas especies químicas como el fragmento Φ_2 (m/z 311 uma), referente a una pérdida lógica de 15 unidades del ión molecular ($M^{+\cdot}$); el fragmento Φ_3 (m/z 297 uma) típico de una pérdida de 29 unidades a partir del ión molecular ($M^{+\cdot}$); un fragmento Φ_4 (m/z 234 uma) y el fragmento Φ_5 (m/z 207 uma) ambos asociados a la pérdida del fragmento indeno, seguido de una aromatización.

En la siguiente tabla se reúnen las relaciones m/z y las intensidades relativas (I, %) de los iones moleculares y iones pico de base (IPB) observados en los espectros de masas de los compuestos **22-33** (Tabla 17).

Tabla 17. Características espectrales CG-EM para tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolinas **22-33**.

<i>Comp.</i>	t_R (<i>min</i>)	$M^{+\cdot}$ (m/z)	I (%)	IPB (m/z)	<i>Comp.</i>	t_R (<i>min</i>)	$M^{+\cdot}$ (m/z)	I (%)	IPB (m/z)
22	44.32	298	62	206	28	45.74	343	100	-
23	48.11	312	83	196	29	ND	-	-	-
24	41.30	326	40	210	30	ND	-	-	-
25	47.21	328	100	-	31	42.67	326	30	210
26	49.78	332	54	93	32	49.36	376	20	93
27	ND	-	-	-	33	42.41	326	32	210

ND: No Detectado

Finalmente, la estructura de las nuevas moléculas 6- α -piridil-tetrahydro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolinas **22-33** fueron confirmadas por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^1H y ^{13}C -RMN) y en algunos casos las asignaciones de los protones fueron corroborados por el experimento bidimensional de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY.

De manera general, las diferentes señales observadas en los espectros de ^1H -RMN de los compuestos 22-33 fueron preliminarmente asignados de acuerdo a sus desplazamientos químicos y divididos en tres grupos. Un primer grupo asociado a las señales registradas a campos bajos entre 8.66-6.45 ppm, las cuales se asignaron a los protones aromáticos en el anillo tetrahydro-7*H*-indenoquinolínico y en el anillo α -piridínico; Un segundo grupo de señales a campo intermedio entre 6.63-2.18 ppm, que fueron adjudicadas a los protones metínicos y metilénicos (las señales pertenecientes al grupo NH del anillo tetrahydroquinolínico, se encontraron entre 6.51 y 3.86 ppm, generalmente como banda bien definida). Un tercer grupo correspondiente a los desplazamientos químicos observados hacia campos altos en 2.24-1.22 ppm, los cuales se asignaron a los respectivos protones alifáticos.

En el espectro de ^1H -RMN de la 2-nitro-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 28 (figura 31) se pueden distinguir claramente las señales propias de los protones metilénicos 7a-H (dd, 2.40 ppm), 7b-H (dd, 2.91 ppm), y los protones metínicos 6a-H (m, 3.51 ppm), 11b-H (d, 4.59 ppm) y 6-H (d, 4.94 ppm) y la señal correspondiente al protón N-H (s, 6.05 ppm) tetrahydroquinolínico. Estas señales fueron aginadas con ayuda del experimento ^1H - ^1H COSY (Figura 32) gracias a las diferentes correlaciones entre los protones 7a-H y 7b-H (que resultaron ser magnéticamente diferentes y corralacionan fuertemente entre ellos mismos) con el protón 6a-H, observadas en el espectro. A la vez que se observa como el protón 6a-H correlaciona tanto con el protón 6-H, como con el protón 11b-H. Lo anterior, junto con las señales del grupo amino (N-H) y las señales de los protones metilénicos en el espectro de ^1H -RMN son la más clara evidencia de que la reacción imino DA efectivamente se llevó a cabo, garantizando que el sistema tetrahydro-7*H*-indenoquinolínico deseado fue efectivamente obtenido. Por otra parte, en el mismo espectro se pueden apreciar las respectivas señales de los protones aromáticos presentes en la molécula, los cuales fueron de nuevo inequívocamente asignados, con la ayuda del espectro ^1H - ^1H COSY. Los protones 4-H (d, 6.62 ppm), 8-H (d, 7.04 ppm), 9-H (t, 7.14 ppm), 10-H (t, 7.22 ppm), 11-H (d, 7.28 ppm), 3-H (dd, 7.86 ppm) y 1-H (s, 8.20 ppm) del anillo tetrahydro-7*H*-indenoquinolínico y finalmente los protones del grupo α -piridinil, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$ (dd, 7.28 ppm), $\text{H}_{\beta'\text{Py}}$ (d, 7.40), $\text{H}_{\gamma\text{Py}}$ (td, 7.76) y $\text{H}_{\alpha\text{Py}}$ (dd, 8.63).

Figura 31. Espectro de ^1H -RMN de la 6- α -piridil tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 28.

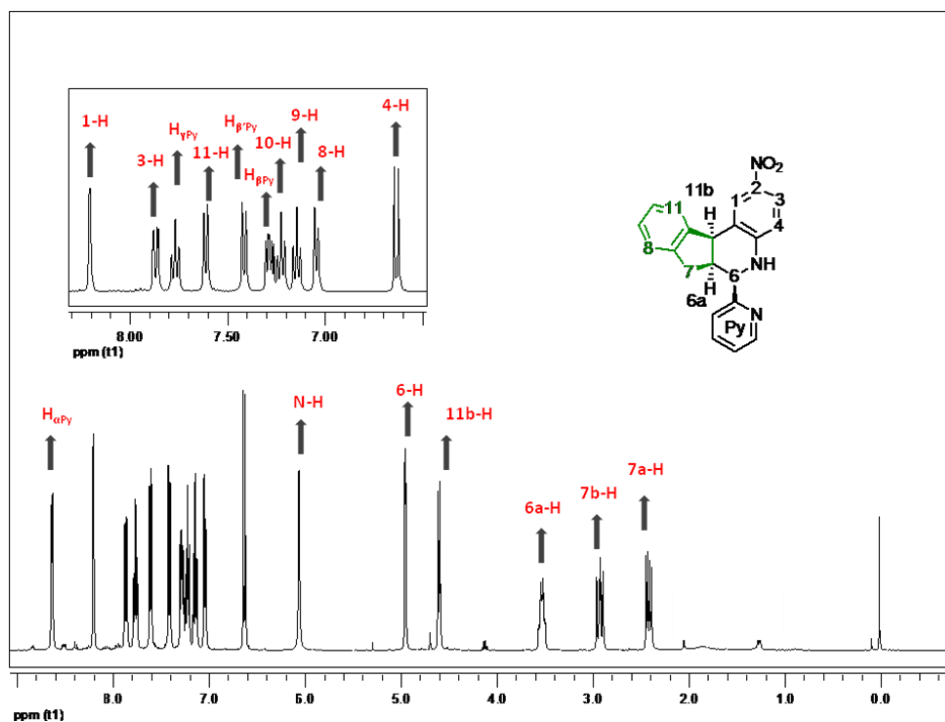
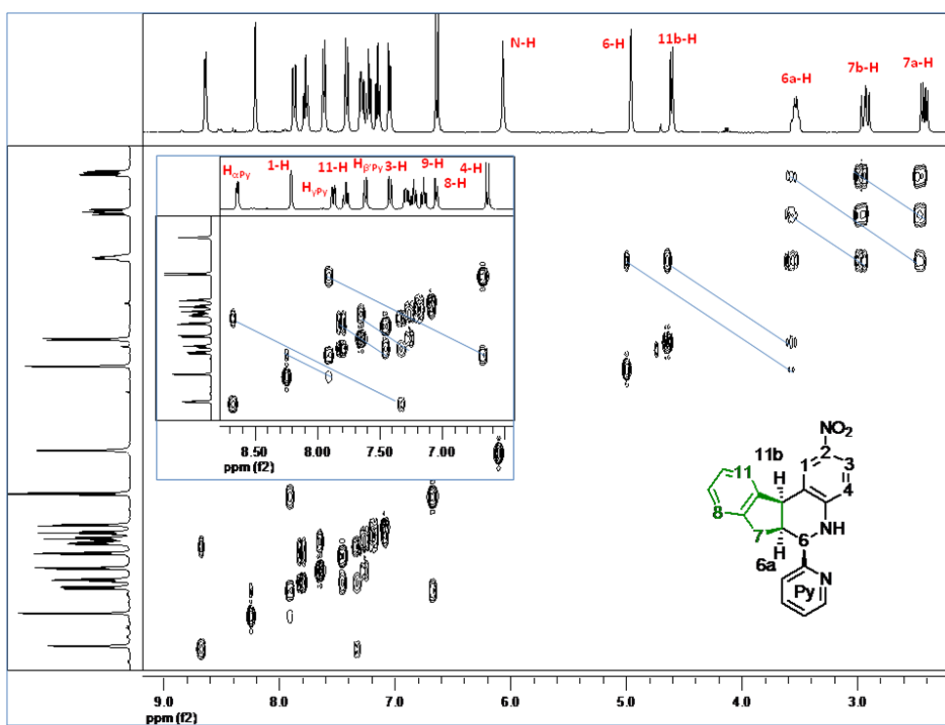
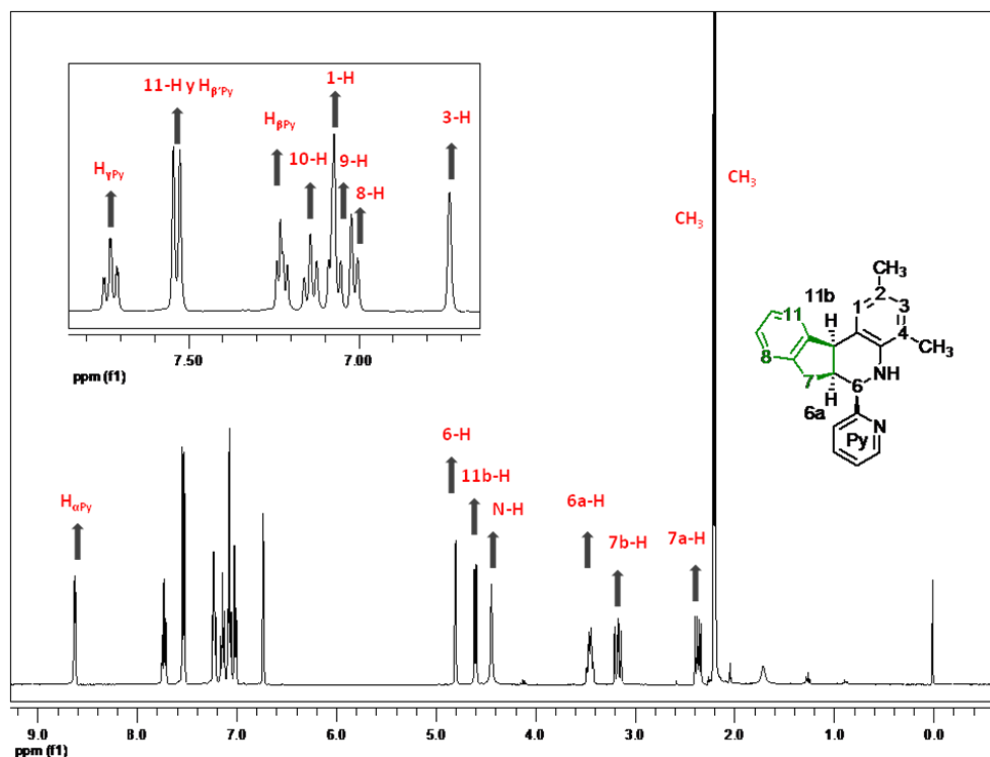


Figura 32. Espectro ^1H - ^1H COSY de la 6- α -piridil tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 28.



La 2,4-dimetil-6-(α -piridil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **33** (Figura 33) es otro ejemplo de esta misma serie, e igualmente en su espectro de ^1H -RMN fue posible distinguir las señales propias de los protones metilénicos 7a-H (dd, 2.38 ppm), 7b-H (dd, 3.19 ppm), y los protones metínicos 6a-H (m, 3.47 ppm) y 6-H (d, 4.10 ppm), como también la señal correspondiente al proton N-H (s, 4.47 ppm) del tetrahydroquinolínico. Por otro lado, se pueden apreciar en la región alifática las respectivas señales correspondientes a los dos grupos CH_3 (s, 2.22 ppm; s, 2.23 ppm) y finalmente se observan las señales correspondientes a los protones aromáticos. Los protones 3-H (s, 6.76 ppm), 8-H (dd, 7.04 ppm), 1-H (s, 7.10 ppm), 9-H (d, 7.11 ppm), 10-H (t, 7.17 ppm) y 11-H (br.d, 7.56 ppm) del anillo tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico y finalmente los protones del grupo α -piridinil, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$ (t, 7.25 ppm), $\text{H}_{\beta'\text{Py}}$ (d, 7.56), $\text{H}_{\gamma\text{Py}}$ (td, 7.76) y $\text{H}_{\alpha\text{Py}}$ (dd, 8.65)

Figura 33. Espectro de ^1H -RMN de la 6- α -piridil tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **33**.



En la tabla 18 y la tabla 19 se reúnen los datos espectroscópicos más relevantes de ^1H RMN de los derivados 6- α -piridil tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **22-27** y **28-33**.

Tabla 18. Registros espectrales ^1H RMN de tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas 22-27.

<i>Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])</i>												
<i>Comp.</i>	Anillo de la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7<i>H</i>-indenoquinolina								Anillo de la piridina			
	N-H	1-H	2-H	3-H	4-H	6-H	6a-H	11b-H	7-H _a , H _b	H _a Pv	H _b Pv	H _v Pv
<u>22</u>	4.08 s	7.44- 6.61 m	7.44- 6.61 m	7.44- 6.61 m	7.44- 6.61 m	4.82, d J = 3.2	2.93- 2.97 m	4.58, d J = 7.8	(a) 2.39, dd, J = 15.1, 7.8 (b) 3.19, dd, J = 15.1, 10.5	8.62, d J = 4.0	7.48, d J = 7.8	7.72, t J = 7.8
<u>23</u>	4.34 s	7.20 s	CH ₃ 2.24 s	6.81, dd J = 8.0, 2.0	6.62, d J = 8.0	4.81, d J = 3.2	3.45- 3.49 m	4.59, d J = 8.0	(a) 2.36, dd, J = 15.0, 8.0 (b) 3.20, dd, J = 15.2, 10.8	8.63, ddd J = 5.0, 1.0, 1.0	7.51, d J = 7.1	7.74, td J = 7.5, 2.0
<u>24</u>	4.49 s	7.24 s	CH ₂ CH ₃ 1.22, t, J = 8.0 2.56, q J = 7.0	6.87, dd J = 9.0, 1.0	6.65, d J = 9.0	4.83, d J = 3.0	3.46- 3.50 m	4.62, d J = 8.0	(a) 2.38, dd, J = 16.0, 8.0 (b) 3.22, dd, J = 15.5, 11.0	8.65, d J = 6.0	7.52, d J = 8.0	7.74, td J = 8.0, 2.0
<u>25</u>	3.86 s	6.97, d, J = 2.0	CH ₃ O 3.74, s	6.62, dd J = 8.5, 2.0	6.63, d J = 8.0	4.77, d J = 3.0	3.41- 3.45 m	4.57, d J = 8.0	(a) 2.35, dd, J = 16.0, 8.0 (b) 3.19, dd, J = 16.0, 11.0	8.62, d J = 5.0	7.50, d J = 8.0	7.72, td J = 8.0, 2.0
<u>26</u>	4.07 s	7.28, d J = 2.0	Cl	6.92, dd J = 8.7, 2.9	6.78, d J = 6.8	4.67, d J = 3.9	3.33- 3.37 m	4.52, d J = 7.8	(a) 2.18, dd, J = 15.6, 7.8 (b) 2.93, dd, J = 15.6, 10.7	8.58, d J = 5.0	7.58, d J = 8.0	7.72, td J = 8.0, 2.0
<u>27</u>	4.77 br.s	7.60, d J = 0.9	I	7.45, d J = 7.9	6.45, d J = 8.4	4.80, d J = 3.0	3.41- 3.45 m	4.53, d J = 7.9	(a) 2.36, dd, J = 15.6, 7.7 (b) 3.08, dd, J = 15.6, 10.8	8.62, dt J = 4.8, 0.6	7.22- 7.36, m	7.73, td J = 7.7, 1.7

Cabe notar, que las diferentes señales de cada uno de los carbonos en los compuestos tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos de la serie 22-33, fueron completamente identificados luego de un análisis de los espectros de ^{13}C -RMN, con ayuda, en algunos casos, del experimento DEPT 135.

Tabla 19. Datos espectrales de ^1H RMN para las tetrahidro-7*H*-indenoquinolinas **28-33**.

Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad <i>J</i> [Hz])												
Comp.	Anillo de la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indenoquinolina								Anillo de la piridina			
	N-H	1-H	2-H	3-H	4-H	6-H	6a-H	11b-H	7-H _a , H _b	H _a Pv	H _b Pv	H _v Pv
28	6.05 s	8.20, d <i>J</i> = 1.8	NO ₂	7.86, dd <i>J</i> = 8.9, 2.4	6.62, d <i>J</i> = 9.0	4.94, d <i>J</i> = 3.2	3.49- 3.53 m	4.59, d <i>J</i> = 7.8	(a) 2.40, dd, <i>J</i> = 15.6, 8.1 (b) 2.91, dd, <i>J</i> = 15.6, 11.1	8.63, d <i>J</i> = 4.4	7.40, d <i>J</i> = 7.9	7.76, td <i>J</i> = 7.7, 1.7
29	5.50 s	7.99, s	CH ₃ CO 2.74, s	7.61, d <i>J</i> = 8.0	6.66, d <i>J</i> = 8.5	4.91, d <i>J</i> = 3.2	3.49- 3.53 m	4.61, d <i>J</i> = 7.8	(a) 2.40, dd, <i>J</i> = 15.6, 7.7 (b) 3.01, dd, <i>J</i> = 15.6, 10.8	8.63, d <i>J</i> = 4.6	7.44, d <i>J</i> = 7.8	7.76, td <i>J</i> = 7.7, 1.7
30	6.51 s	7.85, s	NH ₂ CO (a) 2.74, s, (b) 7.63, s	7.48, dd <i>J</i> = 8.5, 1.5	6.66, d <i>J</i> = 8.5	4.76, d <i>J</i> = 3.1	3.35- 3.39 m	4.56, d <i>J</i> = 8.0	(a) 2.20, dd, <i>J</i> = 15.7, 7.8 (b) 2.93, dd, <i>J</i> = 15.5, 11.0	8.59, d <i>J</i> = 4.0	7.58, d <i>J</i> = 7.9	7.85, td <i>J</i> = 7.7, 1.7
31	4.78 s	7.03, d <i>J</i> = 7.5	6.72, t <i>J</i> = 7.5	6.94, d <i>J</i> = 7.3	CH ₂ CH ₃ 1.30, t, <i>J</i> = 7.5 2.60, q <i>J</i> = 7.5	4.85, d <i>J</i> = 2.6	3.48- 3.52 m	4.67, d <i>J</i> = 8.1	(a) 2.40, dd, <i>J</i> = 15.6, 7.8 (b) 3.17, dd, <i>J</i> = 15.5, 11.0	8.66, d <i>J</i> = 4.1	7.26, t <i>J</i> = 6.4	7.76, td <i>J</i> = 7.8, 1.8
32	5.33 s	7.26, m	6.59, t <i>J</i> = 7.8	7.33, d <i>J</i> = 7.7	Br	4.87, d <i>J</i> = 3.0	3.48- 3.52 m	4.63, d <i>J</i> = 8.0	(a) 2.38, dd, <i>J</i> = 15.6, 7.8 (b) 3.12, dd, <i>J</i> = 15.5, 10.7	8.65, dq <i>J</i> = 4.8, 0.8	7.54, t <i>J</i> = 8.3	7.76, td <i>J</i> = 7.8, 1.7
33	4.47 s	7.10, s	CH ₃ 2.22 s	6.76 s	CH ₃ 2.23 s	4.83, d <i>J</i> = 2.7	3.45- 3.49 m	4.63, d <i>J</i> = 8.0	(a) 2.38, dd, <i>J</i> = 15.5, 7.8 (b) 3.12, dd, <i>J</i> = 15.4, 10.8	8.65, dd <i>J</i> = 4.8, 0.7	7.56, br.d <i>J</i> = 7.7	7.76, td <i>J</i> = 7.6, 1.7

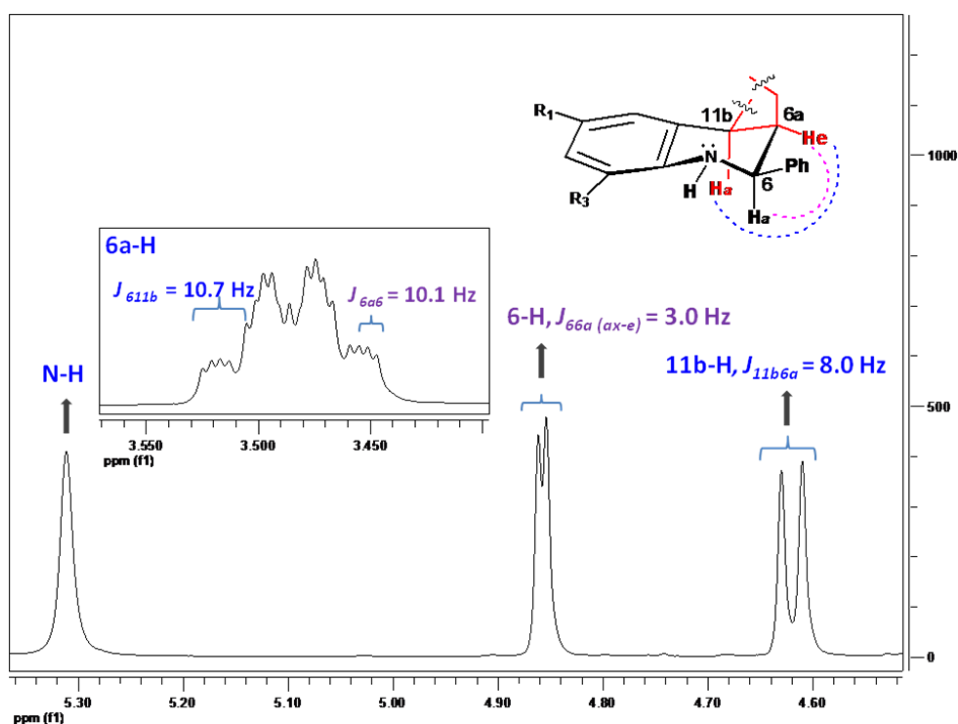
2.3.1.3. Estereoquímica de los derivados tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **22-33**

La estereoquímica de las 6- α -piridil tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas obtenidas fue inicialmente determinada con base en el análisis de ^1H -RMN y con ayuda de los espectros de correlación homonuclear ^1H ,H-COSY, teniendo en cuenta muy especialmente las constantes de acoplamiento mostradas por los protones tetrahidro-7*H*-indenoquinolínicos 6-H, 6a-H y 11b-H.

En los espectros de ^1H -NMR de todas las indeno-7*H*-tetrahidroquinolinas sintetizadas, se puede observar valores de constantes de acoplamiento relativamente grandes (oscilan entre

7.0 y 8.0 Hz) entre los protones del anillo indenotetrahydroquinolínico 11b-H y 6a-H, indicando que dichos núcleos se encuentran espacialmente dispuestos en un mismo plano de la molécula, mientras que los valores de las constantes de acoplamiento observados entre los protones 6-H y 6a-H ($J_{6(ax),6a(e)} \approx 3.0$ Hz) indican un acoplamiento (*cis*) axial-ecuatorial entre dichos protones, lo que muestra que el grupo α -piridil en C-2 adopta una posición pseudo-ecuatorial, mientras que el anillo del indeno toma una *cis*-configuración. Teniendo en cuenta lo anterior se puede afirmar que todos los compuestos tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **22-33** fueron preparados de modo regio- y diastereoselectivo, lo que sugiere que la reacción de cicloadición transcurrió en forma “*endo*”.

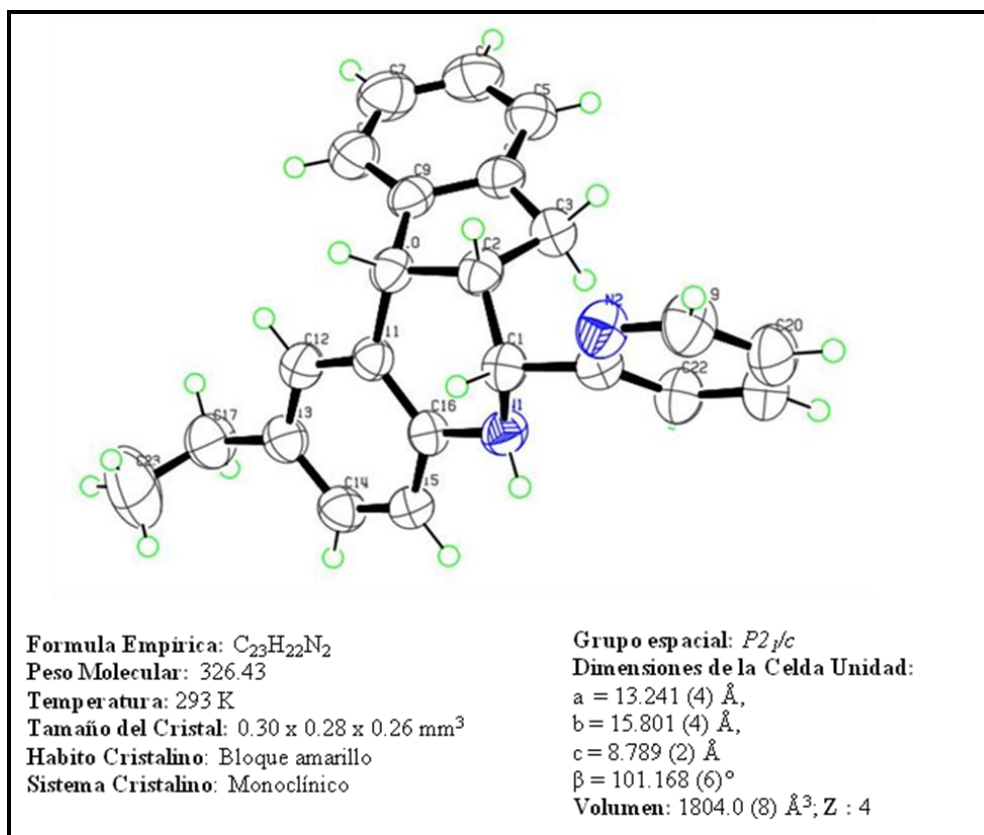
Figura 34. Acoplamiento entre los protones 6-H y 11b-H con el 6a-H de las indenoTHQs.



Finalmente, la estereoquímica de estos sistemas fue inequívocamente confirmada por análisis de difracción de rayos X de monocristal. Este análisis mostró que los protones 6-H y 11b-H en el anillo de la tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina ocupan ambas las posiciones axiales, mientras que dentro de la estructura el protón 6a-H adopta la posición ecuatorial

(Figura 35), lo que ratifica las conclusiones antes mencionadas luego del análisis de los datos espectrales ($^1\text{H-RMN}$ y $^1\text{H,H-COSY}$) para toda la serie de tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas obtenidas.

Figura 35. Representación Ortep para las estructuras de las tetrahydroquinolina 24.



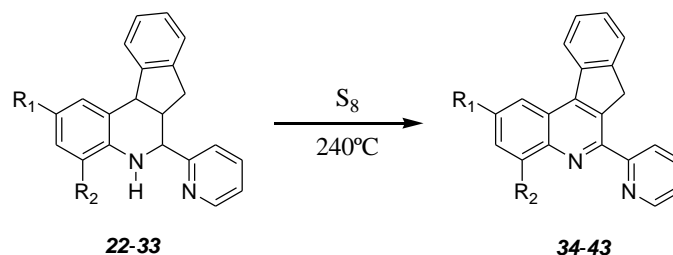
2.3.2. Obtención de los derivados 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos 34-43 mediada por azufre (S₈) a altas temperaturas

Una vez sintetizadas y caracterizadas las 6- α -piridil tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas, el siguiente paso consistió en realizar la reacción de oxidación (aromatización) para acceder a las respectivas indeno[2,1-*c*]quinolinas 34-43. Esta reacción se llevó a cabo bajo diferentes condiciones de reacción, incluidos dos posibles agentes oxidantes. Inicialmente, la síntesis se llevó a cabo usando como precursor la tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 24 y

empleando el agente oxidante dicloro diciano quinona (DDQ) en benceno anhidro como solvente. Sin embargo, este caso se obtuvo una mezcla compleja de compuestos, los cuales no fueron identificados. En segunda estancia se estudió la mediación del azufre (S₈) en la reacción de oxidación/aromatización (tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina / azufre en una relación 1:3). En este caso, se encontró que al calentar la mezcla, homogenizada y libre de solvente, a temperaturas cercanas a 240 °C se obtiene la respectiva indeno[2,1-*c*]quinolina, después de la purificación por cromatografía en columna, con buen rendimiento de reacción alrededor de 88%.

Cuando finalmente se establecieron las condiciones de reacción más apropiadas, se procedió a obtener la nueva serie de 6- α -piridil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34-43**, a partir de las respectivas tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina (Esquema 32).

Esquema 32. Síntesis de los derivados 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **34-43**.



Todos los derivados obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna usando como soporte sólido sílica gel y en algunos casos óxido de aluminio con un sistema de eluyente éter de petróleo (heptano)/acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad. Algunas características fisicoquímicas de estos compuestos se resumen en la siguiente tabla (Tabla 20).

Tabla 20. Parámetros fisicoquímicos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34-43** sintetizadas.

Comp.	R ₁	R ₂	Tiempo (min)	Formula	Rend., % ^a	Color	P.f., °C ^b
34	H	H	8	C ₂₁ H ₁₄ N ₂	68	Amarillo	175–177
35	CH ₃	H	8	C ₂₂ H ₁₆ N ₂	86	Amarillo	189–191
36	CH ₃ CH ₂	H	8	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	87	Amarillo	132–133
37	OCH ₃	H	8	C ₂₂ H ₁₆ N ₂ O	76	Amarillo	167–169
38	Cl	H	7	C ₂₁ H ₁₃ ClN ₂	87	Amarillo	238–239
39	I	H	7	C ₂₁ H ₁₃ IN ₂	73	Amarillo	206–209
40	NH ₂ CO	H	10	C ₂₂ H ₁₅ N ₃ O	65	Blanco	281–284
41	H	CH ₃ CH ₂	8	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	85	Blanco	149–152
42	H	Br	7	C ₂₁ H ₁₃ BrN ₂	80	Blanco	234–236
43	CH ₃	CH ₃	8	C ₂₃ H ₁₈ N ₂	71	Blanco	190–192

^a Rendimiento después de CC; ^b Sin corregir; ^c A partir de los derivados tetrahydroquinolínico **28**(NO₂) y **29**(CH₃CO) se obtuvo mezclas complejas de productos no identificados.

El análisis estructural de estos compuestos se realizó con ayuda de los análisis espectroscópicos de IR, CG-EM, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y algunos experimentos bidimensionales.

En los espectros IR de las 6- α -piridil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34-43** se pueden apreciar la ausencia de la banda asociada al grupo N-H secundario (tetrahydro-7*H*-indenoquinolínico), precisamente la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión alrededor de 3399 y 3280 cm⁻¹. Lo anterior es la primera evidencia de que la reacción de aromatización efectivamente se llevó a cabo. Las principales bandas de absorción para la serie de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas sintetizadas están discriminadas en la siguiente tabla (Tabla 21).

En el espectro infrarrojo de la indeno[2,1-*c*]quinolina **42** (Figura 36), se muestran las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H aromático y -CH₂- alifático en 3054 cm⁻¹ y 2916 cm⁻¹, respectivamente; también, se diferencian claramente las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C=N y C=C, que se observan alrededor de 1586 y 1554 cm⁻¹. Finalmente, se puede

apreciar una banda ancha e intensa asociada a la vibración de flexión del enlace C-H aromático en 725 cm^{-1} .

Figura 36. Bandas de absorción características en el IR de la indeno[2,1-*c*]quinolina **42**.

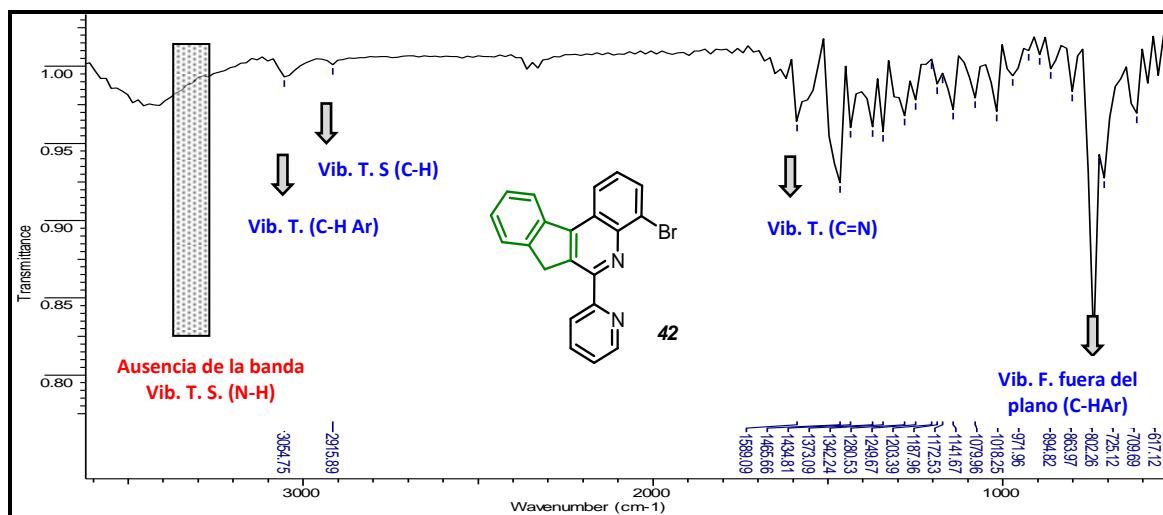


Tabla 21. Características espectrales de IR para las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34-43**.

Comp.	Bandas de absorción (cm^{-1})			Comp.	Bandas de absorción (cm^{-1})		
	Vib. T. C-H Ar	Vib. T. C=N	Vib.F. f.plano C-H Ar		Vib. T. C-H Ar	Vib. T. C=N	Vib.F. f.plano C-H Ar
34	3058	1586	763	39	3039	1586	735
35	3045	1587	742	40	3055	1558	710
36	3045	1586	765	41	3054	1589	756
37	3095	1622	747	42	3054	1589	725
38	3046	1586	755	43	3039	1583	740

Por otro lado, en todos los espectros de masas de las respectivas indenoquinolinas obtenidas, se observa que los iones picos de base (IPB) o de intensidad máxima (100%) coinciden precisamente con la masa nominal de los correspondientes iones moleculares (M^+), corroborando de este modo que las fórmulas moleculares condensadas propuestas concuerdan con de las estructuras moleculares de las indeno[2,1-*c*]quinolinas deseadas, acercándonos de esta manera a la identificación estructural de los derivados 6- α -piridil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **34-43**. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 37) y el espectro de masas del compuesto **41** (Figura 38).

Figura 37. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **41**.

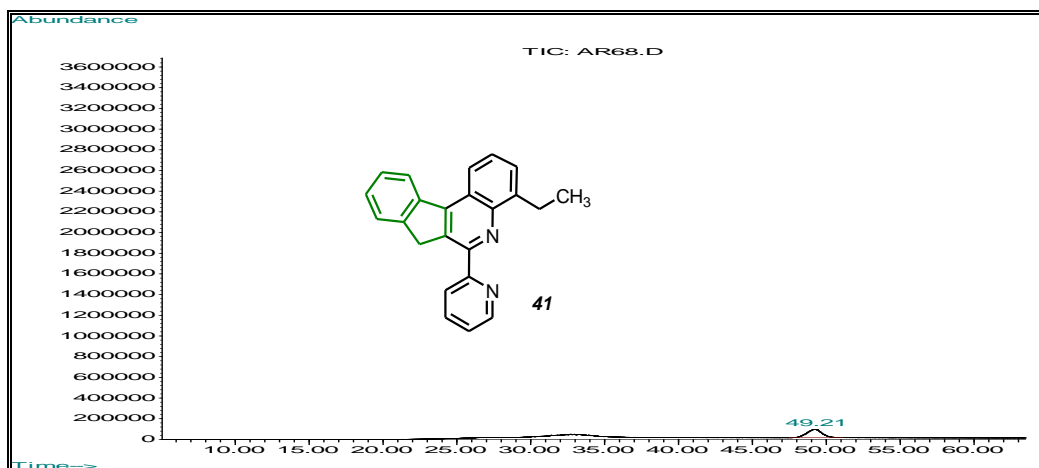
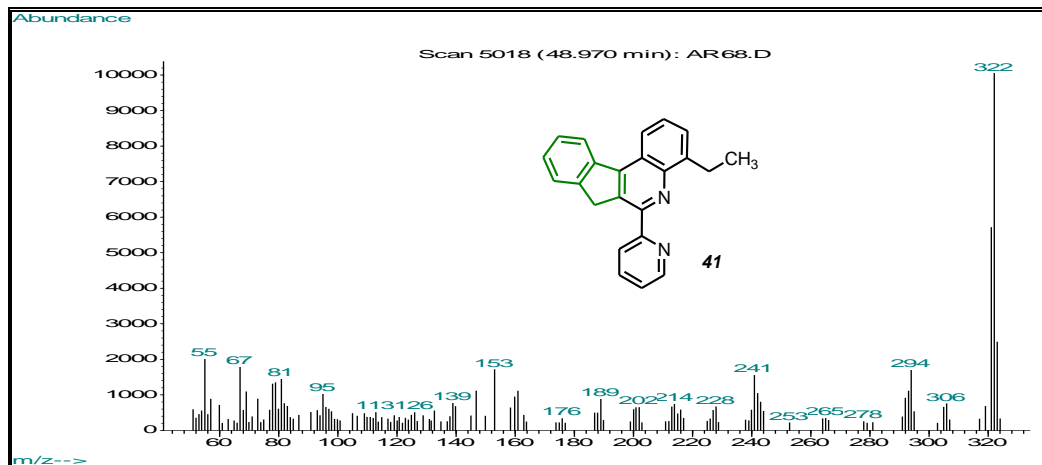


Figura 38. Patrón de fragmentación (EM) de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **41**.

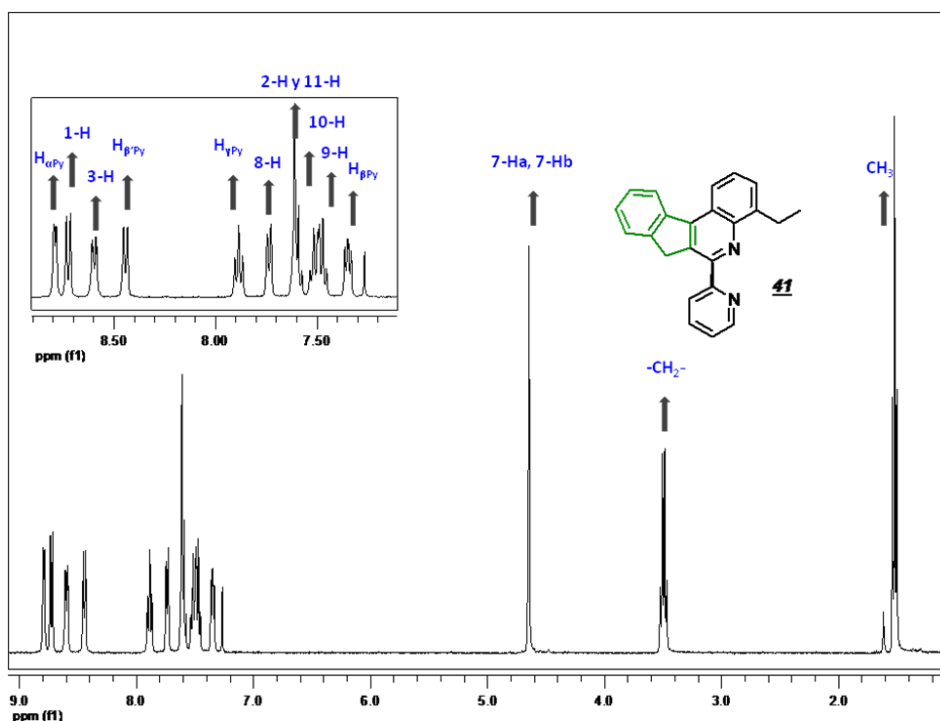


Finalmente, la estructura de las nuevas 6- α -piridil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34-43** fueron confirmadas por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN) y corroboradas por experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY.

Las señales observadas en los espectros de ^1H -RMN para dichas indenoquinolinas fueron asignadas teniendo en cuenta los desplazamientos químicos y fueron organizadas en dos grupos muy característicos. Un primer grupo asociado a todas las señales aromáticas registradas a campos bajos entre 8.66-7.27 ppm, fueron asignadas a los protones aromáticos en el anillo $7H$ -indenoquinolínico y en el anillo α -piridínico; El segundo grupo de señales a campos medio y bajos entre 5.10-1.20 ppm, se adjudicaron a los dos protones metilénicos particulares y a los respectivos protones alifáticos presentes en los grupos sustituyentes.

A manera de ejemplo, vemos que en el espectro de ^1H -RMN de la 4-etil-6-(α -piridil)- $7H$ -indeno[2,1-*c*]quinolina **41** (Figura 39), se distinguen claramente las señales propias de los protones del único grupo metilénico 7a-H y 7b-H (s, 4.64 ppm), dichas señales en el espectro de ^1H -RMN son una clara evidencia de que la cicloadición se llevó a cabo.

Figura 39. Espectro de ^1H -RMN de la 6- α -piridil $7H$ -indeno[2,1-*c*]quinolina **41**



Por otro lado, se pueden apreciar en la región alifática las señales correspondientes a los protones del grupo $-\text{CH}_3$ (s, 7.34 ppm) y las señales del grupo $-\text{CH}_2-$ (q, 3.48 ppm) y por último, se logró asignar cada una de las señales de la región aromática del espectro, a los respectivos protones aromáticos de la molécula: los protones 9-H (td, 7.47 ppm), 10-H (dt, 7.48 ppm), 2-H y 11-H (m, 7.59 ppm), 8-H (d, 7.73 ppm) 3-H (dd, 8.59 ppm) y 1-H (d, 8.72 ppm) del anillo *7H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico y los protones del grupo α -piridinil, $\text{H}_{\beta\text{Py}}$ (t, 7.34 ppm), $\text{H}_{\gamma\text{Py}}$ (td, 7.88 ppm), $\text{H}_{\beta'\text{Py}}$ (br.d, 8.44 ppm) y $\text{H}_{\alpha\text{Py}}$ (dd, 8.78 ppm).

En resumen, en la tabla 22 se muestran los diferentes valores para los desplazamientos químicos de cada uno de los protones en los derivados 6- α -piridil *7H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **34-43**, junto con las multiplicidades y las constantes de acoplamiento. Nuevamente la totalidad de los carbonos en los nuevos derivados tetrahidro-*7H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos de la serie fueron identificados a través de un análisis de los espectros de ^{13}C -RMN y DEPT 135.

Tabla 22. Registros espectrales ^1H RMN de tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34-43**.

Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad <i>J</i> [Hz])												
Comp.	Anillo de la indenoquinolina								Anillo de la piridina			
	1-H	2-H	3-H	4-H	8-H	9-H	10-H	11-H	7-H _(ab)	H _a Pv	H _b Pv	H _r Pv
34	7.20-7.80, m	7.20-7.80, m	8.49, d <i>J</i> = 8.7	7.20-7.80, m	8.30, d <i>J</i> = 7.3	7.20-7.80, m	7.20-7.80, m	8.73, d <i>J</i> = 8.5	4.58, s	8.79, d <i>J</i> = 3.5	8.56, d <i>J</i> = 8.0	7.88, t <i>J</i> = 7.3
35	8.48, s	CH ₃ 2.66, s	8.18, d <i>J</i> = 9.0	7.58, dd <i>J</i> = 8.5, 1.5	7.71, d <i>J</i> = 8.0	7.46, td <i>J</i> = 7.5, 1.0	7.52, t <i>J</i> = 7.5	8.54, d <i>J</i> = 7.5	4.56, s	8.79, dt <i>J</i> = 4.0, 1.0	8.45, d <i>J</i> = 7.5	7.89, td <i>J</i> = 8.0, 2.0
36	8.53, s	CH ₂ CH ₃ 1.45, t, <i>J</i> = 7.6 2.98, q <i>J</i> = 7.6	8.23, d <i>J</i> = 8.7	7.64, d <i>J</i> = 8.6	7.74, d, <i>J</i> = 7.3	7.48, t <i>J</i> = 7.4	7.54, t, <i>J</i> = 7.5	8.55, d <i>J</i> = 8.1	4.60, s	8.79, d <i>J</i> = 4.2	8.48, d <i>J</i> = 7.7	7.88, t <i>J</i> = 7.3
37	8.01, d <i>J</i> = 3.0	CH ₃ O 4.08, s	8.16, d <i>J</i> = 9.0	8.05, d <i>J</i> = 9.0	7.48-7.66, m	7.74-7.84, m	7.74-7.84, m	8.57, d <i>J</i> = 8.0	4.61, s	8.82, dq <i>J</i> = 5.0, 1.0	8.54, d <i>J</i> = 8.0	7.96, td <i>J</i> = 8.0, 2.0
38	8.85, s	Cl	7.89, dd <i>J</i> = 9.5, 2.5	7.53-7.57, m	8.27, d <i>J</i> = 9.0	7.53-7.57, m	7.53-7.57, m	8.59, d <i>J</i> = 7.5	4.60, s	8.85, dd <i>J</i> = 6.5, 2.5	8.63, d <i>J</i> = 6.5	8.07, td <i>J</i> = 8.0, 1.5
39	9.11, br.s	I	8.56, d <i>J</i> = 8.0	8.37, d <i>J</i> = 7.6	7.24, br.s	7.50, t <i>J</i> = 7.3	7.55, t <i>J</i> = 7.2	7.73, d <i>J</i> = 7.1	4.61, s	8.79, d <i>J</i> = 4.4	7.24, br.s	7.90, td <i>J</i> = 7.8, 1.7
40	9.29 s	NH ₂ CO (a) 6.46, s, (b) 7.90, br.s	8.15, dd <i>J</i> = 8.8, 1.2	8.23, d <i>J</i> = 8.8	8.61, d <i>J</i> = 7.6	7.44-7.48, m	7.44-7.48, m	7.68, d <i>J</i> = 7.2	4.57, s	8.73, d <i>J</i> = 3.9	8.51, d <i>J</i> = 7.9	7.85, td <i>J</i> = 7.5, 1.0
41	8.72, d <i>J</i> = 7.3	7.57-7.61, m	8.59, dd <i>J</i> = 7.3, 2.3	CH ₂ CH ₃ 1.51, t, <i>J</i> = 7.5 3.48, q <i>J</i> = 7.5	7.73, d <i>J</i> = 7.0	7.47, td <i>J</i> = 7.3, 1.3	7.48, dt <i>J</i> = 7.4, 1.4	7.57-7.61, m	4.64, s	8.78, dd, <i>J</i> = 3.9, 0.8	8.44, d <i>J</i> = 7.8	7.85, td <i>J</i> = 7.5, 1.0
42	8.87, d <i>J</i> = 8.0	7.24-7.28, m	8.71, dd <i>J</i> = 7.7, 1.0	Br	8.09, dd <i>J</i> = 7.4, 1.0	7.36-7.40, m	7.36-7.40, m	7.24-7.28, m	4.69, s	8.79, dq <i>J</i> = 4.7, 0.8	8.71, dd <i>J</i> = 6.5, 1.6	7.92, td <i>J</i> = 7.8, 1.8
43	8.26 s	CH ₃ 2.58 s	7.40 br.s	CH ₃ 2.86 s	7.68, d <i>J</i> = 7.1	7.43, td <i>J</i> = 7.4, 1.1	7.49, br.t <i>J</i> = 7.4	8.64, d <i>J</i> = 8.0	4.53, s	7.38, d <i>J</i> = 7.6	8.75, dd <i>J</i> = 4.7, 0.8	7.86, td <i>J</i> = 7.8, 1.8

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

Actualmente, el cáncer es la segunda causa principal de muerte alrededor del mundo, detrás de las enfermedades cardíacas y se estima que a lo largo del siglo XXI se convertirá en la principal causa de fallecimiento en todos los países desarrollados, razón por la cual, esta enfermedad se ha venido considerando a nivel mundial como un grave problema de salud pública.¹⁰⁶ Por otra parte, dentro de los diferentes tipos de cáncer, de acuerdo con recientes informes de la Organización Mundial de Salud, el cáncer de seno constituye la neoplasia maligna más común en la mujer en el mundo occidental. De hecho, es la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos y su incidencia en Latinoamérica es muy similar. Especialmente en Colombia, la incidencia estandarizada por edad para el cáncer de mama se estimó en 38,8 pacientes por 100.000 casos, por año.¹⁰⁷

Teniendo lo anterior en mente y continuando con la filosofía del LQOBio, uno de los objetivos intrínsecos de la presente investigación fue preparar muestras puras y representativas de los compuestos sintetizados para evaluar su actividad farmacológica. De este modo, fueron embalados y enviados un conjunto de compuestos tanto tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **22-33** como 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **34-43** sintetizados y purificados previamente, al Laboratorio de Cultivos de Tejido y Biología de Tumores (Instituto de biología experimental) de la Universidad Central de Venezuela, Venezuela, para la realización de ensayos de actividad *in vitro* frente a un cultivo de células cancerígenas MCF-7 (línea celular de cáncer de seno).

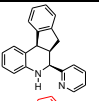
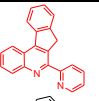
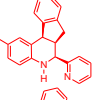
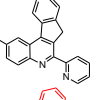
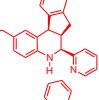
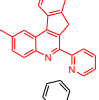
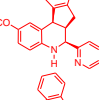
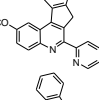
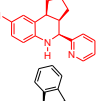
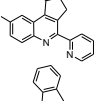
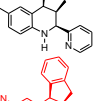
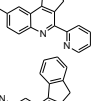


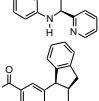
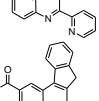
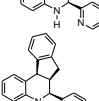
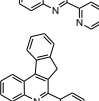


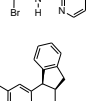
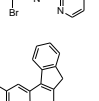
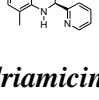
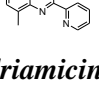
2.4.1.1. Ensayos de actividad antitumoral *in vitro* frente en la línea celular MCF-7

Algunos resultados de los análisis de actividad antitumoral de las (tetrahidro)indenoquinolinas sintetizadas son listados en la siguiente tabla (tabla 25). La actividad de estos compuestos se evaluó frente a un cultivo de células cancerígenas MCF-7.

¹⁰⁶ a) Seltzer V. "Cancer in women: prevention and early detection". *J. Womens Health Gend Based Med.* **2000**, 9, 483-488.

¹⁰⁷ a) Torres, D.; Umaña. A. and Robledo R., T "Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia". *Univ. Med.* **2009**, 50, 297-301. b) Engel, L.W.; Young, N.A.; Tralka, T. S.; Lippman, M. E.; O'Brien, S.J.; Joyce, M. J. "Establishment and characterization of three new continuous cell lines derived from human breast carcinomas". *Cancer Res.* **1978**, 38, 3352-3364.

Tabla 23. Actividad antitumoral (MCF-7) de los derivados 6-(α -piridil) tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolínicos **22-33** y 7H-indeno[2,1-c]quinolínicos **34-43** sintetizados.

Comp.	Estructura indenoTHQ	IC ₅₀ (μ g/mL) ^a	Comp.	Estructura indenoquinolina	IC ₅₀ (μ g/mL) ^a
22		>10	34		3,6±0,3
23		4,5±0,4	35		12,3±1,1
24		8,9±1,0	36		4,0±0,3
25		5,1±0,2	37		>100
26		6,6±0,2	38		26,6±1,0
27		n.t.	39		n.t.
28		10,1±1,7	-		n.t.
29		n.a.	-		n.t.
30		n.a.	40		n.a.
31		>100	41		n.a.
32		n.a.	42		n.a.
33		n.a.	43		n.a.
Ref.	Adriamicina	0,23 ± 0,5	Ref.	Adriamicina	0,23 ± 0,5

^a El análisis de la citotóxicidad fue realizado en una microplaca de 96 posillos usando el ensayo SRB. Línea celular usada: MCF-7 (células humanas de cáncer de seno); n.a.: No activa; n.t.: No ensayado.

Al analizar los resultados preliminares de los bioensayos con células cancerosas de seno, MCF-7 (tabla 23), se pueden hacer las siguientes conclusiones: a) de los once (11) compuestos de la serie de tetrahidro-7H-indenoquinolínica, casi la mitad (comp. **23-26** y **28**)

resultaron ser muy activos ($IC_{50} \leq 10,1 \mu\text{g/mL}$), aunque no superan la potencia del fármaco de referencia (Adriamicina); b) el mejor derivado de esta serie fue el metil derivado **23** con un $IC_{50} = 4,5 \mu\text{g/mL}$; c) de la serie (indenoquinolinas) se identificaron también algunas moléculas activas (los compuestos **34** y **36**) que a su vez fueron los más potentes de todo el lote con $IC_{50} = 3,6$ y $4,0 \mu\text{g/mL}$, respectivamente; d) el análisis SAR de cada serie no fue posible realizarlo por falta de más compuestos activos, sin embargo en este trabajo se confirmó la potencialidad del esqueleto molecular de la (tetrahydro)indenoquinolina con el fragmento α -piridinil como un buen farmacóforo de actividad antitumoral. Finalmente cabe mencionar que estos resultados son bastante interesantes y atractivos para seguir realizando estudios de este tipo.

2.5. CONCLUSIONES

Se desarrolló un procedimiento sintético simple y eficiente de solo dos pasos para acceder con buenos rendimientos a las nuevas 6-(α -piridinil)-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **22-33** de fácil purificación, con alta regio- y diastereoselectividad, utilizando como precursores el indeno, anilinas y α -piridincarboxialdehído a través de la reacción imino DA de tres componentes mediante un protocolo “one-pot” y catalizada por el complejo dieterato-trifloruro de boro.

Se accedió a las respectivas 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34-43** a partir de las tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **22-27** y **30-33** de una manera fácil y sencilla via una reacción de oxidación (aromatización) mediada por azufre (S₈) y libre de solvente con muy buenos rendimientos, lo que demuestra la efectividad de la ruta sintética propuesta para obtener este tipo de quinolinas tetracíclicas. Tanto los derivados tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos como los indeno[2,1-*c*]quinolínicos son análogos de potente agente antitumoral TAS-103.

Los resultados preliminares de actividad antitumoral *in vitro*, de los compuestos ensayados, frente a cultivos de la línea de células cancerígenas MCF-7 (línea celular de cáncer de seno) mostraron que las tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **23-26** y **28** (IC₅₀ ≤ 10,1 µg/mL) y las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **34** y **36** (IC₅₀ ≤ 4,0 µg/mL) son las más efectivas. Estos resultados dan una luz del alto potencial bioactivo de este tipo de compuestos (tetrahidro)indenoquinolínicos y permiten proponer algunos de sus derivados como candidatos para futuros estudios de la relación estructura-actividad con el objeto de potencializar su actividad.

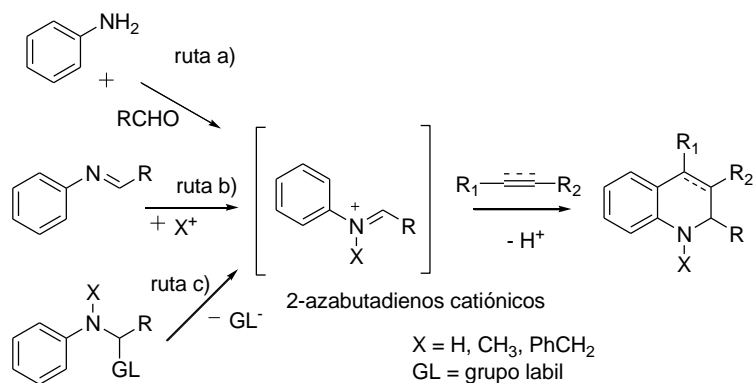
3. OBTENCIÓN DE NUEVOS DERIVADOS 4-ARIL-3-METIL-TETRAHIDRO-QUINOLÍNICOS, USANDO COMO PRECURSORES *N*-BENCILANILINAS Y PROPENILBENCENOS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIONICA

3.1. MARCO CONCEPTUAL

3.1.1. La reacción de imino DA cationica [$4\pi^+ + 2\pi$]

Una de las metodologías sintéticas más interesantes para acceder a los sistemas tetrahydroquinolínicos, por su simpleza y aprovechando todo el potencial de las reacciones de imino DA, es sin lugar a dudas su versión cationica. Varios estudios han sido desarrollados para llevar a cabo la cicloadición intermolecular e intramolecular entre 2-azabutadienos cargados positivamente (actuando como el componente 4π) y un alqueno (actuando como el componente 2π). Estos 2-azabutadienos cationicos pueden ser generados de diferentes formas, todas de gran importancia (Esquema 33): la ruta *a*) donde se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carboxílicos (especialmente formaldehído y otros aldehídos) en presencia de un medio ácido apropiado para obtener el 2-azadieno; la ruta *b*) donde las iminas preformadas son tratadas con un ácido protónico o de Lewis (ésta es la vía más común, también conocida como imino DA mediada por ácidos de Lewis); y por último, la ruta *c*) donde el ión iminio es producido por la pérdida *in situ* de un grupo lábil e ionizable.³⁶

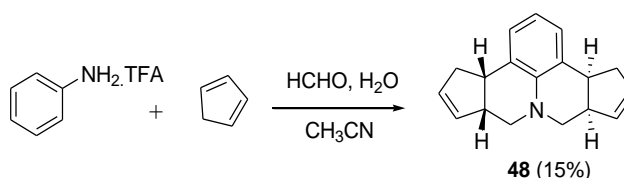
Esquema 33. Posibles vías de acceso a los precursores cationicos 2-azabutadienos.



3.1.2. Síntesis de tetrahydroquinolinas a través de la reacción imino DA catiónica

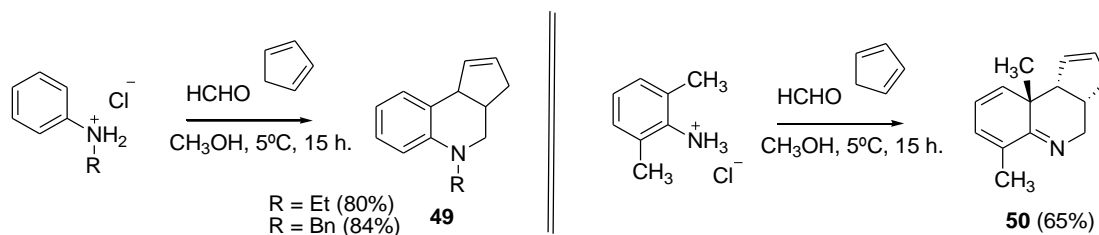
Los primeros ejemplos de síntesis de tetrahydroquinolinas vía cicloadición imino DA catiónica, fueron reportados a finales de los años 80 por el Profesor Grieco y colaboradores.¹⁰⁸ En este caso la obtención de las nuevas tetrahydroquinolinas tuvo lugar a través de la formación *in situ* de derivados de iones iminio, que actúan como heterodienos y fueron obtenidos a partir de anilinas y formaldehído. Su interacción con el ciclopentadieno en presencia de TFA y de acetonitrilo condujo a la formación del respectivo compuesto **48** (Esquema 34).

Esquema 34. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción imino Diels-Alder catiónica.



Además, las especies imínicas 2-azadienocatiónicas generadas a partir de anilinas o tetrahydroquinolinas con formaldehído también experimentan la reacción de cicloadición [4⁺+2] con el ciclopentadieno para obtener derivados de la ciclopenta[*c*]quinolina **49**, **50** con un alto grado de regioselectividad y elevada diastereoselectividad¹⁰⁹ (Esquema 35).

Esquema 35. Síntesis de derivados de ciclopenta[*c*]quinolinas vía cicloadición [4⁺+2 π].

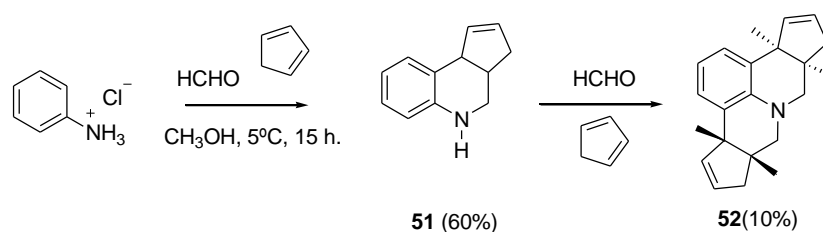


¹⁰⁸ Grieco, P. A. and Bahsas, Ali. "Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: Synthesis of novel tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5855-5858.

¹⁰⁹ Posson, H.; Hurvois, J-P. and Moinet, C. "Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[*c*]Quinoline Derivatives". *Synlett* **2000**, 209-212.

En este tipo de reacciones se pueden presentar competencias por la doble cicloadición, en la que el producto de cicloadición inicial **51** se condensa con una molécula de aldehído adicional y participa en una segunda cicloadición, que en principio permite la formación de otro producto, en este caso pentacíclico **52** (Esquema 36). Cabe anotar, que este tipo de inconvenientes sintéticos es particularmente prevaleciente cuando se usa el formaldehído como compuesto carbonílico.

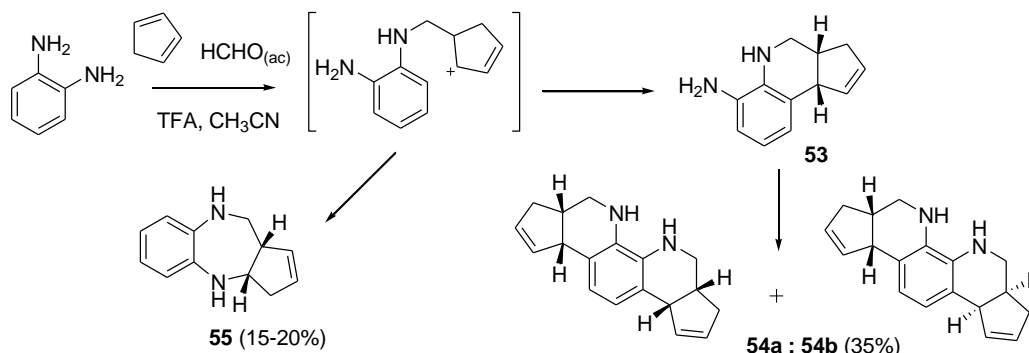
Esquema 36. Competencia que se presenta cuando se usa exceso de formaldehído.



Mellor y colaboradores¹¹⁰ extendieron las apreciaciones iniciales de Grieco usando *ortho*-fenilendiamina, un compuesto de comportamiento único, ya que en presencia de formaldehído y ciclopentadieno produce tres tipos de productos. Por un lado, con exceso de formaldehído y ciclopentadieno se obtienen las diaminas pentacíclicas **54**, mientras que la formación de las diaminas tricíclicas **53** son favorecidas cuando se usó formaldehído como reactivo limitante. La serie de las benzodiazepinas sustituidas **55** se obtienen gracias a la “intersección” de los intermediarios de reacción a través de un mecanismo por pasos con un intermediario catiónico (Esquema 37).

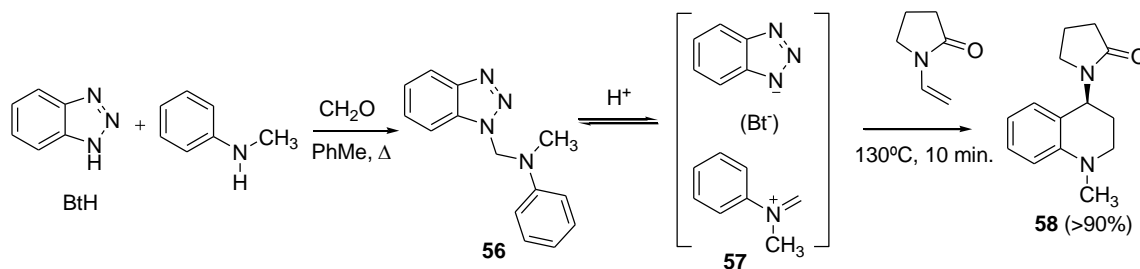
¹¹⁰ Mellor, J. M.; Merriman, G. D. and Mitchell, P. L. “Reaction of *ortho*-Phenylenediamines with Electron Rich Alkenes and Formaldehyde”. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12383-12392.

Esquema 37. Posible mecanismo por pasos en la síntesis de ciclopenta[*c*]quinolinas.



Al mismo tiempo, el Profesor Katritzky y sus colaboradores¹¹¹ reportaron el uso del benzotriazol (BtH) como un poderoso auxiliar o mediador en la síntesis de tetrahydroquinolinas multisustituidas, a través de un intermediario catiónico 2-azabutadiénico. Los derivados del benzotriazol (*N*-alquil-1-fenil-1*H*-benzotriazol-1-metanaminas) **56**, resultaron ser sustratos versátiles y útiles en la reacción de imino DA catalizada por el ácido *p*-TsOH (Esquema 38). De hecho, en presencia del *p*-TsOH los compuestos **56** generan los cationes de 2-azadienos **57**, los cuales reaccionan vía un proceso de cicloadición [4⁺+2] con diferentes enamidas derivadas, como por ejemplo, la *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), para acceder a la respectiva THQ **58**.

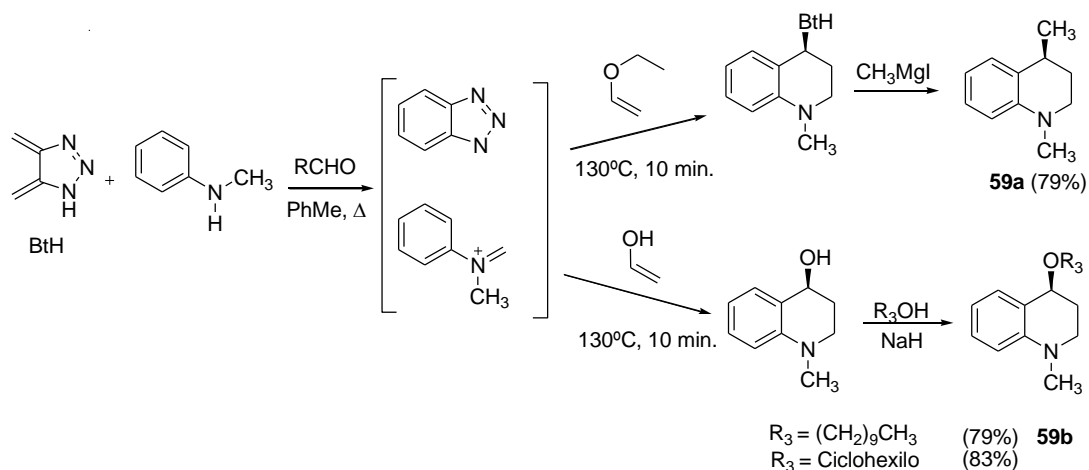
Esquema 38. El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de tetrahydroquinolinas.



¹¹¹ Katritzky, A; Rachwal, B. and Rachwal, S. "Reactions of *N*-alkyl-*N*-phenyl-1*H*-benzotriazole-1-methanamines with *N*-Vinylamides and *N*-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993-4001.

Después de este estudio, los mismos autores reportaron que cuando se utilizan como dienófilo el vinil etil éter¹¹² o el etenol,¹¹³ bajo las mismas condiciones de reacción que fueron descritas cuando se utilizó la N-vinilpirrolidona, son obtenidas las respectivas tetrahydroquinolinas **59a** y **59b** a temperaturas moderadas (alrededor de 130°C), en cortos tiempos de reacción y muy buenos rendimientos (Esquema 39).

Esquema 39. Síntesis de THQ utilizando nuevamente un derivado del benzotriazol.



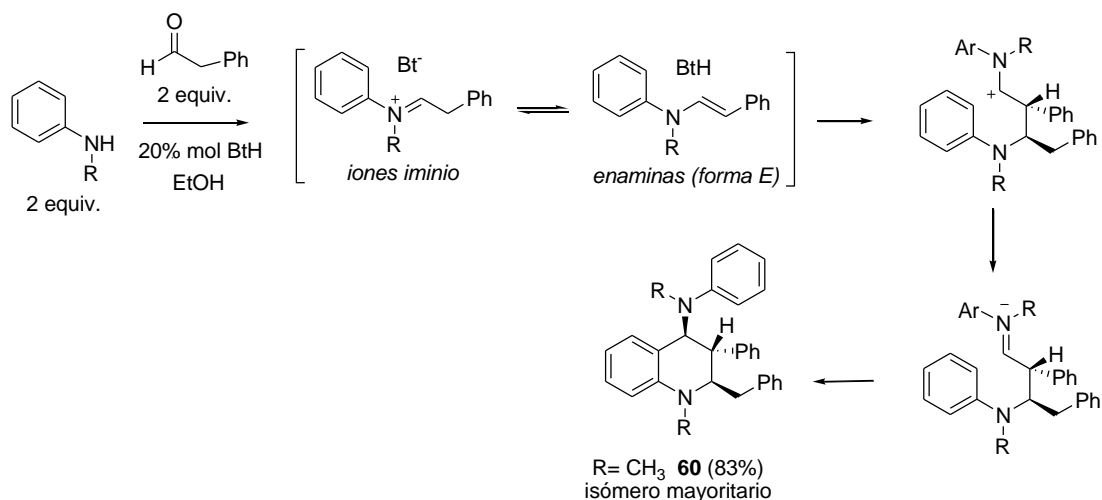
Una extensión de la metodología propuesta inicialmente por Katritzky, basada precisamente en el benzotriazol, es el trabajo reportado por Fang y colaboradores,¹¹⁴ quienes utilizaron un exceso de N-alquilanilinas, aldehídos y benzotriazol, y observaron la formación tanto de iones iminio como enaminas (exclusivamente el *E*-diastereoisómero), que reaccionan entre sí dando lugar a la formación de 4-*N*-arilamino tetrahydroquinolinas sustituidas **60**, presumiblemente a través de un mecanismo de reacción por pasos (Esquema 40).

¹¹² Katritzky, A.; Rachwal, B. and Rachwal, S. "Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazole to Enammas, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 812-813.

¹¹³ Katritzky, A.; Rachwal, B. and Rachwal, S. "A Versatile Method for the preparation of Substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7631-7640.

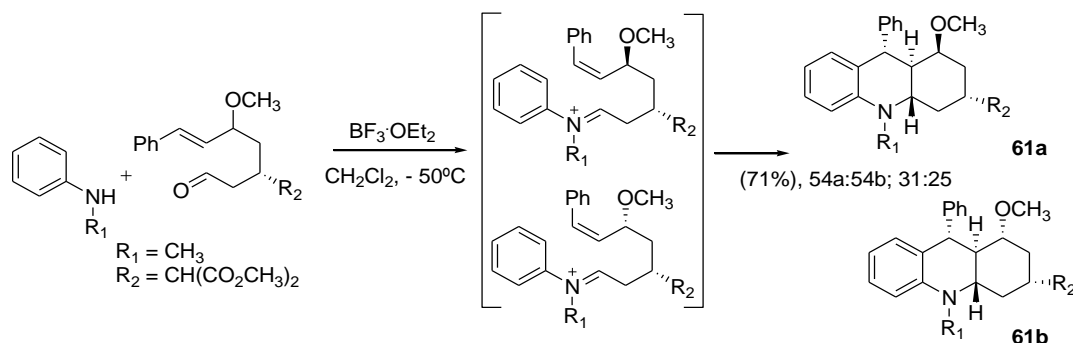
¹¹⁴ Talukdar, S.; Chen, C-T. and Fang, J-M. "A Stereoselective Route to Polysubstituted Tetrahydroquinolines by Benzotriazole-Promoted Condensation of Aliphatic Aldehydes and Aromatic Amines". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148-3153.

Esquema 40. Posible esquema sintético por pasos para acceder a las *N*-arilamino THQs.



Por otro lado, también se han reportado algunas reacciones tipo dominó entre las *N*-alquilanilinas y aldehídos polifuncionalizados que conducen a la formación de iminas y luego de una cicloadición [4+2] intramolecular para producir octahidroacridinas hasta con cinco estereocentros **61**¹¹⁵ (Esquema 41). Estos procesos no solo han demostrado ser muy efectivos, sino también altamente diastereoselectivos.

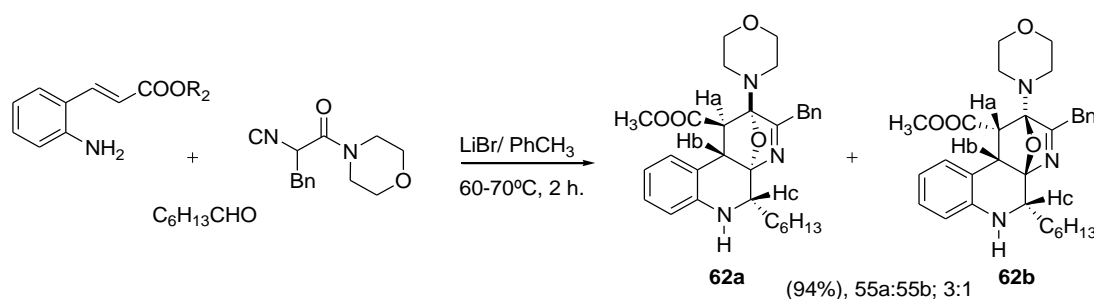
Esquema 41. Síntesis de octahidroacridinas vía reacción dominó.



¹¹⁵ Beifuss, U.; Herde, A. and Ledderhose, S. "Highly diastereoselective synthesis of octahydroacridines by domino imine condensation-intramolecular polar [4π⁺+2π]-cycloaddition of anilines and ω-unsaturated aldehydes". *Chem. Commun.* **1996**, 1213-1214.

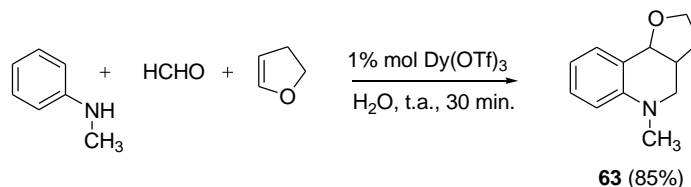
Otro ejemplo de este tipo de cicloadición fue reportado por Zhu y colaboradores,¹¹⁶ quienes desarrollaron un proceso dominó multicomponente, por medio de una reacción de tres componentes tipo Ugi / reacción de Diels-Alder intramolecular se llevó a cabo la síntesis de las tetrahydroquinolinas tetracíclicas oxo-punteadas **62** a partir de la condensación de un *o*-amino cinamato, α -isociano acetamida y un aldehído apropiado con buenos rendimientos (Esquema 42).

Esquema 42. Reacción tipo Ugi de 3 componentes / reacción de Diels Alder intramolecular.



De acuerdo con las tendencias actuales de la química orgánica sintética, esta metodología también ha sido objeto de diferentes estudios para estar al día con los principios de la química verde. Precisamente, Chen y Qian¹¹⁷ reportaron una reacción de condensación de tres componentes simple y muy eficiente entre *N*-metilanilinas, formaldehído comercial y alquenos ricos electrónicamente para la síntesis de THQs 1,4-disustituidas **63** usando solo 1% mol de Dy(OTf)₃ como catalizador en agua como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 43).

Esquema 43. Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando Dy(OTf)₃ como catalizador.

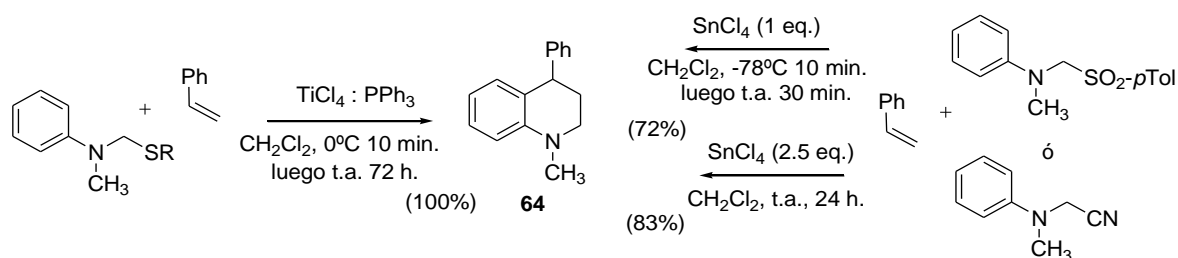


¹¹⁶ Gonzalez-Zamora, E.; Fayol, A.; Bois-Choussy, M.; Chiaroni, A. and Zhu, J. "Three component synthesis of oxo-bridged tetracyclic tetrahydroquinoline". *Chem. Commun.* **2001**, 1684-1685.

¹¹⁷ Chen, R. and Qian, C. "One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by Dy(OTf)₃ in aqueous solution". *Synth. Commun.* **2002**, 32, 2543-2548.

El ión iminio puede ser también producido por la pérdida *in situ* de un grupo lábil e ionizable de un sustrato muy particular (Esquema 33, ruta c). Ejemplos del uso de estos intermediarios en la síntesis de THQs fueron reportados por Beifuss y colaboradores, quienes utilizaron tiometilaminas¹¹⁸, α -arilaminosulfonas y α -arilaminonitrilos,¹¹⁹ en presencia de un ácido de Lewis adecuado como catalizador y dienófilos, accedieron a los derivados tetrahydroquinolínicos con buenos rendimientos y muy alta regio y diastereoselectividad (Esquema 44).

Esquema 44. Pérdida *in situ* de grupo lábil e ionizable del sustrato en la síntesis de THQs.



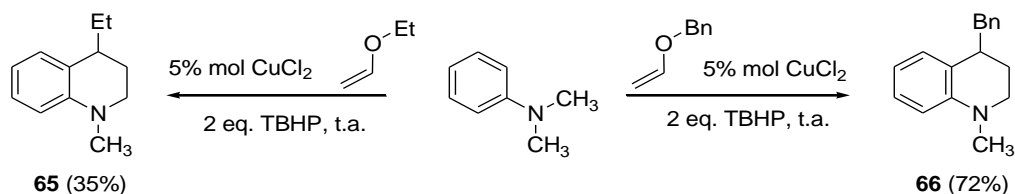
Xi y su grupo¹²⁰ también propusieron la síntesis del sistema tetrahydroquinolínico utilizando esta metodología. En este caso, partieron de *N*-metil-*N*-alquilaminas (por ejemplo, la *N,N*-dimetilanimilina) y alquil vinil éteres (metil vinil éter o bencil vinil éter) empleando las condiciones oxidativas del *t*-butilhidroperóxido (TBHP) en presencia de CuCl_2 como catalizador, lo que permitió la formación de las respectivas *N*-metil THQs 4-sustituidas **65** y **66** (Esquema 45).

¹¹⁸ Beifuss, U. and Ledderhose, S. "Intermolecular Polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions of Cationic 2-Azabutadienes from Thiomethylamines: A New and Efficient Method for the Regio- and Diastereo-selective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2137-2138.

¹¹⁹ Beifuss, U.; Kunz, O.; Ledderhose, S.; Taraschewski, M. and Tonko, C. "Cationic 2-Azabutadienes from α -Arylamino-sulfonas y α -Arylamino-nitrilo: Intermolecular Polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions for the Regio- and Diastereo-selective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *Synlett* **1996**, 34-36.

¹²⁰ Yang, X.; Xi, C. and Jiang, Y. "CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-butylhydroperoxyde". *Molecules* **2006**, *11*, 978-987.

Esquema 45. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de *N*-metil-*N*-alquilaminas.



Teniendo todo lo anterior en mente, se puede afirmar a manera de resumen que el evidente crecimiento del interés hacia la preparación, caracterización y estudios farmacológicos de los derivados tetrahydroquinolínicos de origen natural o sintético, se debe principalmente a que muchos de estos compuestos juegan roles bioquímicos muy importantes. Varios métodos de preparación se han desarrollado para la síntesis de las THQs, incluida la reacción de Povarov o reacción de imino DA de tres componentes catalizada por ácidos de Lewis.³⁶ Sin embargo, es pertinente mencionar³⁶ que son muy poco comunes las metodologías generales de síntesis para compuestos tetrahydroquinolínicos sólo sustituidos en los carbonos C-3 y C-4. De hecho, un solo ejemplo de esta reacción ha sido reportado¹²¹ y los métodos que existen demandan de condiciones severas de reacción, del uso de reactivos de alto costo o de ambas cosas al tiempo.^{104,109,114,115,122} Finalmente, cabe mencionar que el uso de los derivados fenilpropenoides (*trans*-anetol e isoeugenol) como dienófilos en este tipo de cicloadición polar es muy pobremente estudiada, a pesar de que estos compuestos se encuentran como componentes importantes en aceites esenciales de planta aromáticas y medicinales, lo que los convierte en “materias primas renovables”.¹²³

¹²¹ Dehnhardt, C. M.; Espinal, Y. and Venkatesan A. M. “Practical One-Pot Procedure for the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines by the Imino-Diels-Alder Reacción”. *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 796-802.

¹²² a) Kim, Y.; Shin, E-K.; Beak, P. and Park, Y-S. “Asymmetric Syntheses of 3,4-Substituted Tetrahydroquinoline Derivatives by (-)-Sparteine-Mediated Dynamic Thermodynamic Resolution of 2-(α -Lithiobenzyl)-*N*-pivaloylaniline”. *Synthesis* **2006**, 3805-3808. b) Gogte, V. N.; Mukhedkar, V. A.; Nanaky, H. M-El.; Salama, M. A. and Tilak. B. D. *Ind. J. Chem.* **1974**, *12*, 1234. c) Gogte, V. N.; Salama, M. A. and Tilak, B. D. “Synthesis of nitrogen heterocyclics-VI: Stereochemistry of hydride transfer in acid-catalyzed disproportionation of 3,4-disubstituted 1,2-dihydroquinolines”. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 173-181. d) Tilak, B. D.; Ravindranathan, T. and Subbaswami, K. N. *Ind. J. Chem.* **1968**, *6*, 422. e) Beifuss, U.; Lederhosen, S. and Onrush, V. “Generation of cationic 2-azabutadienes from *N,S*-acetyls and their use for the region- and diastereoselective synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by intermolecular $[4\pi^+ + 2\pi]$ cycloadditions”. *ARKIVOC* **2005**, *5*, 147-173. f) Katritzky, A. B.; Nichols, D. A.; Qi, M. and Yang, B. “Lewis Acid Assisted Reactions of *N*-(α -Aminoalkyl)benzotriazoles and Unactivated Alkenes for the Facile Synthesis of 4-, 2,4-, and 3,4-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines”. *J. Heterocyclic. Chem.* **1997**, *34*, 1259-1262.

¹²³ a) Kouznetsov, V. V.; Merchan A., D. and Romero B., A. R. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3097. b) Kouznetsov, V. V.; Romero B., A. R.; Stashenko, E. E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8855. c) Kouznetsov, V. V.; Bello, J. S.; Amado-Torres, D. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5855.

Continuando con el programa de investigación del LQOBio, encaminado hacia la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos bioactivos, se abordó la estrategia de la reacción imino Diels-Alder Catiónica con los dienófilos *trans*-anetol y el isoeugenol, cuyos resultados se describen en este capítulo. Se esperaba obtener novedosos derivados *N*-bencil-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos utilizando, 1) la reacción de imino DA en su versión catiónica bajo condiciones convencionales (que implican el uso de precursores comerciales y disolventes comunes); 2) el uso de condiciones de reacción nuevas para promover la reacción de desbencilación; 3) se discutieron algunos resultados preliminares acerca de estudios farmacológicos frente a diferentes cepas de hongos patógenos.

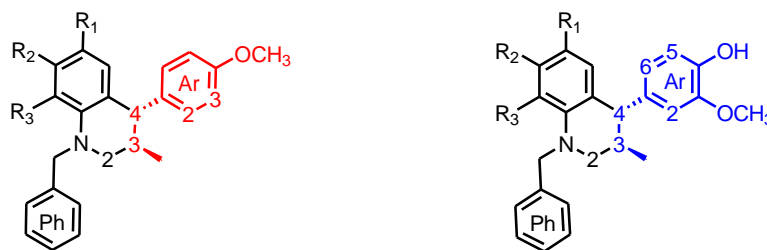
3.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

3.2.1. Consideraciones generales (igual que para el aparte 1.2.1)

3.2.2. Obtención de las nuevas 4-aril-3-metil-tetrahidroquinolinas sustituidas vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

a) Obtención de las nuevas *N*-bencil-4-aril-3-metil-tetrahidroquinolinas

Figura 40. Estructuras de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-tetrahidroquinolinas **44-51** obtenidas utilizando como dienófilos en la reacción, el *trans*-anetol y el isoeugenol comerciales.



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
<u>44</u>	H	H	H
<u>45</u>	CH ₃	H	H
<u>46</u>	OCH ₃	H	H
<u>47</u>	Cl	H	H

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
<u>48</u>	H	H	H
<u>49</u>	CH ₃	H	H
<u>50</u>	OCH ₃	H	H
<u>51</u>	Cl	H	H

Metodología general

Un reactor tipo Schlenk previamente secado, fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente después fue llenado con nitrógeno (N_2). Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron las soluciones de *N*-bencilanilina (1.0 mmol) y de formaldehído (37% en metanol) (1.10 mmol) en CH_3CN anhidro (10 mL), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 10 min., transcurrido el tiempo el sistema fue enfriado a 0°C y se adicionó gota a gota la solución de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1 equiv.). Pasados otros 30 min., se adicionó a la mezcla de reacción (durante 5 min.) la solución también en CH_3CN (10 mL)

del dienófilo comercial, *trans*-anetol o *cis/trans*-isoeugenol (1.10 mmol). La mezcla final de reacción se agitó vigorosamente a 70°C por 8 horas. Luego de completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), dicha mezcla fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado en cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para finalmente obtener puras las respectivas tetrahydroquinolinas 44-51.

3.2.2.1. *trans-N-Bencil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (44)*. A partir de 0.30 g (1.64 mmol) de *N*-bencilanilina, 0.07 g (1.80 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.27 g (1.80 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 0.23 g (1.64 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.33 g (0.97 mmol) de la *N*-BnTHQ 44; Sólido blanco; P.f. 89-91 °C; Rto, 59 %; IR (KBr): 3024, 2946, 1612, 1511, 1242 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.89 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, -CH₃), 2.15 (1H, m, 3-H), 3.02 (1H, dd, *J* = 11.3, 8.1 Hz, 2a-H), 3.23 (1H, dd, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 2b-H), 3.43 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, 5-H), 3.57 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 4-H), 3.78 (3H, s, -OCH₃), 4.45 (2H, s, -CH₂-Ph), 6.43 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2-H_{Ar}), 6.65 (1H, br. d, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 8-H), 6.80 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H_{Ar}), 6.98 (2H, dd, *J* = 8.7, 3.2 Hz, 6-H y 7-H), 7.21-7.32 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 157.9, 143.5, 139.3, 137.9, 130.9, 130.8, 129.9 (2C), 129.4, 128.5 (2C), 127.4, 127.3, 126.7 (2C), 113.6 (2C), 110.9, 55.6, 55.2, 54.6, 50.6, 34.9, 18.2. *Anal. Calculado para* C₂₄H₂₅NO (343 g/mol): C, 83.93; H, 7.34; N, 4.08.

3.2.2.2. *trans-N-Bencil-3,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (45)*. A partir de 0.30 g (1.52 mmol) de *N*-bencil-4-metilanilina, 0.07 g (1.67 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.25 g (1.67 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 0.22 g (1.52 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.46 g (1.27 mmol) de la *N*-BnTHQ 45; Sólido blanco; P.f. 88-90 °C; Rto, 61 %; IR (KBr): 3024, 2962, 1620, 1512, 1250 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.92 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, -CH₃), 2.08 (3H, s, 6-CH₃), 2.19 (1H, m, 3-H), 3.03 (1H, dd, *J* = 11.4, 7.9 Hz, 2a-H), 3.27 (1H, dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 2b-H), 3.62 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, -OCH₃),

4.49 (2H, s, -CH₂-Ph), 6.49 (2H, m, , 8-H y 5-H), 6.80 (1H, dd, $J = 8.5, 1.5$ Hz, 7-H), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.01 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.22-7.34 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 157.9, 143.2, 139.2, 137.9, 131.0, 129.9 (2C), 128.5 (2C), 127.8, 126.7 (2C), 126.6, 125.0, 124.5, 113.6 (2C), 111.0, 55.6, 55.2, 54.5, 50.7, 34.8, 20.3, 18.2. EM (EI), m/z : 357 (65, M^+), 234 (64), 158 (69), 121 (38), 91 (100). *Anal. Calculado para C₂₅H₂₇NO* (357 g/mol): 83.99; H, 7.61; N, 3.92.

3.2.2.3. *trans-N-Bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (46)*. A partir de 0.30 g (1.41 mmol) de *N*-bencil-4-metoxianilina, 0.06 g (1.42 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.23 g (1.55 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 0.20 g (1.41 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.46 g (1.27 mmol) de la *N*-BnTHQ **46**; Sólido beige; P.f. 113-115 °C; Rto, 69 %; IR (KBr): 3031, 2954, 1612, 1504, 1249 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.92 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, -CH₃), 2.21 (1H, m, 3-H), 3.04 (1H, dd, $J = 11.3, 8.4$ Hz, 2a-H), 3.25 (1H, dd, $J = 11.3, 3.7$ Hz, 2b-H), 3.58 (3H, s, 6-OCH₃), 3.62 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 4-H), 3.79 (3H, s, -OCH₃), 4.46 (2H, s, -CH₂-Ph), 6.29 (1H, d, $J = 2.8$ Hz, 5-H), 6.51 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H), 6.59 (1H, dd, $J = 8.9, 2.9$ Hz, 7-H), 6.84 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2-H_{Ar}), 7.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.23-7.34 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.0, 150.9, 140.2, 139.4, 137.4, 130.0 (2C), 128.5 (2C), 126.8 (2C), 126.7, 126.4, 116.6, 113.7 (2C), 112.6, 112.0, 56.1, 55.6, 55.2, 54.9, 51.1, 34.9, 18.2. EM (EI), m/z : 373 (80, M^+), 250 (12), 174 (82), 121 (27), 91 (100). *Anal. Calculado para C₂₅H₂₇NO₂* (373 g/mol): 80.40; H, 7.29; N, 3.75.

3.2.2.4. *trans-N-Bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (47)*. A partir de 0.30 g (1.38 mmol) de *N*-bencil-4-cloroanilina, 0.06 g (1.52 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.22 g (1.52 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 0.20 g (1.38 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.39 g (1.05 mmol) de la *N*-BnTHQ **47**; Sólido blanco; P.f. 125-127 °C; Rto, 76 %; IR (KBr): 3030, 2954, , 1604, 1513, 1249 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, -CH₃), 2.20 (1H, m, 3-H), 3.10 (1H, dd, $J = 11.5, 8.1$ Hz, 2a-H), 3.30 (1H, dd, $J =$

11.6, 3.7 Hz, 2b-H), 3.60 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 4-H), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 4.50 (2H, s, -CH₂-Ph), 6.46 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 8-H), 6.63 (1H, br.s, 5-H), 6.85 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 2-H_{Ar}), 6.91 (1H, dd, $J = 7.7, 2.1$ Hz, 7-H), 7.01 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 3-H_{Ar}), 7.24-7.35 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.2, 143.9, 138.4, 136.7, 129.9, 129.8 (2C), 128.7 (2C), 127.0, 127.0, 126.5 (2C), 126.2, 120.6, 113.9 (2C), 112.0, 55.4, 55.2, 54.6, 50.6, 34.3, 18.2. EM (EI), m/z : 377 (60, M^+), 254 (36), 178 (39), 121 (29), 91 (100). *Anal. Calculado para C₂₄H₂₄ClNO* (377 g/mol): C, 76.28; H, 6.40; Cl, 9.38; N, 3.71.

3.2.2.5. *trans-N-Bencil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (48)*. A partir de 0.30 g (1.64 mmol) de *N*-bencilanilina, 0.07 g (1.80 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.23 g (1.80 mmol) de *trans/cis*-isoeugenol comercial; empleando 0.23 g (1.64 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhído a 70°C, se obtuvieron 0.43 g (1.16 mmol) de la *N*-BnTHQ **48**; Sólido blanco; P.f. 167-169 °C; Rto, 49 %; IR (KBr): 3417, 3024, 2954, 1605, 1512, 1265 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, -CH₃), 2.16 (1H, m, 3-H), 3.04 (1H, dd, $J = 10.5, 9.0$ Hz, 2a-H), 3.26 (1H, dd, $J = 11.2, 2.8$ Hz, 2b-H), 3.44 (1H, br. s, 5-H), 3.54 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 4-H), 3.72 (3H, s, -OCH₃), 4.45 (2H, d, $J = 6.9$ Hz, -CH₂-Ph), 5.52 (1H, s, -OH), 6.44 (2H, br. t, $J = 7.9$ Hz, 8-H y 6-H), 6.53 (1H, s, 2-H_{Ar}), 6.58 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 6-H_{Ar}), 6.64 (1H, br. d, $J = 8.1$ Hz, 7-H), 6.82 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7.20-7.35 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 146.4, 143.8, 143.5, 139.3, 137.5, 130.7, 129.6, 128.5 (2C), 127.3, 126.7, 126.7 (2C), 124.4, 122.2, 113.9, 111.1, 110.8, 55.9, 55.7, 54.9, 51.3, 34.8, 18.2. EM (EI), m/z : (ND). *Anal. Calculado para C₂₄H₂₅NO₂* (359 g/mol): C, 80.19; H, 7.01; N, 3.90.

3.2.2.6. *trans-N-Bencil-3,6-dimetil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (49)*. A partir de 0.30 g (1.52 mmol) de *N*-bencil-4-metilanilina, 0.07 g (1.67 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.27 g (1.67 mmol) de *trans/cis*-isoeugenol comercial; empleando 0.22 g (1.52 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhído a 70°C, se obtuvieron 0.43 g (1.16 mmol) de la *N*-BnTHQ **49**; Sólido blanco; P.f. 127-129 °C; Rto, 76 %; IR (KBr): 3433, 3024, 2916, 1612, 1512, 1273 cm⁻¹; ¹H RMN (400

MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.99 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, -CH₃), 2.15 (3H, s, -CH₃), 2.27 (1H, m, 3-H), 3.12 (1H, dd, $J = 11.3, 8.2$ Hz, 2a-H), 3.36 (1H, dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 2b-H), 3.67 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 4-H), 3.87 (3H, s, -OCH₃), 4.55 (2H, br. d, $J = 7.2$ Hz, -CH₂-Ph), 5.58 (1H, s, -OH), 6.57 (1H, br. d, $J = 8.4$ Hz, 8-H), 6.59 (1H, br. s, 5-H), 6.69 (2H, br. d, $J = 8.3$, Hz, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.86 (1H, dd, $J = 8.2, 1.4$ Hz, 7-H), 6.88 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7.26-7.40 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 146.5, 143.9, 143.2, 139.2, 137.6, 130.9, 128.5 (2C), 127.8, 126.7, 126.7 (2C), 125.1, 124.5, 122.2, 114.0, 111.1, 110.9, 55.9, 55.6, 54.7, 51.3, 34.7, 20.2, 18.3. EM (EI), m/z : 373 (77, M^+), 282 (10), 234 (69), 158 (86), 137 (24), 91 (100). *Anal. Calculado para C₂₅H₂₇NO₂ (373 g/mol): C, 80.40; H, 7.29; N, 3.75.*

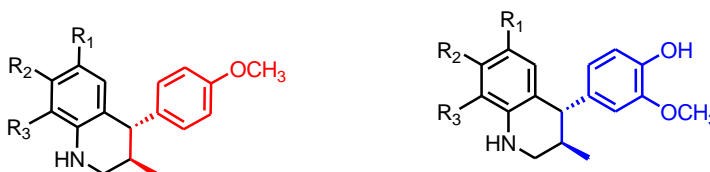
3.2.2.7. *trans-N-Bencil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (50)*. A partir de 0.30 g (1.41 mmol) de *N*-bencil-4-metoxianilina, 0.06 g (1.55 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.25 g (1.55 mmol) de *trans/cis*-isoeugenol comercial; empleando 0.20 g (1.41 mmol) BF₃·OEt₂, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C, se obtuvieron 0.33 g (0.84 mmol) de la *N*-BnTHQ **50**; Sólido beige; P.f. 121-123 °C; Rto, 60 %; IR (KBr): 3479, 3024, 2946, 1605, 1511, 1249 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.92 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, -CH₃), 2.22 (1H, m, 3-H), 3.04 (1H, dd, $J = 11.2, 8.7$ Hz, 2a-H), 3.27 (1H, dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 2b-H), 3.58 (3H, s, 6-OCH₃), 3.59 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 4.46 (2H, d, $J = 2.6$ Hz, -CH₂-Ph), 5.55 (1H, s, -OH), 6.32 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 5-H), 6.53 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H), 6.59 (2H, m, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.63 (1H, dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 7-H), 6.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H_{Ar}), 7.23-7.32 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 150.9, 146.5, 144.0, 140.1, 139.3, 137.1, 128.5 (2C), 126.8, 126.7 (2C), 126.3, 122.2, 116.6, 114.0, 112.6, 111.9, 111.1, 56.1, 55.9, 55.6, 55.1, 51.7, 34.8, 18.2. EM (EI), m/z (%): 389 (66, M^+), 250 (21), 174 (100), 131 (16), 91 (99). *Anal. Calculado para C₂₅H₂₇NO₃ (389 g/mol): C, 77.09; H, 6.99; N, 3.60.*

3.2.2.8. *trans-N-Bencil-6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (51)*. A partir de 0.30 g (1.38 mmol) de *N*-bencil-4-cloroanilina, 0.06 g (1.52 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.25 g (1.52 mmol) de *trans/cis*-isoeugenol

comercial; empleando 0.20 g (1.38 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, en 30 mL de MeCN anhidro a 70°C , se obtuvieron 0.42 g (1.06 mmol) de la *N*-BnTHQ **51**; Sólido Blanco; P.f. $136\text{-}138^\circ\text{C}$; Rto, 77 %; IR (KBr): 3425, 3032, 2947, 1597, 1512, 1273 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.20 (1H, m, 3-H), 3.10 (1H, dd, $J = 11.5, 8.3$ Hz, 2a-H), 3.32 (1H, dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 2b-H), 3.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 4-H), 3.82 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.50 (2H, s, $-\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.57 (1H, s, $-\text{OH}$), 6.47 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 8-H), 6.58 (1H, br.s, 5-H), 6.59 (1H, dd, $J = 8.2, 1.5$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.65 (1H, d, $J = 2.2$ Hz, 2- H_{Ar}), 6.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 5- H_{Ar}), 6.91 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 7-H), 7.22-7.34 (5H, m, todos- H_{Ph}). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 146.6, 144.2, 143.8, 138.3, 136.4, 129.8, 128.6 (2C), 127.1, 127.0, 126.5 (2C), 126.2, 122.1, 120.5, 114.2, 111.9, 110.9, 55.9, 55.4, 54.7, 51.1, 34.2, 18.1. EM (EI), m/z (%): 393 (37, M^+), 254 (30), 178 (40), 137 (20), 91 (100). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{ClNO}_2$ (393 g/mol): C, 73.18; H, 6.14; Cl, 9.00; N, 3.56.

b) Obtención de las nuevas *N*-H-4-aryl-3-metil-tetrahidroquinolinas

Figura 41. Estructuras de las *N*-H-4-aryl-3-metil-tetrahidroquinolinas **52-59** obtenidas vía una reacción de desbencilación con hidrogeno molecular (H_2) catalizada por paladio.



Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
52	H	H	H
53	CH ₃	H	H
54	OCH ₃	H	H
55	Cl	H	H

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
56	H	H	H
57	CH ₃	H	H
58	OCH ₃	H	H
59	Cl	H	H

Metodología general

En un balón de 100 mL previamente seco, se colocó una mezcla de la *N*-bencil-4-aryl-3-metil-tetrahydroquinolina **44-51** (1.0 mmol) en metanol (50 mL) (en algunos casos se utilizó una mezcla metanol: diclorometano 3:1 para mejorar la solubilidad de algunos precursores), luego se adicionó una cantidad catalítica de paladio soportado sobre carbón activado (10 % p/p) y se inyectó al sistema hidrógeno molecular, durante el transcurso de la reacción la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por 14-16 horas. Luego de completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla final de reacción fue filtrada y el filtrado se concentró al vacío, fue diluida en agua (20 mL) y extraída con diclorometano (3×15 mL). Luego la fase orgánica fue separada, secada (Na₂SO₄) y concentrada al vacío. Finalmente, el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para obtener puras las respectivas *N*-H-4-aryl-3-metil-tetrahydroquinolinas **52-59**.

3.5.2.9. *trans*-4-(4-Metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (52). A partir de 0.50 g (1.46 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **44**, en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.35 g (1.37 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **52**; Sólido verdoso; P.f. 73-75 °C. Rto, 94 %; IR (KBr): 3410, 2954, 1612, 1512 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.89 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, -CH₃), 2.04 (1H, m, 3-H), 2.95 (1H, dd, *J* = 11.1, 8.6 Hz, 2a-H), 3.21 (1H, dd, *J* = 11.2, 3.5 Hz, 2b-H), 3.45 (1H, br. dd, *J* = 6.1, 2.0 Hz, 5-H), 3.51 (1H, d, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, -OCH₃), 6.46 (2H, br. dd, *J* = 8.6, 6.5 Hz, 2-H_{Ar}), 6.64 (1H, dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 8-H), 6.81 (2H, dd, *J* = 8.6 Hz, 3-H_{Ar}), 6.98 (2H, br. dd, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 6-H y 7-H). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 158.0, 142.5, 138.0, 130.9, 130.7, 130.0 (2C), 127.1, 124.0, 114.1, 113.5 (2C), 55.1, 50.3, 47.2, 35.3, 18.0. *Anal. Calculado para* C₁₇H₁₉NO (253 g/mol): C, 80.60; H, 7.56; N, 5.53.

3.2.2.10. *trans*-3,6-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (53). A partir de 0.50 g (1.40 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **45**, en presencia de paladio sobre

carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.34 g (1.29 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **53**; Sólido amarillo; P.f. 71-73 °C. Rto, 92 %; IR (KBr): 3412, 2962, 1604, 1504 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.08 (4H, br. s, 6- CH_3 y 3-H), 2.98 (1H, dd, $J = 11.1, 8.5$ Hz, 2a-H), 3.24 (1H, dd, $J = 11.2, 3.5$ Hz, 2b-H), 3.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 4-H), 3.80 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.46 (2H, br. d, $J = 8.1$ Hz, 8-H y 5-H), 6.79 (1H, dd, $J = 8.1, 1.4$ Hz, 7-H), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2- H_{Ar}), 7.03 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3- H_{Ar}). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 157.9, 142.3, 138.0, 131.0, 130.0 (2C), 127.6, 126.3, 124.3, 114.1, 113.6 (2C), 55.2, 50.4, 47.2, 35.3, 20.4, 18.0. EM (EI), m/z (%): 267 (65, M^+), 252 (9), 238 (21), 158 (31), 144 (100), 121 (20). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ (267 g/mol): C, 80.86; H, 7.92; N, 5.24.

3.2.2.11. *trans*-6-Metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (54). A partir de 0.50 g (1.34 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **46**, en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.36 g (1.27 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **54**; Aceite rojizo. Rto, 95 %; IR (KBr): 3317, 2962, 1605, 1512 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.07 (1H, s, N-H), 2.10 (1H, m, 3-H), 2.98 (1H, dd, $J = 11.1, 8.9$ Hz, 2a-H), 3.25 (1H, dd, $J = 11.2, 3.4$ Hz, 2b-H), 3.57 (1H, d, 9.0 Hz, 4-H), 3.59 (3H, s, 6- OCH_3), 3.78 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 6.24 (1H, d, $J = 2.7$ Hz, 5-H), 6.51 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 8-H), 6.61 (1H, dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 7-H), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2- H_{Ar}), 7.04 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3- H_{Ar}). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 158.0, 151.9, 138.8, 137.6, 130.0 (2C), 125.9, 116.0, 115.2, 113.6 (2C), 113.1, 55.6, 55.2, 50.7, 47.6, 35.4, 17.9. EM (EI), m/z (%): 283 (100, M^+), 268 (46), 254 (10), 240 (15), 174 (17), 160 (40). *Anal. Calculado para* $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283 g/mol): C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94.

3.2.2.12. *trans*-6-Cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (55). A partir de 0.50 g (1.33 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **47**, en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.35 g (1.23 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **55**; Sólido

gris; P.f. 116-118 °C. Rto, 93 %; IR (KBr): 3410, 2954, 1612, 1512 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 1.00 (3H, d, $J = 6.5$ Hz, $-\text{CH}_3$), 1.83 (3H, m, 3-H), 2.65 (1H, dd, $J = 11.4, 8.1$ Hz, 2a-H), 3.17 (1H, dd, $J = 11.4, 3.5$ Hz, 2b-H), 3.59 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 4-H), 3.79 (3H, br. s, $-\text{OCH}_3$), 6.86 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 8-H), 7.10 (1H, br.s, 5-H), 7.20 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2- H_{Ar}), 7.28 (1H, br. d, $J = 7.5$ Hz, 7-H), 7.69 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 3- H_{Ar}). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 158.0, 134.7, 134.2, 131.2, 130.4, 130.2 (2C), 128.7, 127.6, 123.1, 114.1 (2C), 55.2, 49.9, 47.9, 33.5, 17.1. EM (EI), m/z (%): 288 (ND, M^+), 253 (45, $M^+ - 35$), 238 (5), 224 (19), 167 (22), 144 (25), 130 (100), 91 (11). *Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{ClNO}$ (288 g/mol): C, 70.95; H, 6.30; Cl, 12.32; N, 4.87.*

3.2.2.13. *trans-4-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (56).* A partir de 0.50 g (1.39 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **48**, en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.36 g (1.34 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **56**; Sólido verde; P.f. 118-120 °C. Rto, 96 %; IR (KBr): 3518, 3402, 2954, 1612, 1512 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.89 (3H, d, $J = 6.4$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.12 (1H, m, 3-H), 3.00 (1H, dd, $J = 10.5, 9.0$ Hz, 2a-H), 3.30 (1H, dd, $J = 11.1, 2.7$ Hz, 2b-H), 3.45 (2H, br. s, 5-H y 4-H), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.18 (1H, br. s, $-\text{OH}$), 6.41-6.53 (3H, m, 8-H, 6-H y 2- H_{Ar}), 6.59 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 6- H_{Ar}), 6.67 (1H, br. d, $J = 8.0$ Hz, 7-H), 6.81 (1H, d, $J = 7.7$ Hz, 5- H_{Ar}). ^{13}C RMN (100 Hz, CDCl_3), δ (ppm): 146.6, 144.0, 140.5, 137.1, 132.4, 130.9, 127.2, 125.7, 122.4, 115.3, 113.9, 111.1, 55.9, 50.9, 47.7, 35.0, 17.8. EM (EI), m/z (%): 269 (41, M^+), 240 (20), 144 (33), 130 (100), 91 (10). *Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ (269 g/mol): C, 75.81; H, 7.11; N, 5.20.*

3.2.2.14. *trans-3,6-Dimetil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (57).* A partir de 0.50 g (1.34 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **49**, en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.36 g (1.29 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **57**; Sólido blanco; P.f. 139-141 °C. Rto, 96 %; IR (KBr): 3548, 3425, 2924, 1612, 1512 cm^{-1} ; ^1H RMN (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, $-\text{CH}_3$), 2.12 (4H, br. s, 3-H y

6-CH₃), 3.02 (1H, dd, $J = 10.7, 9.2$ Hz, 2a-H), 3.29 (1H, dd, $J = 11.1, 3.1$ Hz, 2b-H), 3.56 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 3.82 (3H, s, -OCH₃), 4.64 (1H, br. s, -OH), 6.49 (2H, br. d, $J = 8.0$ Hz, 5-H y 8-H), 6.63 (1H, br. s, 2-H_{Ar}), 6.66 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 6-H_{Ar}), 6.82 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7-H), 6.86 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 5-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 146.5, 144.0, 142.2, 137.6, 130.9, 127.5, 126.4, 124.4, 122.3, 114.2, 113.9, 111.1, 55.9, 51.1, 47.5, 35.3, 20.4, 18.0. EM (EI), m/z (%): 283 (59, M^+), 268 (5), 254 (25), 240 (9), 156 (39), 144 (100). *Anal. Calculado para* C₁₈H₂₁NO₂ (283 g/mol): C, 76.29; H, 7.47; N, 4.94.

3.2.2.15. *trans-6-Metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (58)*. A partir de 0.50 g (1.29 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **50**, en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.38 g (1.26 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **58**; Sólido beige; P.f. 118-120 °C. Rto, 98 %; IR (KBr): 3502, 3394, 2947, 1605, 1512 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.91 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, -CH₃), 2.10 (1H, m, 3-H), 2.99 (1H, dd, $J = 10.9, 9.4$ Hz, 2a-H), 3.27 (1H, dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 2b-H), 3.54 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 4-H), 3.59 (3H, s, 6-OCH₃), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 6.26 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 5-H), 6.52 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 8-H), 6.59 (1H, br. s, 2-H_{Ar}), 6.61, (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 6-H_{Ar}), 6.65 (1H, dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 7-H), 6.84 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 152.0, 146.6, 144.1, 138.6, 137.2, 126.1, 122.4, 116.0, 115.3, 113.8, 113.3, 111.0, 55.9, 55.7, 51.5, 48.0, 35.4, 18.0. EM (EI), m/z (%): 299 (100, M^+), 284 (28), 270 (15), 256 (18), 174 (23), 160 (68). *Anal. Calculado para* C₁₈H₂₁NO₃ (299 g/mol): C, 72.22; H, 7.07; N, 4.68.

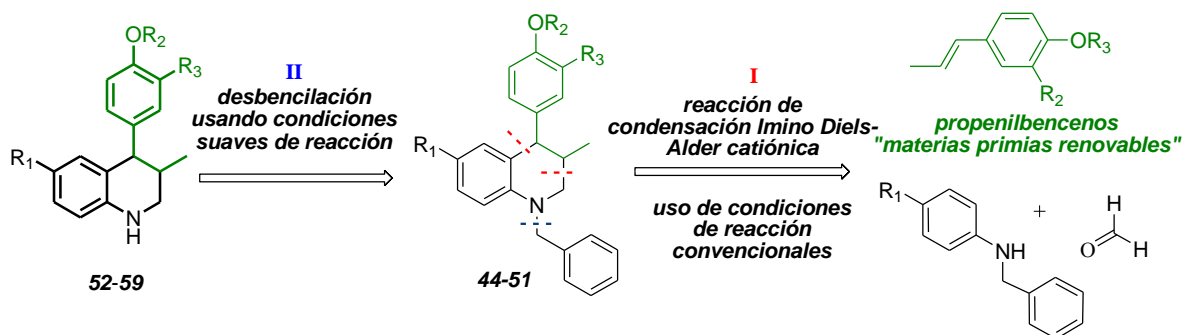
3.2.2.16. *trans-6-Cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (59)*. A partir de 0.50 g (1.27 mmol) de *N*-bencil-tetrahydroquinolina **51**, en presencia de paladio sobre carbón activado (10% p/p) y hidrógeno molecular (exceso), a temperatura ambiente por 16 horas, se obtuvieron 0.37 g (1.23 mmol) de la respectiva *N*-H-tetrahydroquinolina **59**; Sólido beige; P.f. 112-114 °C; Rto, 97 %; IR (KBr): 3379, 3302, 2954, 1600, 1504 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 0.93 (3H, d, $J = 6.6$ Hz, -CH₃), 2.14 (1H, m, 3-H), 3.05 (1H, dd, $J = 11.0, 9.2$ Hz, 2a-H), 3.30 (1H, dd, $J = 11.2, 3.5$

Hz, 2b-H), 3.58 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 4-H), 3.81 (3H, s, -OCH₃), 4.73 (1H, br. s, O-H), 6.56 (2H, br. t, $J = 7.8, 6.1$ Hz, 5-H y 8-H), 6.62 (1H, br. s, N-H), 6.67 (2H, m, 2-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.86 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 5-H_{Ar}), 6.99 (1H, t, $J = 7.4$ Hz, 7-H). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 146.5, 144.5, 144.0, 137.4, 130.6, 126.9, 124.3, 122.3, 117.2, 113.9 (2C), 111.1, 55.9, 51.1, 47.4, 34.9, 18.0. EM (EI), m/z (%): 304 (ND, M^+), 269 (44, $M^+ - 35$), 240 (25), 144 (32), 130 (100), 91 (10). *Anal. Calculado para C₁₇H₁₈ClNO₂ (304 g/mol): C, 67.21; H, 5.97; Cl, 11.67; N, 4.61.*

3.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

De acuerdo con el marco teórico descrito en este capítulo, resulta evidente que la reacción imino DA versión catiónica (cicloaddición $[4^++2]$), es la alternativa más apropiada para acceder de forma regio- y diastereoselectiva a los derivados tetrahydroquinolínicos C-3/C-4 disustituídos, compuestos que generalmente no son fácilmente asequibles, debido a que dichos métodos demandan de difíciles condiciones de reacción y otras veces del uso de reactivos o sustratos de alto costo o difícil obtención. Por otra parte, la búsqueda de metodologías más acordes con la “química sostenible” hacen necesario que sean involucrados la mayoría de principios establecidos para llevar a cabo procesos más benignos con el medio ambiente. Precisamente, la reacción imino DA catiónica de tres componentes en una forma “one pot” hace alusión al principio de la “economía atómica”, mientras que el uso de derivados fenilpropenoides (*trans*-anetol e isoeugenol) en este tipo de cicloaddición se refiere al principio que promueve el uso de “materias primas renovables”. Estos importantes antecedentes fueron puntos clave al momento de proponer el uso de la reacción de imino DA en la versión catiónica como una herramienta adecuada en la síntesis de nuevas tetrahydroquinolinas C-3/C-4 disustituídas, utilizando propenilbencenos como dienófilos. Este capítulo de la investigación muestra la síntesis de las nuevas *N*-bencil(H)-3-metil-4-aryl-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas, la cual se llevó a cabo de acuerdo con la ruta trazada con base en el siguiente esquema retrosintético (Esquema 46).

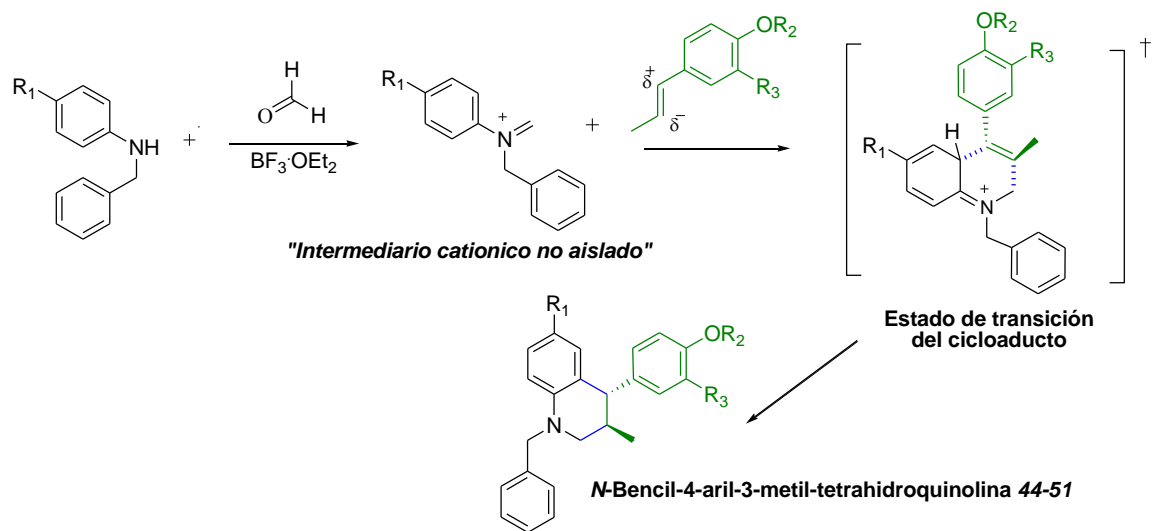
Esquema 46. Análisis retrosintético para acceder a los derivados de las nuevas *N*-bencil 4-aryl-3-metil tetrahydroquinolinas 44-51.



3.3.1. Obtención de las *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas polisustituidas vía reacción de cicloadición catiónica [4⁺+2]

De acuerdo con el esquema retrosintético, los respectivos derivados *N*-bencil-3-metil-4-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **44-51** pueden ser obtenidos a partir de *N*-bencilanilinas previamente sintetizadas (aminas que son productos de la reducción química mediada por NaBH₄/metanol de las respectivas iminas inicialmente preformadas), formaldehído y propenilbencenos (*trans*-anetol e isoeugenol) a través un proceso “one-pot” de tres componentes vía reacción de imino DA catiónica, una estrategia sintética que a su vez resulta de forma obvia asociada al principio de la química sostenible de “economía atómica” y que junto con el uso de “materias primas renovables”. Con esta metodología se accede a un proceso menos agresivo al medio ambiente en comparación con los métodos sintéticos convencionales utilizados para la obtención de THQs sustituidas. Cabe señalar, que este tipo de reacción presenta una gran ventaja sintética, al evitar la necesidad de aislar algunos intermediarios, lo que se traduce en un ahorro considerable de costos, desechos indeseables y tiempo para la obtención de los productos deseados.

Esquema 47. Posible esquema de reacción para la síntesis de las nuevas *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **44-51**.



Al igual que para la reacción de imino DA normal descrita en los capítulos anteriores, donde se utilizaron propenilbencenos o indeno como dienófilos y el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador, en este caso fueron obtenidos, bajo condiciones de reacción muy similares, los respectivos derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos al parecer con una alta regio- y diastereoselectividad. Dichos resultados sugieren que, en este caso en particular, la reacción imino DA catiónica sigue un posible mecanismo de reacción concertado (Esquema 47).

3.3.1.1. Síntesis de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 44-51 mediada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ usando precursores comerciales y condiciones convencionales de reacción

El primer estudio que se llevó a cabo en este capítulo de la investigación consistió en establecer las mejores condiciones de reacción para la preparación de los nuevos derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos 44-51. La reacción de cicloadición entre *N*-bencilanilinas preformadas, formaldehído y *trans*-anetol (e isoeugenol), no mostró ninguna conversión significativa hacia la formación del producto deseado a temperatura ambiente cuando no se utilizó catalizador o incluso cuando se ensayó el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Sin embargo, luego de varios ensayos se encontró que esta reacción de condensación efectivamente ocurre con buenos rendimientos solo en presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a reflujo del CH_3CN (alrededor de los 70°C) (el uso de este catalizador se justifica debido a que este catalizador demostró ser muy efectivo en los anteriores capítulos de esta investigación y otras ventajas ya descritas anteriormente) (Esquema 48).

Luego de haber establecido las condiciones adecuadas para llevar a cabo la reacción de imino DA catiónica de tres componentes en una forma “one-pot”, fueron preparadas las respectivas *N*-bencil 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 44-51, a través de la reacción de condensación entre *N*-bencilanilinas, benzaldehídos y *trans*-anetol/isoeugenol (Tabla 24), catalizada por $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (100% mol). La reacción transcurrió fácilmente a 70°C de temperatura durante 6-8 horas en acetonitrilo como disolvente, obteniendo todas las

tetrahidroquinolinas deseadas como sólidos estables (Esquema 47, Tabla 24), con muy buenos rendimientos de reacción (entre 49 y 77 %).

Esquema 48. Obtención de las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-tetrahidroquinolinas **44-51** vía reacción imino DA catiónica.

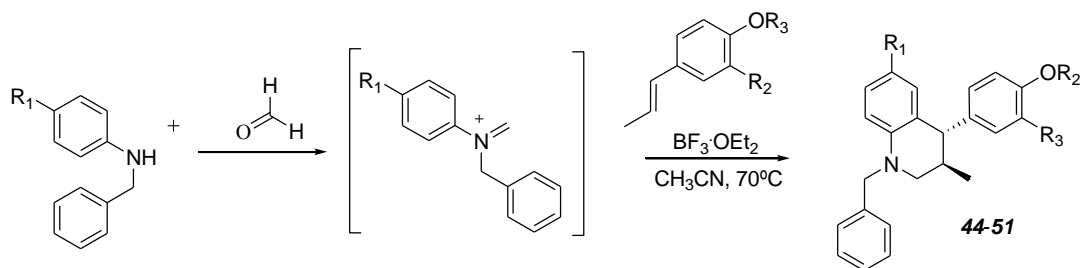


Tabla 24. Nuevas *N*-bencil 4-aryl-tetrahidroquinolinas usando propenilbencenos como dienófilo.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	P.m., g/mol	Rend. _a , %	Color	P.f., °C ^b
44	H	CH ₃	H	343	59	Blanco	89-91
45	CH ₃	CH ₃	H	357	61	Blanco	88-90
46	OCH ₃	CH ₃	H	373	67	Beige	113-115
47	Cl	CH ₃	H	377	76	Blanco	125-127
48	H	H	OCH ₃	359	49	Blanco	167-169
49	CH ₃	H	OCH ₃	373	76	Blanco	127-129
50	OCH ₃	H	OCH ₃	389	60	Beige	121-123
51	Cl	H	OCH ₃	393	77	Blanco	136-138

^a Rendimiento después de separado por CC; ^b Sin corregir.

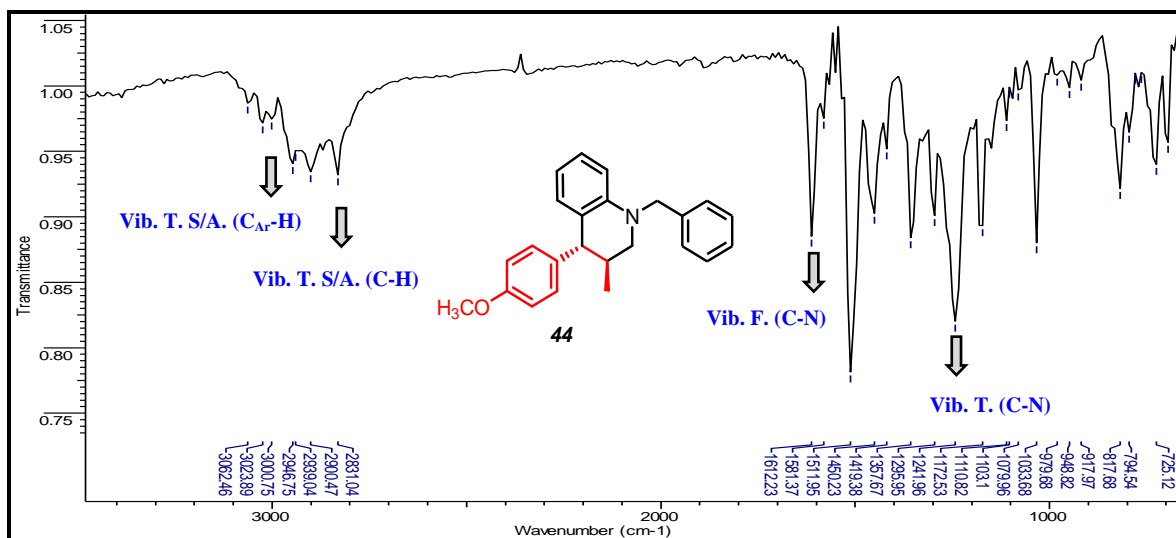
El análisis estructural de todos los compuestos obtenidos se realizó con ayuda de las técnicas espectroscópicas de IR, CG-EM, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y algunos experimentos bidimensionales, previa aplicación de un pre-tratamiento apropiado de extracción y la respectiva purificación.

En los espectros IR de las nuevas *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **44-51** se pueden apreciar de manera general, las bandas asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C-H alifático y C-H aromáticos (entre 3032-3024 y 2962-2916 cm⁻¹,

respectivamente), las bandas de absorción propias de las vibraciones de flexión y tensión del enlace C-N tetrahidroquinolínico, entre 1620-1597 y 1273-1242 cm^{-1} , mientras que para los derivados **48-51** particularmente son observadas las bandas de absorción propias del enlace O-H (propias del grupo isoeugenol) asociadas a las vibraciones de tensión de los grupos O-H “libres” e intermoleculares, entre 3442-3584 y 3479-3417 cm^{-1} , respectivamente.

En el espectro infrarrojo de la *N*-bencil-4-(4-metoxi)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **44** por ejemplo, se observa lo que sería la primera evidencia de que la reacción de cicloadición efectivamente se llevó a cabo, bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión y flexión del enlace C-N alrededor de 1612 y 1242 cm^{-1} y las bandas de absorción a 3024 cm^{-1} y 2946 cm^{-1} que corresponden a la vibraciones de tensión de los enlaces C-H aromático y -CH₂- alifático, respectivamente (Figura 42).

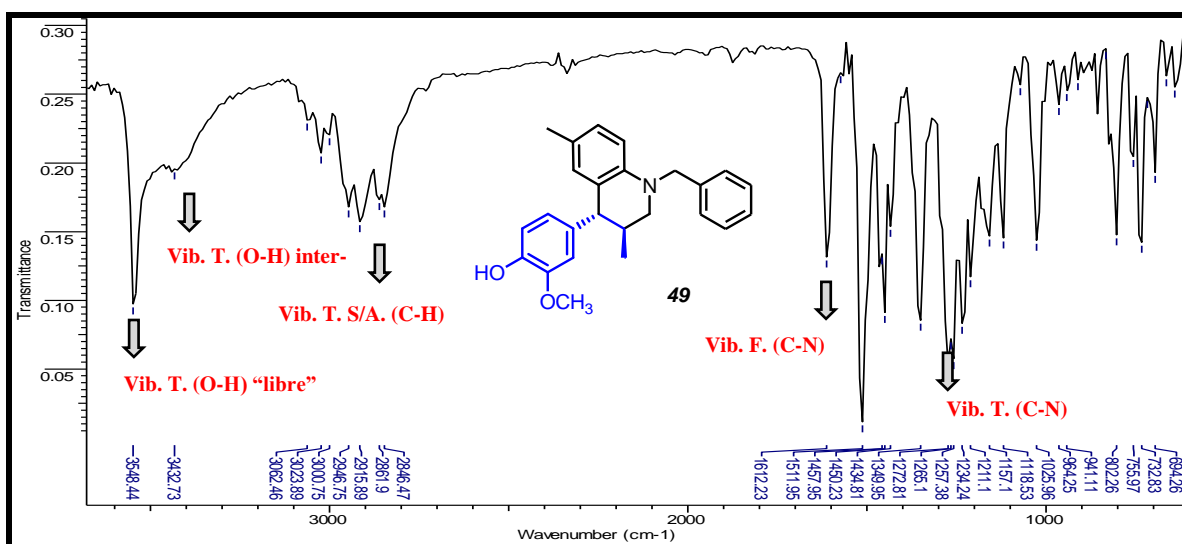
Figura 42. Absorciones características en IR de la *N*-bencil 4-aryl-tetrahidroquinolina **44**.



Por otro lado, en los espectros IR de los compuestos **48-51** obtenidos con isoeugenol como precursor, fueron observadas las bandas de absorción esperadas. Por ejemplo, en el espectro infrarrojo de la *N*-bencil-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **49** se aprecian fácilmente las bandas de absorción correspondientes a la vibraciones de tensión de los enlaces C-H aromático y -CH₂- alifático a 3024 cm^{-1} y 2916 cm^{-1} , respectivamente.

También se observan las bandas de absorción propias de las vibraciones de tensión y flexión del enlace C-N a alrededor de 1612 y 1273 cm^{-1} y las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión características del grupo hidroxilo (Vib. T. O-H), tanto en la forma “libre” (a 3584 cm^{-1}) como la que se asocia a interacciones intermoleculares (a 3479 cm^{-1}) (Figura 43, Tabla 25).

Figura 43. Bandas de absorción del espectro IR de la *N*-bencil 4-aryl-tetrahidroquinolina **49**.



Las principales bandas de absorción para toda la serie de derivados *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **44-51** sintetizados se encuentran completamente discriminadas en la tabla 25.

Tabla 25. Características espectrales IR para las *N*-bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas 44-51.

<i>Comp.</i>	<i>Bandas de absorción (cm⁻¹)</i>					
	<i>Vib. T.</i> C-H Ar	<i>Vib. T.</i> C-H	<i>Vib. F.</i> C-N	<i>Vib.T.</i> C-N	<i>Vib.T.</i> O-H inter	<i>Vib.T.</i> O-H
<u>44</u>	3024	2946	1612	1242	-	-
<u>45</u>	3024	2962	1620	1250	-	-
<u>46</u>	3031	2954	1612	1249	-	-
<u>47</u>	3030	2954	1604	1249	-	-
<u>48</u>	3024	2954	1605	1265	3417	3442
<u>49</u>	3024	2916	1612	1273	3433	3584
<u>50</u>	3024	2946	1605	1249	3479	3548
<u>51</u>	3032	2947	1597	1273	3425	3541

Al igual que para los capítulos anteriores, como una primera aproximación a la identificación de los derivados *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos 44-51, fue empleada la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). Los perfiles cromatográficos obtenidos permitieron evidenciar la pureza y confirmar la formación de los productos esperados, al registrar los picos para los respectivos iones moleculares y cuya relación *m/z* corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas. También se observó un alto grado de similitud de los patrones de fragmentación de la serie de compuestos obtenidos. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 44) y el espectro de masas de la tetrahydroquinolina 46 (Figura 45).

Figura 44. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la *N*-bencil tetrahydroquinolina 46.

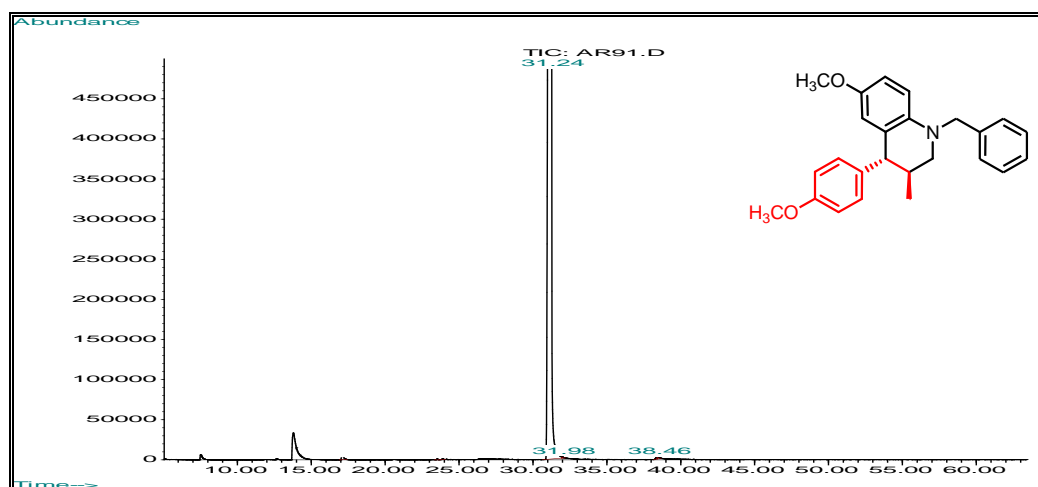
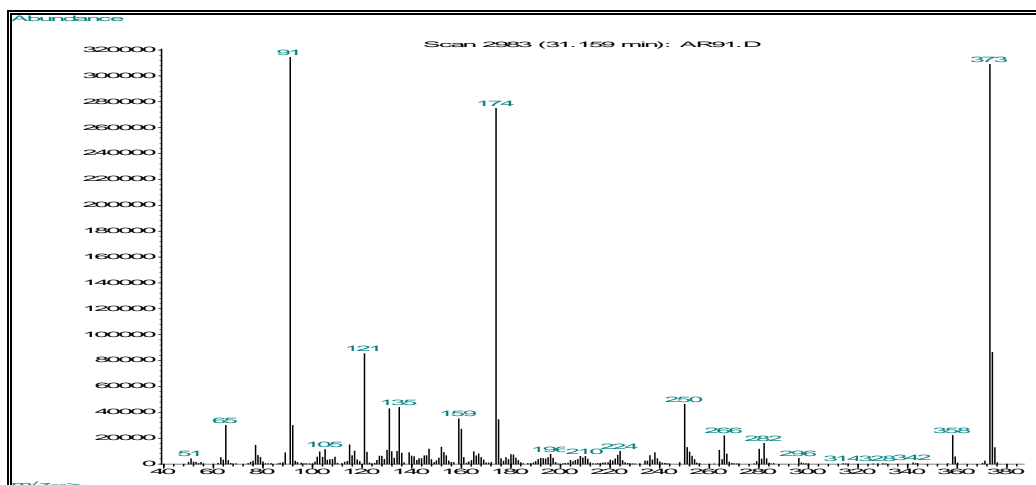


Figura 45. Patrón de fragmentación (EM) de la *N*-bencil 4-aril-tetrahydroquinolina **46**.

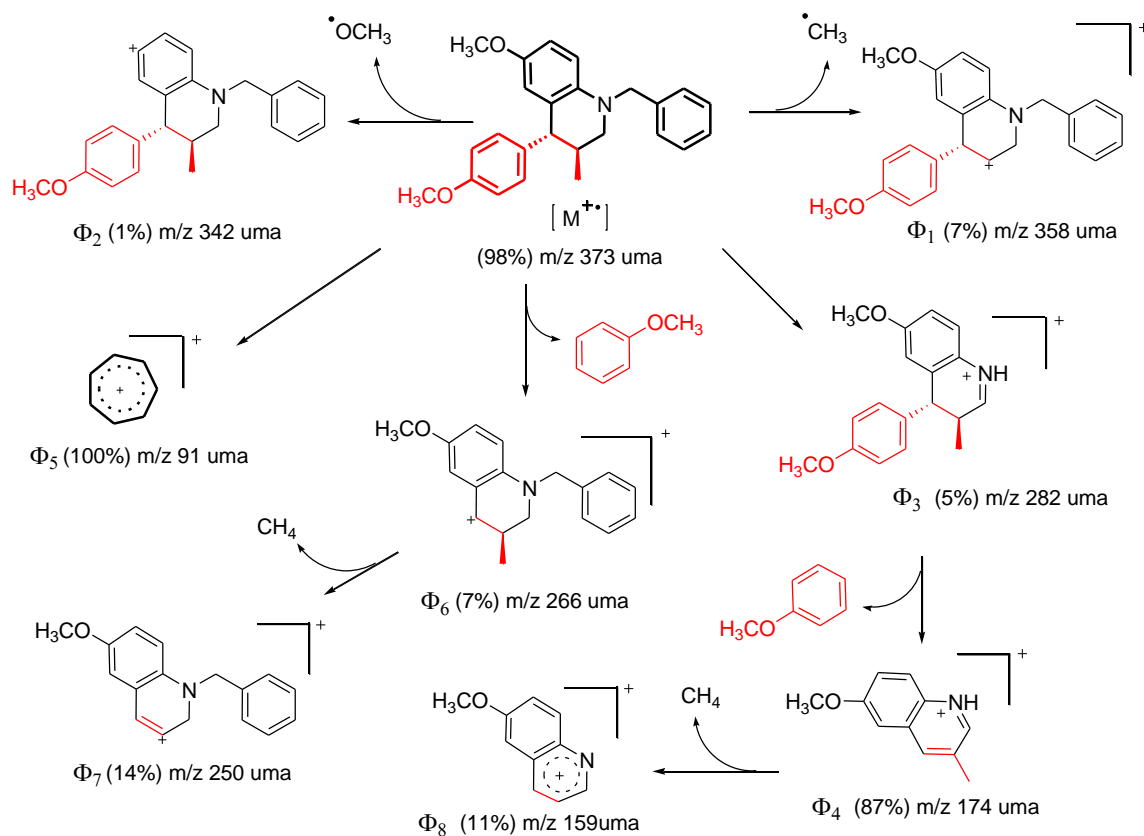


En todos los casos, los fragmentogramas analizados exhiben además de los característicos iones isotópicos, iones fragmentos que son muy consecuentes con las pérdidas lógicas de masa para todas las tetrahydroquinolinas estudiadas y que permiten acercarnos un poco más a la definitiva elucidación estructural de nuestras tetrahydroquinolinas C3/C4 disustituidas de interés. Una posible ruta de fragmentación de estas *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas se muestra en el siguiente esquema (Esquema 49).

De acuerdo con la ruta de fragmentación propuesta para la *N*-bencil tetrahydroquinolina **46**, se pudo establecer que existe una buena correlación entre los iones fragmentos más representativos en el espectro de masas (Figura 45) y las estructuras hipotéticas propuestas para dichos iones, luego de pérdidas lógicas de masa. Por otro lado, el pico de base o ión característico para los espectros analizados, se asociaron en la mayoría de los casos a la formación del ión tropilio (m/z 91 uma). A su vez, se proponen algunas especies químicas como el fragmento Φ_1 (m/z 358 uma), debido a la pérdida de 15 unidades, el ión fragmento Φ_2 (m/z 342 uma), referente a una pérdida lógica de 31 unidades y el fragmento Φ_3 (m/z 282 uma) producto de la desbencilación de la tetrahydroquinolina correspondiente a la pérdida de 91 unidades, todas desde el ión molecular (M^+); un fragmento Φ_4 (m/z 174 uma) asociado a la pérdida del fragmento metoxibenceno de 108 unidades desde el ión fragmento Φ_3 y el

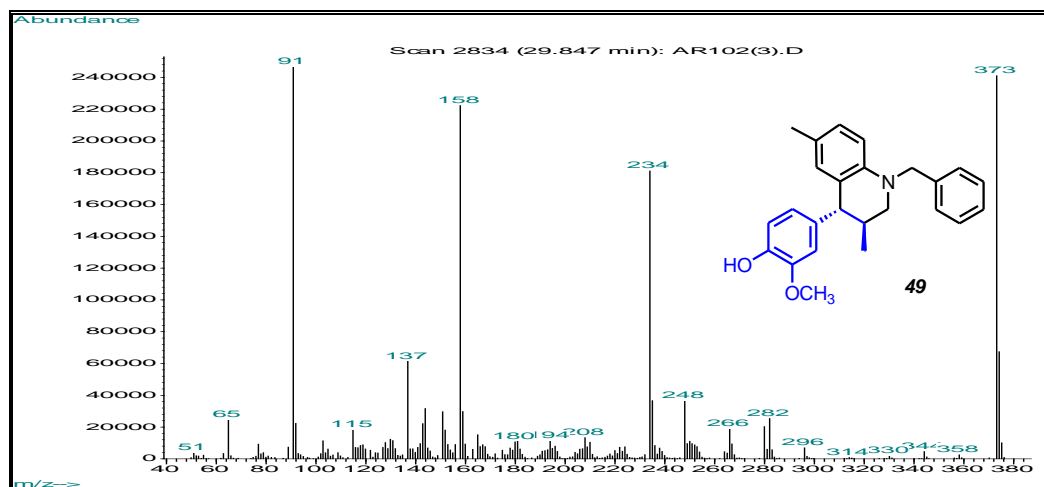
fragmento Φ_7 (m/z 250 uma) producto de la pérdida del fragmento metoxibenceno (108 unidades) desde el ión molecular, seguido de la pérdida de una molécula de metano (16 unidades).

Esquema 49. Posible ruta de fragmentación de la *N*-bencil 4-aryl-tetrahidroquinolina **46**.

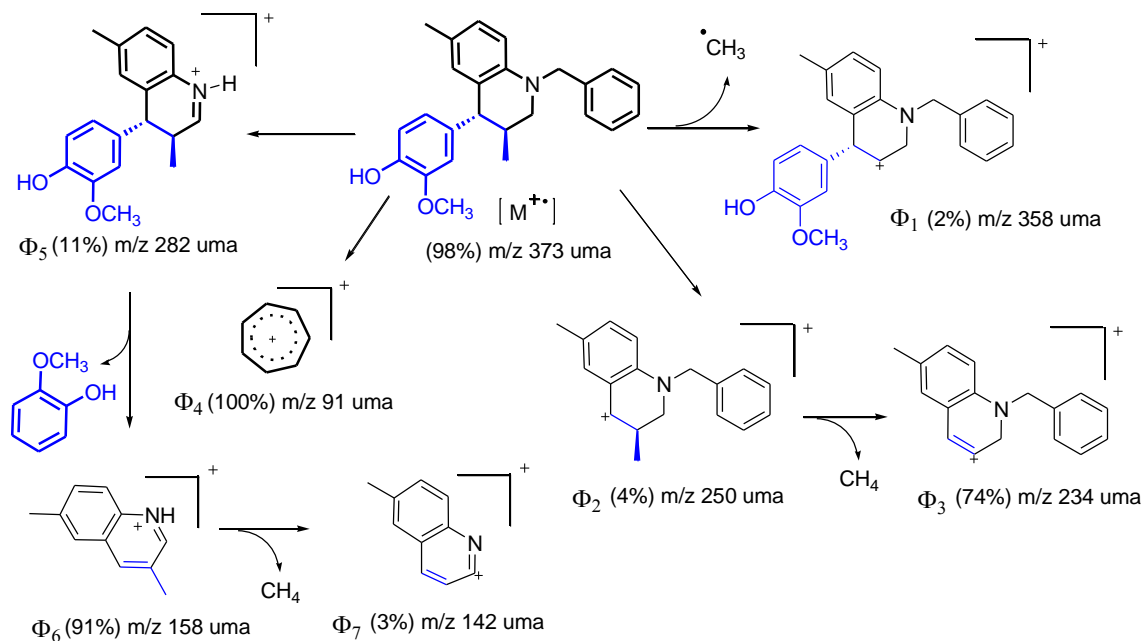


Otro ejemplo, se muestra en el fragmentograma (Figura 46) y la posible ruta de fragmentación para la THQ **49** (Esquema 50).

Figura 46. Patrón de fragmentación (EM) de la *N*-bencil 4-*o*-metoxifenil-tetrahidroquinolina **49**.



Esquema 50. Posible ruta de fragmentación de la *N*-bencil 4-*o*-metoxifenil-tetrahidroquinolina **49**.



En la siguiente tabla se reúnen las relaciones m/z y las intensidades relativas (I, %) de los iones moleculares y iones pico de base (IPB) observados en los espectros de masas de los compuestos **44-51** (Tabla 26).

Tabla 26. Características espectrales CG-EM de las *N*-bencil tetrahydroquinolinas 44-51.

<i>Comp.</i>	<i>t_R</i> (<i>min</i>)	<i>M</i> ⁺ (<i>m/z</i>)	<i>I</i> (%)	<i>IPB</i> (<i>m/z</i>)	<i>Comp.</i>	<i>t_R</i> (<i>min</i>)	<i>M</i> ⁺ (<i>m/z</i>)	<i>I</i> (%)	<i>IPB</i> (<i>m/z</i>)
<u>44</u>	ND	-	-	-	<u>48</u>	ND	-	-	-
<u>45</u>	28.11	357	65	91	<u>49</u>	29.85	373	77	91
<u>46</u>	31.16	373	80	91	<u>50</u>	30.57	389	66	174
<u>47</u>	31.75	377	60	91	<u>51</u>	32.45	393	37	91

ND: No detectado

Finalmente, las estructuras de las nuevas *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 44-51 fueron confirmadas por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (¹H-RMN, ¹³C-RMN), mientras que en algunos casos los asignaciones respectivas de los protones fueron corroborados por experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ¹H,¹H-COSY.

Para facilitar la asignación de las diferentes señales observadas en los espectros de ¹H-RMN de los compuestos 44-51, las señales fueron agrupadas de acuerdo a su desplazamiento químico en tres diferentes grupos. Un primer grupo asociado a las señales registradas a campos bajos (7.50-6.20 ppm) asignadas a los protones aromáticos del anillo quinolínico y a los dos anillos arílicos; un segundo grupo de señales a campo medio entre 4.80-2.10 ppm, que fueron adjudicadas a los protones metilénicos y a los grupos metóxilos (las señales pertenecientes al grupo hidroxilo (OH) fenólico, se encontraron entre 5.80 y 4.60 ppm) y un tercer grupo correspondiente a los desplazamientos químicos observados en 0.80-2.20 ppm, los cuales fueron asignadas a sus respectivos protones alifáticos.

En el espectro de ¹H-RMN de la *N*-bencil-6-metoxi-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 50 (Figura 47), por ejemplo, se pueden distinguir claramente en la región alifática del espectro las señales correspondientes a los protones del grupo 3-CH₃ (d, 2.22 ppm), seguido por las señales asociadas a los protones del grupo metilénico 2a-H (dd, 3.04 ppm), 2b-H (dd, 3.27 ppm), seguido por los protones 3-H (m, 2.22 ppm) y 4-H (d, 3.59 ppm), señales claramente correlacionadas en espectro ¹H,¹H-COSY (Figura 42). Nuevamente la existencia de las señales mencionadas, junto con la señal del otro grupo

metilénico (d, 4.46 ppm) unido al átomo de nitrógeno en el espectro de ^1H -RMN y las respectivas correlaciones bidimensionales son una clara evidencia de que la reacción de cicloadición $[4^++2]$ garantiza la formación del compuesto tetrahydroquinolínico esperado. Las señales correspondientes a los protones del grupo OCH_3 (s, 3.80 ppm) y la señal asociada al grupo hidroxilo (s, 5.55 ppm) del fragmento isoeugenol también son observadas.

Finalmente, luego de analizar la correlación de algunos de los protones vecinos en la región aromática del espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (Figura 48) fue posible adjudicar inequívocamente cada una de las señales de la región aromática del espectro a sus respectivos protones en la molécula. De este modo fueron asignados los protones 5-H (d, 6.32 ppm), 6-H (d, 4.10 ppm), 7-H (dd, 6.63 ppm) y el protón 8-H (s, 4.47 ppm) del anillo tetrahydroquinolínico; los protones arílicos 2- H_{Ar} (d, 6.59 ppm), 5- H_{Ar} (d, 6.84 ppm) y 6- H_{Ar} (dd, 6.59 ppm); y finalmente los cinco protones del grupo fenilo (m, entre 7.23-7.32 ppm).

Figura 47. Espectro ^1H -RMN de la *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **50**.

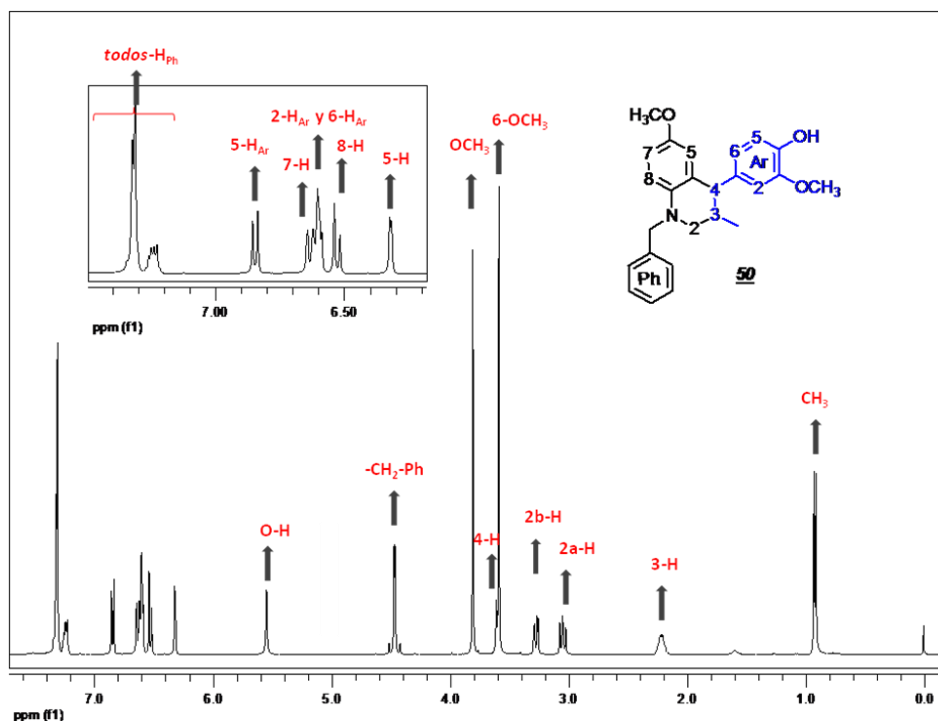
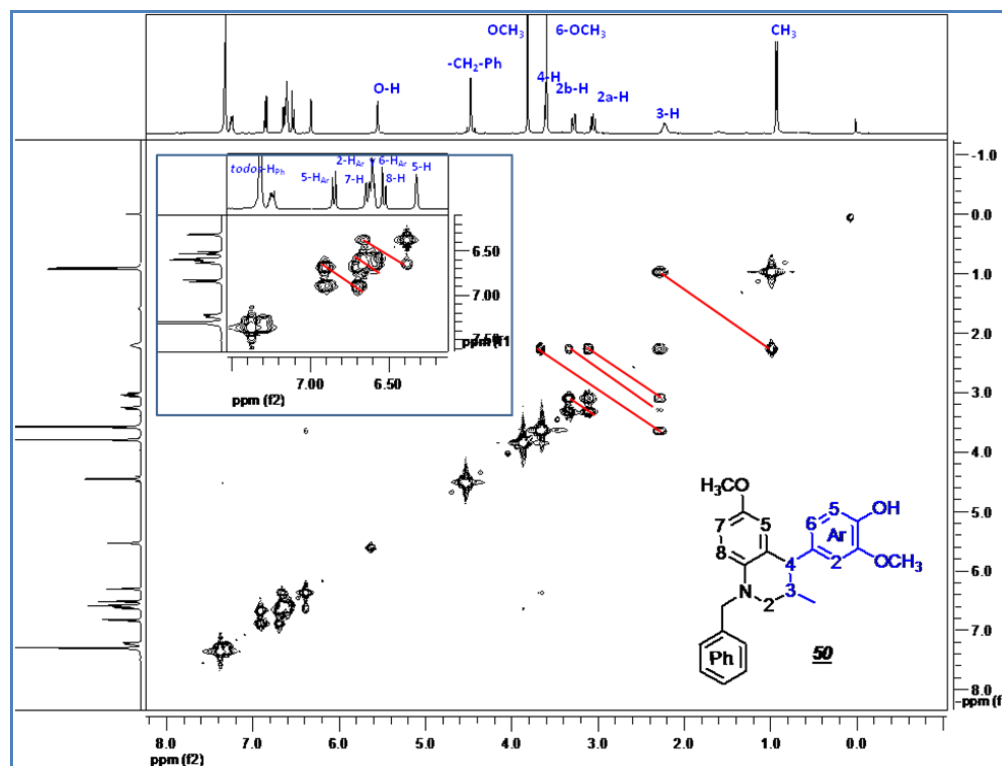
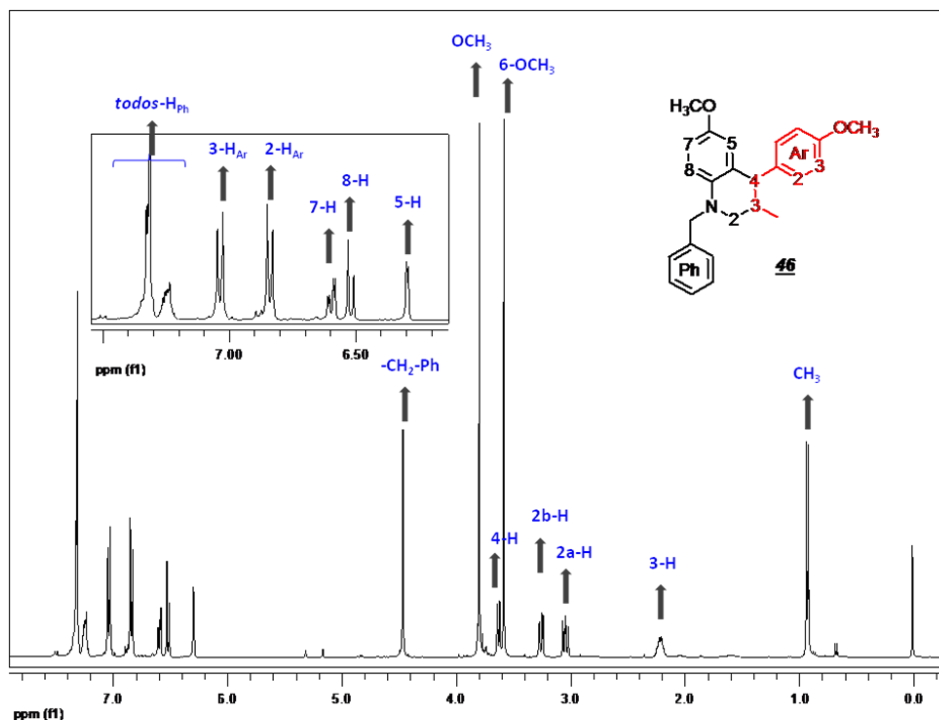


Figura 48. Espectro ^1H - ^1H COSY de la *N*-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **50**.



Otro ejemplo de esta misma serie **44-51** es la *N*-bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **46**, la cual muestra en su espectro de ^1H -RMN (Figura 49) las señales correspondientes a los protones metilénicos 2a-H (dd, 3.04 ppm) y 2b-H (dd, 3.25 ppm), los protones 3-H (m, 2.21 ppm) y 4-H (d, 3.62 ppm). Por otro lado, se pueden apreciar en la región alifática las señales correspondientes a los protones del grupo 3-CH₃ (d, 0.92 ppm) y las que corresponden a los protones del grupo -CH₂- bencílico (un singlete a 4.46 ppm). Por último, se adjudicaron cada una de las señales de la región aromática del espectro, los protones 5-H (d, 6.29 ppm), 7-H (dd, 6.59 ppm) y 8-H (d, 6.51 ppm) del anillo tetrahidroquinolínico, los protones arílico del grupo anisil 2-H_{Ar} (2H, d, 6.84 ppm) y 3-H_{Ar} (2H, d, 7.03 ppm) y finalmente los protones del grupo fenilo (m, entre 7.23-7.34 ppm).

Figura 49. Espectro ^1H -RMN de la *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **46**.



En la tabla 27 (derivados **44-47**) y en la tabla 28 (derivados **48-51**) se reúnen los diferentes valores de los desplazamientos químicos para cada uno de los protones presentes en los derivados tetrahidroquinolínicos, junto con las multiplicidades y las constantes de acoplamiento.

Tabla 27. Registros espectrales ^1H RMN de las *N*-bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas **44-47**.

Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])													
Comp.	Anillo de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina								Anillo arílico (anetol)				
	2-Ha	2-Hb	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	3-CH ₃	CH ₂	2-H _{Ar}	3-H _{Ar}	OCH ₃
44	3.02, dd <i>J</i> = 11.3, 8.1	3.23, dd <i>J</i> = 11.4, 3.6	2.15 m	3.43, d, <i>J</i> = 6.1	3.57, d <i>J</i> = 7.7	6.98, dd <i>J</i> = 8.7, 3.2	6.98, dd <i>J</i> = 8.7, 3.2	6.65, br. d <i>J</i> = 8.2, 1.3	0.89, d <i>J</i> = 6.6	4.45 s	6.43, d <i>J</i> = 8.7	6.80, d <i>J</i> = 8.6	3.78 s
45	3.03, dd <i>J</i> = 11.4, 7.9	3.27, dd <i>J</i> = 11.4, 3.7	2.19 m	3.62, d <i>J</i> = 7.8	6.49 m	CH ₃ 2.08 s	6.80, dd <i>J</i> = 8.5, 1.5	6.49, br. d <i>J</i> = 8.0	0.92, d <i>J</i> = 6.7	4.49 s	6.84, d <i>J</i> = 8.6	7.01, d <i>J</i> = 8.6	3.80 s
46	3.04, dd <i>J</i> = 11.3, 8.4	3.25, dd <i>J</i> = 11.3, 3.7	2.20 m	3.62, d <i>J</i> = 8.3	6.29, d <i>J</i> = 2.8	OCH ₃ 3.58 s	6.59, dd <i>J</i> = 8.9, 2.9	6.51, d <i>J</i> = 8.9	0.91, d <i>J</i> = 6.6	4.46 s	6.84, d <i>J</i> = 8.6	7.03, d <i>J</i> = 8.6	3.79 s
47	3.10, dd <i>J</i> = 11.5, 8.1	3.30, dd <i>J</i> = 11.6, 3.7	2.20 m	3.60, d <i>J</i> = 8.0	6.63 br. s	Cl	6.91, dd <i>J</i> = 7.7, 2.1	6.46, d <i>J</i> = 8.8	0.91, d <i>J</i> = 6.6	4.50 s	6.85, d <i>J</i> = 8.4	7.01, d <i>J</i> = 8.4	3.81 s

Tabla 28. Registros espectrales ^1H RMN de las *N*-bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas **48-51**.

Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])													
Comp.	Anillo de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina								Anillo arílico (isoeugenol)				
	2-Ha	2-Hb	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	3-CH ₃	CH ₂	5-H _{Ar}	6-H _{Ar}	OCH ₃
48	3.04, dd <i>J</i> = 10.5 9.0	3.26, dd <i>J</i> = 11.2, 2.8	2.16 m	3.54, d <i>J</i> = 8.1	3.44 br. s	6.44, br. t <i>J</i> = 7.9	6.64, br. d <i>J</i> = 8.1	6.44, br. t <i>J</i> = 7.9	0.89, d <i>J</i> = 6.4	4.45, br. d <i>J</i> = 6.9	6.82, d <i>J</i> = 8.0	6.58, d <i>J</i> = 7.9	3.72 s
49	3.12, dd <i>J</i> = 11.3, 8.2	3.36, dd <i>J</i> = 11.4, 3.8	2.27 m	3.67, d <i>J</i> = 8.1	6.59 br. s	CH ₃ 2.15 s	6.86, dd <i>J</i> = 8.2, 1.4	6.57, br. d <i>J</i> = 8.4	0.99, d <i>J</i> = 6.7	4.55 br. d <i>J</i> = 7.2	6.88, d <i>J</i> = 8.0	6.69, br. d <i>J</i> = 8.3	3.87 s
50	3.04, dd <i>J</i> = 11.2, 8.7	3.27, dd <i>J</i> = 11.4, 3.7	2.22 m	3.59, d <i>J</i> = 8.5	6.32, d <i>J</i> = 2.6	OCH ₃ 3.58 s	6.63, dd <i>J</i> = 8.2, 1.3	6.53, d <i>J</i> = 8.9	0.92, d <i>J</i> = 6.6	4.46 s	6.84, d <i>J</i> = 8.6	6.69 m	3.80 s
51	3.10, dd <i>J</i> = 11.5, 8.3	3.32, dd <i>J</i> = 11.6, 3.8	2.20 m	3.57, d <i>J</i> = 8.2	6.58 br. s	Cl	6.91, dd <i>J</i> = 8.8, 2.4	6.47, d <i>J</i> = 8.8	0.91, d <i>J</i> = 6.6	4.50 s	6.86, d <i>J</i> = 7.9	7.01, d <i>J</i> = 8.2, 1.5	3.82 s

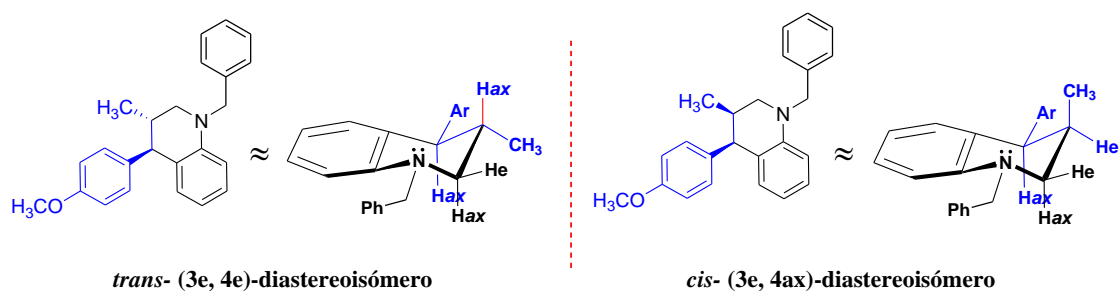
Cada uno de los carbonos presentes en la estructura de cada nuevo compuesto de la nueva serie de *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **44-51** fueron identificados gracias al análisis del espectro de ^{13}C -RMN, con la ayuda en algunos casos del DEPT 135.

3.2.1.2. Estereoquímica de los derivados *N*-bencil 4-aryl-tetrahidroquinolínicos 44-51

La estereoquímica de las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas obtenidas fue inicialmente determinada con base en el análisis de ^1H NMR y con ayuda de los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H},\text{H}$ -COSY, teniendo en cuenta muy especialmente las constantes de acoplamiento mostradas por los protones 2a-H, 2b-H, 3-H y 4-H del anillo tetrahidroquinolínico.

De acuerdo con el mecanismo concertado propuesto inicialmente, es predecible la formación casi exclusiva de solo dos de los posibles cicloaductos de Diels-Alder, dos diastereoisómeros con estructuras *trans*-CH₃/Ar y/o *cis*-CH₃/Ar (Figura 50). Teóricamente se espera que el producto mayoritario de la reacción sea el *trans*-diastereoisómero, ya que en este caso, los protones 3-H y 4-H del anillo tetrahidroquinolínico se ubican en las posiciones axiales, permitiendo que el grupo arilo y el grupo metilo tomen las posiciones ecuatoriales, lo que garantizaría una mayor distancia entre ellos y por ende una mayor estabilidad relativa de la molécula.

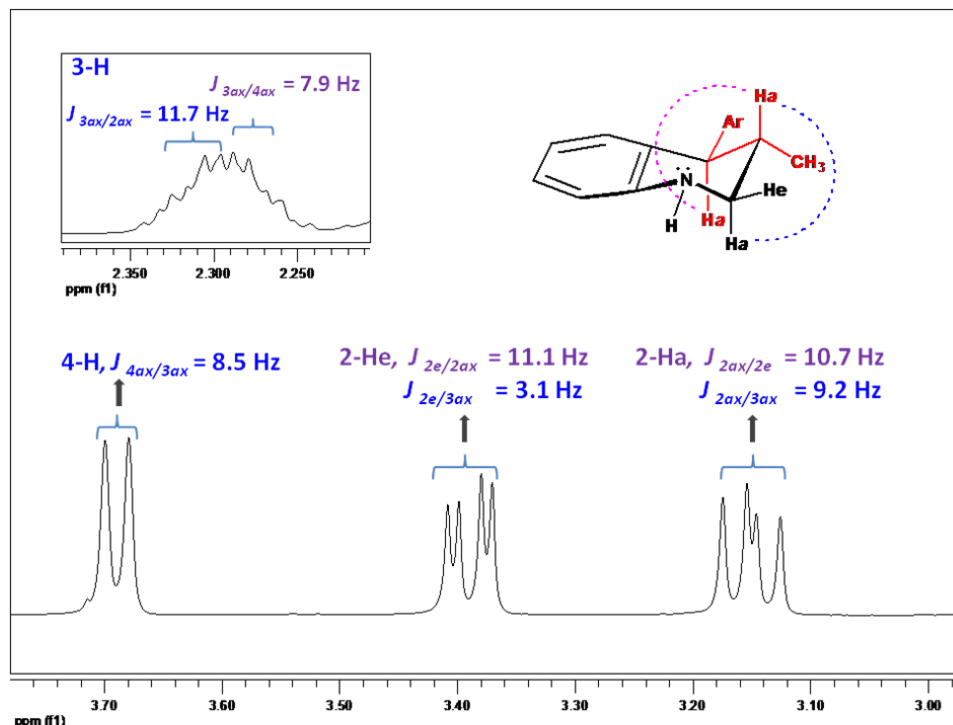
Figura 50. Estructura de posibles cicloaductos de Diels-Alder para la tetrahidroquinolina 44



El análisis de ^1H -RMN para las *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 44-51 sintetizadas indicó que el proceso, bajo las condiciones de reacción utilizadas, garantiza una alta regio y diastereoselectividad, debido a que un solo diastereoisómero fue obtenido. La estructura del diastereoisómero mayoritario presenta una forma *trans*-(3e,4e) con respecto a los sustituyentes 3-CH₃/4-Ar. Las constantes de acoplamiento grandes, medidas entre los

protones 3-H y 4-H ($J_{3ax,4ax} = 8.0-8.5$ Hz) del anillo tetrahydroquinolínico, permitieron asociar inequívocamente una ubicación axial-axial (*trans*) entre dichos protones, y por ende, confirmar que los grupos arilos en los carbonos C-3 y C-4 se ubican ambos en las posiciones pseudo-ecuatoriales (Figura 51).

Figura 51. Acoplamientos entre protones 2-H y 4-H con el 3-H de la tetrahydroquinolina 44.



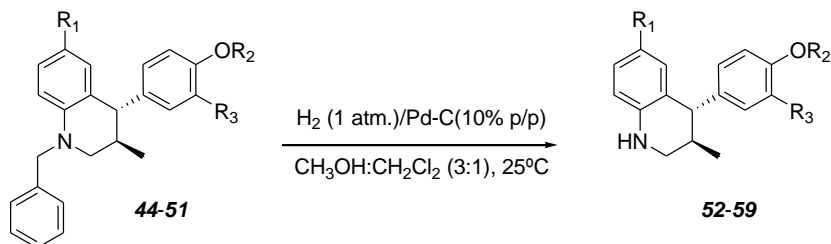
3.3.2. Obtención de los derivados *N*-(H)-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos 52-59 vía una reacción de desbencilación con hidrógeno molecular catalizada por paladio

Una vez sintetizadas y caracterizadas las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas anteriormente descritas, el siguiente paso consistió en realizar una reacción de desbencilación para acceder a las respectivas 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 52-59. Esta reacción se llevó a cabo bajo condiciones de reducción catalítica, que involucra una atmósfera de hidrógeno gaseoso (1 atm.) y la presencia de paladio en carbón, en una mezcla de disolventes metanol: diclorometano (3:1), la cual permitió mejorar la solubilidad de

algunos precursores. En este caso, se encontró que luego de algunas horas de reacción (durante el transcurso de la noche) a temperatura ambiente se obtienen las respectivas 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas con muy buenos rendimientos de reacción, incluso superiores al 92% luego de aislar el compuesto de interés por cromatografía en columna.

De este modo, luego de haber establecido las condiciones de reacción más apropiadas, se procedió a preparar una nueva serie de 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **52-59**, a partir de las respectivas *N*-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **44-51** (Esquema 51).

Esquema 51. Síntesis de los derivados 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos **52-59**.



Todos los derivados 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos preparados fueron debidamente purificados por cromatografía en columna, usando como soporte sólido sílica gel y en algunos casos óxido de aluminio con un sistema de eluyente éter de petróleo (heptano)/acetato de etilo y un aumento gradual de la polaridad. Algunas características fisicoquímicas de estos compuestos se resumen en la siguiente tabla (tabla 29).

Tabla 29. Parámetros fisicoquímicos de las 4-aril-3-metil-tetrahidroquinolinas **52-59**.

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃	P.m., g/mol	Rend. _a , %	Color	P.f., °C ^b
52	H	CH ₃	H	253	94	Verdoso	73-75
53	CH ₃	CH ₃	H	267	92	Amarillo	71-73
54	OCH ₃	CH ₃	H	283	95	Rojizo	aceite
55	Cl	CH ₃	H	287	93	Gris	116-118
56	H	H	OCH ₃	269	96	Verdoso	118-120
57	CH ₃	H	OCH ₃	283	96	Blanco	139-141
58	OCH ₃	H	OCH ₃	299	98	Beige	118-120
59	Cl	H	OCH ₃	303	97	Beige	112-114

^aRendimiento después de separado por CC; ^bSin corregir.

Al igual que para todos los casos anteriores, también en esta oportunidad el análisis estructural de los derivados tetrahidroquinolínicos sintetizados fue realizado con ayuda de los análisis espectroscópicos de IR, CG-EM, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y algunos experimentos bidimensionales.

Inicialmente, en los espectros IR de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **52-59**, se pueden apreciar la aparición de la banda de absorción característica del grupo N-H secundario (tetrahidroquinolínico) asociada precisamente a la vibración de tensión del enlace N-H, la cual se observa alrededor de 3399 y 3280 cm⁻¹, acompañada de la correspondiente banda de absorción propia de la vibración de flexión del enlace N-H, la cual aparece alrededor de 1604 y 1612 cm⁻¹. Lo anterior es sin lugar a dudas la primera gran evidencia de que efectivamente el proceso de desbencilación si se llevó a cabo.

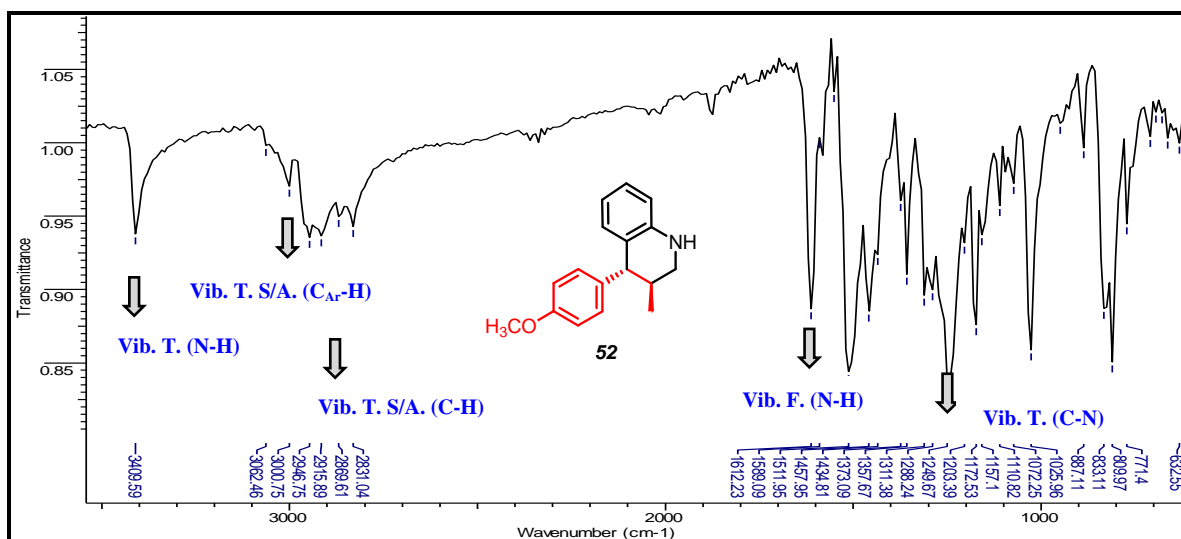
El espectro infrarrojo de la 4-aril-3-metil-tetrahidroquinolina **52** (Figura 52), por ejemplo, se muestra a 3410 cm⁻¹ una nueva banda de absorción, la cual es característica de la vibración de tensión del enlace N-H secundario o tetrahidroquinolínico; se distinguen también las bandas de absorción correspondientes a la vibraciones de tensión de los enlaces C-H aromático y C-H alifático observadas a 3001 y 2954 cm⁻¹ respectivamente; mientras que las respectivas bandas de absorción propias de las vibraciones de flexión del enlace N-H y la vibración de tensión del enlace C-N son observadas a 1612 y 1250 cm⁻¹, respectivamente.

Las principales bandas de absorción en el espectro IR para la serie de 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas preparadas se encuentran discriminadas en la siguiente tabla (Tabla 30).

Tabla 30. Características espectrales IR para las 4-aryl-3-metil-tetrahydroquinolinas 52-59.

Comp.	Bandas de absorción (cm^{-1})					
	Vib. T. C-H Ar	Vib. T. C-H	Vib. F. N-H	Vib.T. C-N	Vib.T. N-H	Vib.T. O-H
<u>52</u>	3024	2954	1612	1242	3410	-
<u>53</u>	3017	2962	1604	1281	3310	-
<u>54</u>	3001	2962	1605	1280	3317	-
<u>55</u>	3008	2954	1612	1265	3410	-
<u>56</u>	3001	2954	1612	1250	3402	3518
<u>57</u>	3008	2924	1612	1242	3425	3548
<u>58</u>	2993	2947	1605	1234	3394	3502
<u>59</u>	3024	2954	1604	1280	3302	3379

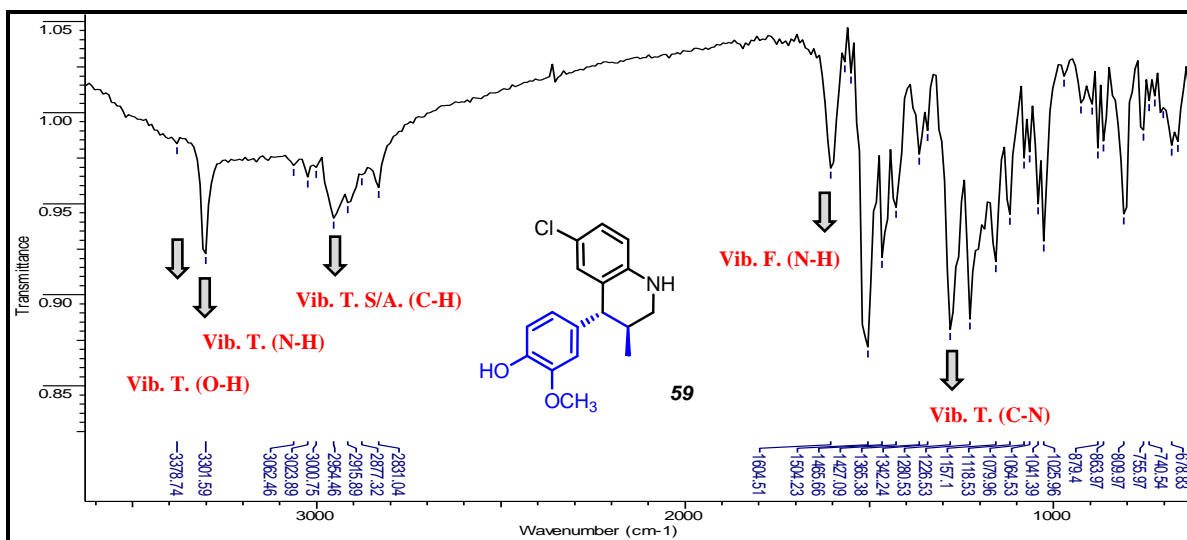
Figura 52. Bandas de absorción características IR de la C3/C4 tetrahydroquinolina 52.



Igual que para los compuestos con el fragmento anetol 52-55, en los espectros IR de los compuestos 56-59 (los cuales contienen el fragmento isoeugenol), también se observaron todas las bandas de absorción esperadas. El espectro de la 4-(4-hidroxi-3-metoxi)-3-cloro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 59, por ejemplo, se aprecia la aparición de la banda de absorción asociada a la vibración de tensión del enlace N-H secundario a 3302 cm^{-1} , acompañada de la

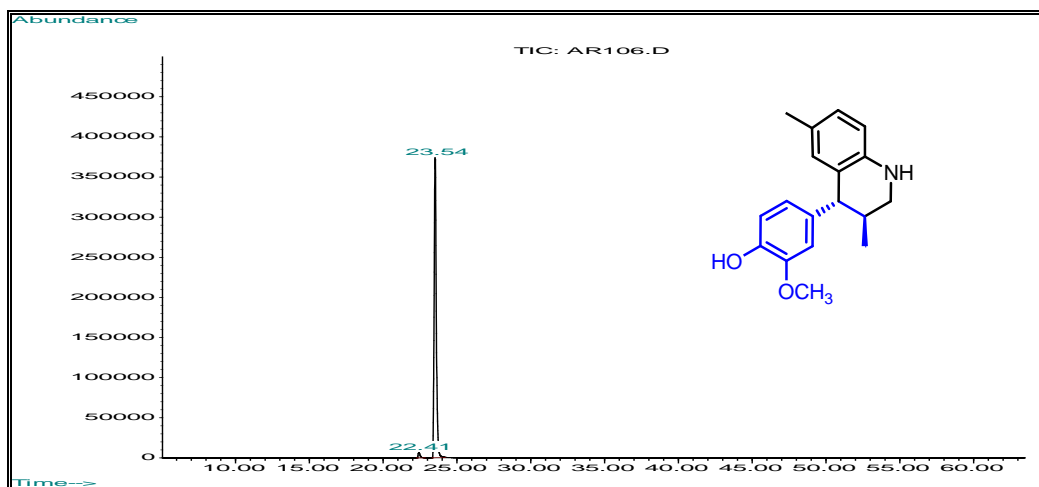
banda de absorción asociadas a las vibraciones de flexión del enlace N-H (1604 cm^{-1}); se pueden observar la banda de absorción propia de la vibración de tensión del grupo hidroxilo (Vib. T. O-H) la cual aparece alrededor de 3379 cm^{-1} y las correspondientes bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H aromático 3062 cm^{-1} y C-H alifático a 2831 cm^{-1} ; y finalmente se observan las bandas de absorción propias de las vibraciones de flexión del enlace N-H (1604 cm^{-1}) y la vibración de tensión del enlace C-N (1280 cm^{-1}) (Figura 53).

Figura 53. Bandas de absorción características IR de la C3/C4 tetrahydroquinolina **59**.



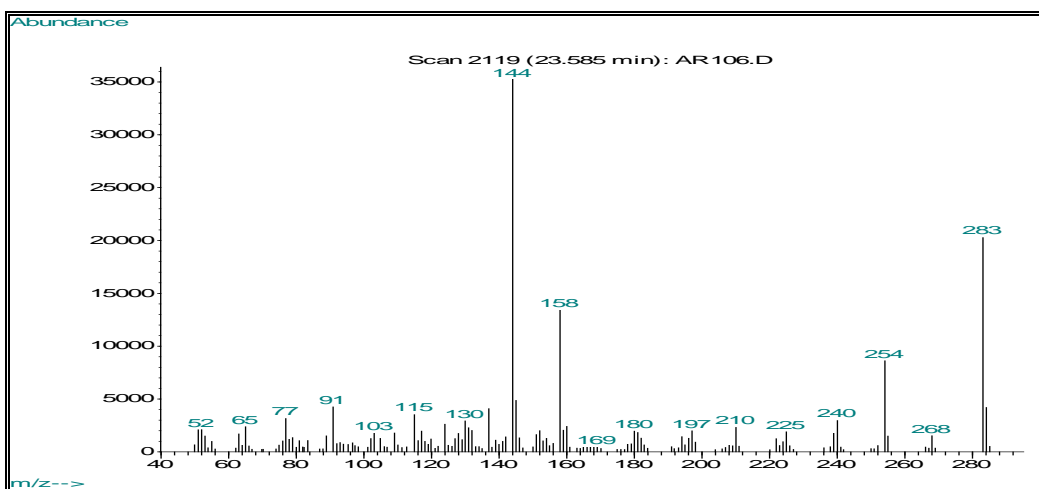
Como una primera aproximación a la identificación estructural de los derivados 4-aryl-3-metil-tetrahydroquinolinas **52-59** se empleó nuevamente la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas. A continuación se muestra a manera de ejemplo el perfil cromatográfico (Figura 54) y el espectro de masas del compuesto **31** (Figura 55).

Figura 54. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la C3/C4 tetrahydroquinolina 54.



Con el análisis de los perfiles cromatográficos obtenidos se evidenció inicialmente la pureza y se confirmó la formación de los productos esperados, al registrar en la mayoría de los casos los picos para los respectivos iones moleculares y cuya relación m/z corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas.

Figura 55. Patrón de fragmentación (EM) de la 4-aryl-3-metil-tetrahydroquinolina 54.



En la siguiente tabla se reúnen las relaciones m/z y las intensidades relativas (I, %) de los iones moleculares y iones pico de base (IPB) observados en los espectros de masas de los compuestos 52-59 (Tabla 31).

Tabla 31. Características espectrales CG-EM para las C3/C4 tetrahydroquinolinas 52-59.

<i>Comp.</i>	t_R (min)	M^+ (m/z)	I (%)	IPB (m/z)	<i>Comp.</i>	t_R (min)	M^+ (m/z)	I (%)	IPB (m/z)
<u>52</u>	ND	-	-	-	<u>56</u>	23.11	269	41	130
<u>53</u>	22.57	267	65	144	<u>57</u>	23.53	283	59	144
<u>54</u>	23.34	283	100	-	<u>58</u>	24.25	299	100	-
<u>55</u>	21.96	ND	-	130	<u>59</u>	23.19	ND	-	130

ND: No detectado

Finalmente, la estructura de las nuevas moléculas 4-aril-3-metil-tetrahydroquinolinas 52-59 fueron confirmadas por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN) y en algunos casos las diferentes asignaciones de los protones fueron corroborados por experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY.

Con el objeto de facilitar la asignación de las señales observadas los espectros de ^1H -RMN de las tetrahydroquinolinas 52-59 a sus respectivos protones, éstas fueron agrupadas en tres diferentes grupos, de acuerdo a su desplazamiento químico. El primer grupo fue asociado a las señales registradas entre 7.69-6.24 ppm, asignadas a los protones aromáticos en el anillo quinolínico y al anillo arílico; un segundo grupo de señales a valores intermedios de campo (entre 3.59-2.04 ppm) que fueron adjudicadas a los protones metilénicos y a los grupos metóxilos (las señales pertenecientes al grupo hidroxilo (OH) fenólico, se encontraron entre 5.18 y 4.73 ppm, mientras que la señal perteneciente al grupo NH del anillo tetrahydroquinolínico sólo fue claramente visible para la 4-aril-3-metil-tetrahydroquinolina 59); y un tercer grupo de señales correspondientes a los desplazamientos químicos observados entre 0.89-2.08 ppm que fueron asignados a los protones alifáticos.

En el espectro de ^1H -RMN de la 6-cloro-4-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 59 (Figura 56), se distinguen las señales correspondientes a los protones

metilénicos 2a-H (dd, 3.05 ppm), 2b-H (dd, 3.30 ppm), 3-H (m, 2.20 ppm) y 4-H (d, 3.58 ppm). Señales que en el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (Figura 57) muestran fuertes correlaciones entre ellas mismas, precisamente el protón 3-H esta correlacionando con los protones 2a-H, 2b-H y 4-H, corroborando a su vez que se conserva el sistema tetrahydroquinolínico. Por otro lado, en valores de campos intermedios del espectro de ^1H -RMN, se aprecian las señales correspondientes a los protones del grupo OCH_3 (s, 3.81 ppm) y la señal del grupo hidroxilo (s, 4.73 ppm) del fragmento isoeugenol. Finalmente, se lograron adjudicar cada una de las señales de la región aromática del espectro a sus respectivos protones en la molécula. Los protones 5-H y 7-H (t, 6.56 ppm) que se muestran solapados, seguido por la señal correspondiente al protón 8-H (d, 6.47 ppm) del anillo tetrahydroquinolínico. También se aprecian las señales de los protones arílicos 5- H_{Ar} (d, 6.86 ppm), 2- H_{Ar} (m, 6.67 ppm) y 6- H_{Ar} (m, 6.67 ppm), estos dos últimos también solapados. Evidentemente, en esta oportunidad la prueba más convincente de que la reacción de desbencilación se llevó a cabo, es la desaparición de las señales correspondientes a todo el fragmento bencílico.

Figura 56. Espectro de ^1H -RMN de la 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **59**.

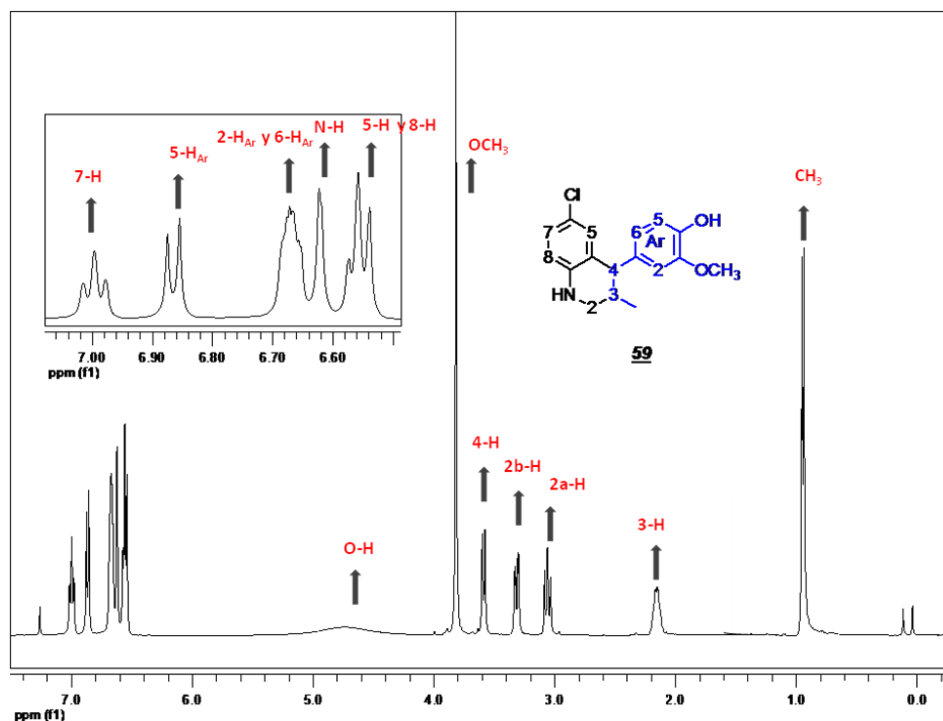
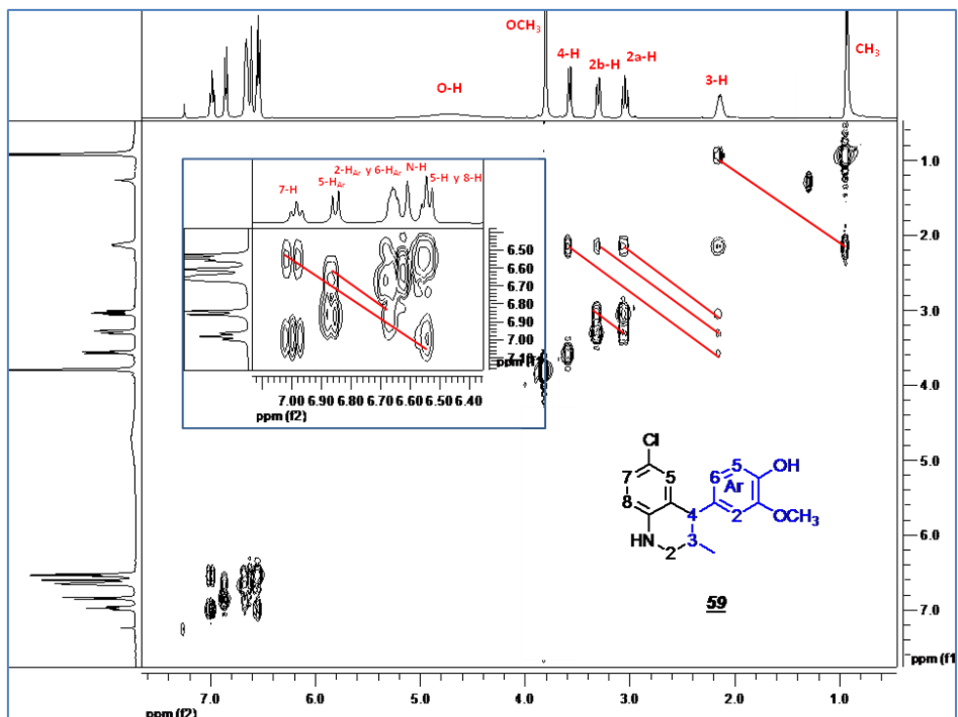
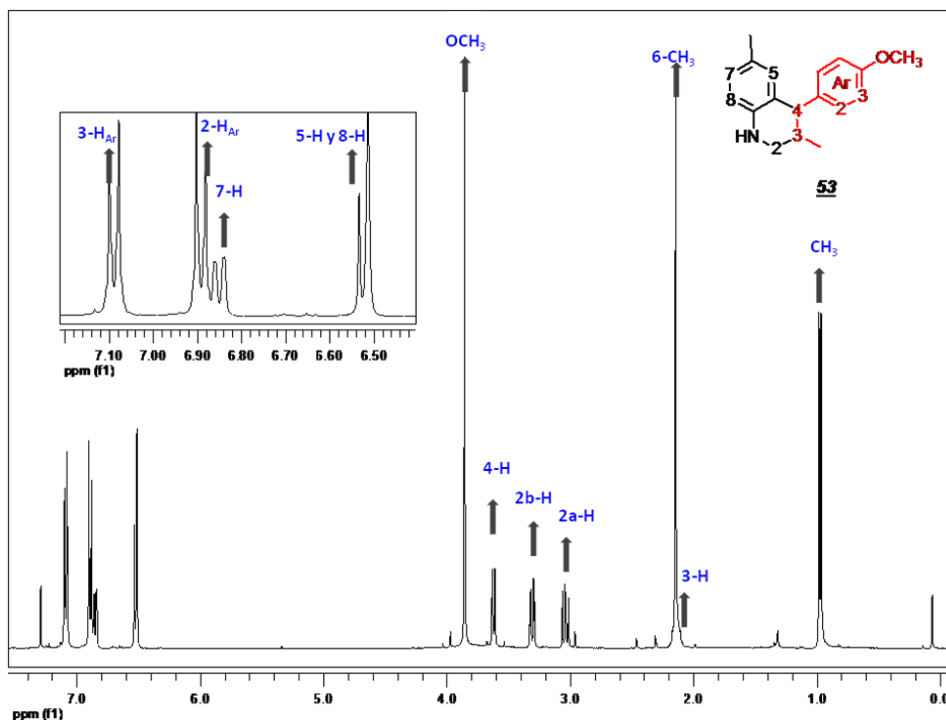


Figura 57. Espectro ^1H - ^1H COSY de la 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **59**.



Otro ejemplo de la serie **52-55** (la cual contiene el fragmento anetol), es el espectro de ^1H -RMN de la 3,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **53** (Figura 58), donde se observan las respectivas señales de los protones metilénicos 2a-H (dd, 2.98 ppm) y 2b-H (dd, 3.24 ppm); los protones 3-H (m, 2.08 ppm) solapado con uno de los grupos metilo (6- CH_3) y 4-H (d, 3.56 ppm). Se aprecian además las señales alifáticas correspondientes a los otros protones del grupo 3- CH_3 (d, 0.92 ppm). Mientras que las señales de la región aromática del espectro fueron asignadas de la siguiente manera: los protones 5-H y 8-H solapados (br. d, 6.46 ppm) y el protón 7-H (dd, 6.59 ppm) del anillo tetrahydroquinolínico y los protones del grupo anisil 2- H_{Ar} (2H, d, 6.83 ppm) y 3- H_{Ar} (2H, d, 7.03 ppm).

Figura 58. Espectro de ^1H -RMN de la 4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 53.



En la tabla 32 (derivados 52-55) y en la tabla 33 (derivados 56-59) se reúnen los respectivos valores de los desplazamientos químicos para cada uno de los protones presentes en los derivados tetrahidroquinolínicos, junto con las multiplicidades y las constantes de acoplamiento.

Tabla 32. Registros espectrales en ^1H RMN de las *N*-(H) 4-aryl-tetrahidroquinolinas 52-55.

Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad <i>J</i> [Hz])												
Comp.	Anillo de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina								Anillo arílico (anetol)			
	2-Ha	2-Hb	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	3-CH ₃	2-H _{Ar}	3-H _{Ar}	OCH ₃
<u>52</u>	2.95, dd <i>J</i> = 11.1, 8.6	3.21, dd <i>J</i> = 11.2, 3.5	2.04 m	3.51, d <i>J</i> = 8.1, 2.1	3.45, br. dd <i>J</i> = 6.1, 2.0	6.98, br. dd <i>J</i> = 8.7, 3.1	6.98, br. dd <i>J</i> = 8.7, 3.1	6.64, dd <i>J</i> = 8.2, 1.8	0.89, d <i>J</i> = 6.6	6.46, br. dd, <i>J</i> = 8.6, 6.5	6.81, dd <i>J</i> = 8.6	3.80 s
<u>53</u>	2.98, dd <i>J</i> = 11.1, 8.5	3.24, dd <i>J</i> = 11.2, 3.5	2.08 m	3.56, d <i>J</i> = 8.2	6.46, br. d <i>J</i> = 8.1	CH ₃ 2.08 M	6.79, dd <i>J</i> = 8.1, 1.4	6.46, br. d <i>J</i> = 8.1	0.91, d <i>J</i> = 6.7	6.83, d <i>J</i> = 8.6	7.03, d <i>J</i> = 8.6	3.80 s
<u>54</u>	2.98, dd <i>J</i> = 11.3, 8.4	3.25, dd <i>J</i> = 11.2, 3.4	2.10 m	3.57, d <i>J</i> = 9.0	6.24, d <i>J</i> = 2.7	OCH ₃ 3.59 S	6.61, dd <i>J</i> = 8.6, 2.8	6.51, d <i>J</i> = 8.6	0.91, d <i>J</i> = 6.7	6.83, d <i>J</i> = 8.6	7.04, d <i>J</i> = 8.6	3.78 s
<u>55</u>	2.65, dd <i>J</i> = 11.4, 8.1	3.17, dd <i>J</i> = 11.4, 3.5	1.83 m	3.59, d <i>J</i> = 7.9	7.10 br. s	Cl	7.28, br. d <i>J</i> = 7.5	6.86, d <i>J</i> = 8.7	1.00, d <i>J</i> = 6.5	7.20, d <i>J</i> = 8.0	7.69, d <i>J</i> = 8.5	3.79 br. s

Tabla 33. Registros espectrales en ^1H RMN de las *N*-(H) 4-*aril*-tetrahydroquinolinas **56-59**.

<i>Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])</i>													
<i>Comp.</i>	Anillo de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina								Anillo arílico (isoeugenol)				
	2-Ha	2-Hb	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	3-CH₃	O-H	5-H_{Ar}	6-H_{Ar}	OCH₃
<u>56</u>	3.00, dd <i>J</i> = 10.5, 9.0	3.30, dd <i>J</i> = 11.1, 2.7	2.12 m	3.54, br. s	3.54, br. s	6.41- 6.53, m	6.67, br. d <i>J</i> = 8.0	6.41- 6.53, m	0.89, d <i>J</i> = 6.4	5.18 br. S	6.81, d <i>J</i> = 7.7	6.59, d <i>J</i> = 7.8	3.73 s
<u>57</u>	3.02, dd <i>J</i> = 10.7, 9.2	3.29, dd <i>J</i> = 11.1, 3.1	2.12 br. s	3.56, d <i>J</i> = 8.5	6.49, br. d <i>J</i> = 8.0	CH ₃ 2.12 br. s	6.82, dd <i>J</i> = 7.7	6.49, br. d <i>J</i> = 8.0	0.93, d <i>J</i> = 6.6	4.64 br. s	6.86, d <i>J</i> = 7.9	6.66, dd <i>J</i> = 8.8	3.82 s
<u>58</u>	3.04, dd <i>J</i> = 10.9, 9.4	3.27, dd <i>J</i> = 11.1, 3.3	2.10 m	3.54, d <i>J</i> = 9.0	6.26, d <i>J</i> = 2.4	OCH ₃ 3.59 s	6.63, dd <i>J</i> = 8.2, 1.3	6.53, d <i>J</i> = 8.9	0.91, d <i>J</i> = 6.6	ND	6.84, d <i>J</i> = 8.6	6.69 m	3.81 s
<u>59</u>	3.05, dd <i>J</i> = 11.0, 9.2	3.30, dd <i>J</i> = 11.2, 3.5	2.20 m	3.58, d <i>J</i> = 8.8	6.56, t <i>J</i> = 8.2, 6.1	Cl	6.56, br. t <i>J</i> = 8.2, 6.1	6.47, d <i>J</i> = 8.8	0.91, d <i>J</i> = 6.6	4.73 br. s	6.86, d <i>J</i> = 8.0	6.67 m	3.81 s

ND: No es observado claramente en el espectro.

3.3.3. Actividad antifúngica de las nuevas *N*-bencil(H) tetrahydroquinolinas 44-59

La mayoría de los hongos poseen un importante papel en la naturaleza, en la cual se hallan ampliamente distribuidos, incluido la degradación de materia orgánica muerta gracias a sus numerosas potencialidades metabólicas. Sin embargo, algunos hongos microscópicos pueden causar diversas enfermedades, las cuales son comúnmente denominadas micosis.¹²⁴ Las micosis varían considerablemente en sus manifestaciones, pero tienden a ser enfermedades sub-agudas o crónicas de curso indolente y recurrente. Los hongos rara vez causan infecciones agudas como las producidas por muchos virus y bacterias, mientras que la mayoría de las infecciones fúngicas en el hombre no son contagiosas y aparecen tras un contacto con un reservorio ambiental o a partir de la flora de hongos del propio paciente.¹²⁵

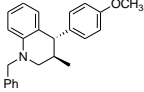
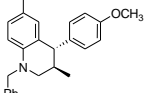
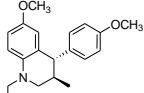
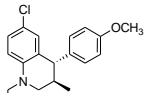
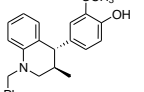
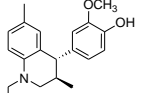
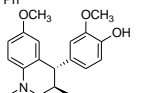
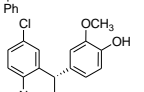
Con la necesidad obvia de combatir las enfermedades producidas por los hongos patógenos, ha habido un progreso significativo en el desarrollo e implementación de estrategias para lograr nuevos agentes antifúngicos. El tratamiento de infecciones producidas por hongos, especialmente en los pacientes inmunodeficientes, es un problema que se ve incrementado en la medicina moderna. En este sentido se debe notar la importancia y la actualidad de la búsqueda de remedios efectivos contra los hongos patógenos los cuales causan graves daños en el organismo humano. Teniendo lo anterior en mente y continuando la búsqueda del LQOBio, uno de los objetivos de la presente investigación consistió en preparar muestras representativas de los compuestos sintetizados para evaluar su actividad farmacológica. De este modo, fueron embalados y enviados tanto la serie de compuestos *N*-bencil-4-aril-3-metil-tetrahydroquinolínicos 44-51 (Tabla 34) y la serie de derivados *N*-H-4-aril-3-metil-tetrahydroquinolínicos 52-59 (Tabla 35) sintetizados y purificados previamente, a la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad del Rosario (Argentina), para la realización de los bioensayos antifúngicos contra algunas cepas de hongos patógenos. Dichos ensayos fueron realizados utilizando el método de dilución en agar.¹²⁶

¹²⁴ Bial-Aristegui. "El reino de los hongos". *Rev Iberoam Micol.* **2002**, 1-4.

¹²⁵ http://www.saludalia.com/starmedia/temas_de_salud/doc/infecciosas/doc/hongos.htm revisado el 15 de mayo de **2010**.

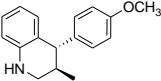
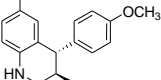
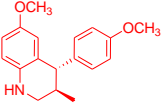
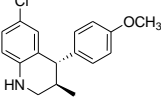
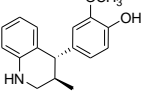
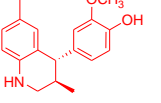
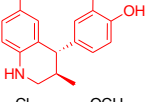
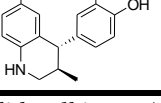
¹²⁶ Zacchino, S.; Rodríguez, G.; Orellana, G.; Enriz, R. and González, M. "In Vitro Evaluation of Antifungal Properties of 8.O.4'-Neolignans". *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 659-662.

Tabla 34. Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) ($\mu\text{g/mL}$) para las *N*-bencil 4-aryl-tetrahydroquinolinas **44-51**.

Comp	Estructura	Ca ^a	Ct ^b	Sc ^c	Cn ^d	Afu ^f	Ani ^g	Mg ^h	Tr ⁱ	Tm ^j
44		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
45		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
46		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
47		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
48		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
49		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
50		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
51		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

^a **Ca:** *Candida albicans* ATCC 10231; ^b **Ct:** *Candida tropicalis* C 131 2000; ^c **Sc:** *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763; ^d **Cn:** *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264; ^e **Afu:** *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934; ^f **An:** *Aspergillus niger* ATCC 9029; ^g **Mg:** *Microsporium gypseum* C 115; ^h **Tr:** *Trichophyton rubrum* C 113 2000; ⁱ **Tm:** *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972. El fármaco de referencia es el ketoconazol, los cuales no muestran valores de inhibición mayores al $1\mu\text{g/mL}$ para todos los tipos de cepas.

Tabla 35. Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) ($\mu\text{g/mL}$) para las *N*-(H) 4-aryl-tetrahydroquinolinas **52-59**.

<i>Comp</i>	<i>Estructura</i>	<i>Ca</i> ^a	<i>Ct</i> ^b	<i>Sc</i> ^c	<i>Cn</i> ^d	<i>Afu</i> ^f	<i>Ani</i> ^g	<i>Mg</i> ^h	<i>Tr</i> ⁱ	<i>Tm</i> ^j
52		>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250
53		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
54		>250	>250	>250	>250	>250	>250	125	125	125
55		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
56		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
57		>250	>250	>250	>250	>250	>250	31,25	62,5	62,5
58		>250	>250	>250	>250	>250	>250	62,5	62,5	62,5
59		>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250

^a **Ca**: *Candida albicans* ATCC 10231; ^b **Ct**: *Candida tropicalis* C 131 2000; ^c **Sc**: *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763; ^d **Cn**: *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264; ^e **Afu**: *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934; ^f **An**: *Aspergillus niger* ATCC 9029; ^g **Mg**: *Microsporium gypseum* C 115; ^h **Tr**: *Trichophyton rubrum* C 113 2000; ⁱ **Tm**: *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972. El fármaco de referencia es el ketoconazol, los cuales no muestran valores de inhibición mayores al $1\mu\text{g/mL}$ para todos los tipos de cepas.

De todas las moléculas evaluadas, solo las *N*-(H) 4-aryl-tetrahydroquinolinas **54** (derivada del *trans*-anetol), **57** y **58** (ambas derivadas del isoeugenol) mostraron un resultado significativo de inhibición (MIC < $250\mu\text{g/mL}$) solo contra algunas de las cepas de hongos estudiadas. Cabe recalcar los interesantes valores de concentración mínima inhibitoria (MIC) que mostró la *N*-H 4-aryl-tetrahydroquinolina **57**, fueron $31,25\mu\text{g/mL}$ contra el *Microsporium gypseum* y $62,5\mu\text{g/mL}$ tanto para el *Trichophyton rubrum* como para el *Trichophyton*

mentagrophytes. Resultados que demuestran el potencial farmacológico de las nuevos derivados tetrahydroquinolínicos sintetizados vía la reacción imino DA catiónica.

3.4. CONCLUSIONES

Se desarrolló un nuevo y simple protocolo sintético que permitió acceder con buenos rendimientos a las nuevas *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **44-51** con elevada regio- y diastereoselectividad, utilizando como materiales de partida *N*-bencilanilinas, formaldehído y reactivos fenilpropenoides renovables (*trans*-anetol e isoeugenol), a través de la reacción imino DA catiónica de tres componentes mediante un protocolo “one-pot”, catalizada por dieterato-trifloruro de boro.

Se prepararon las respectivas *N*-(H)-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **52-59** a partir de *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **44-51** de una manera sencilla vía la reacción de desbencilación mediada por paladio en carbono (Pd/C, 10% mol) con muy buenos rendimientos, lo que demuestra la efectividad de la ruta sintética propuesta para obtener este tipo de tetrahydroquinolinas C3/C4 disustituidas. Tanto los derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos como los *N*-(H)-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas podrían servir como interesantes modelos en estudios farmacológicos.

Los resultados de actividad antifúngica *in vitro* frente a diferentes cepas de hongos mostraron que: de todas las moléculas evaluadas sólo tres *N*-(H)-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (el compuesto **54**, derivado del *trans*-anetol y los compuestos **57-58**, ambas derivados del isoeugenol) presentan un resultado significativo de inhibición (MIC 31,25-62,5 µg/mL) frente a el *Microsporium gypseum* y 62,5 µg/mL para el *Trichophyton rubrum* y para el *Trichophyton mentagrophytes*. Resultados que validan el potencial bioactivo de las nuevos derivados tetrahydroquinolínicos C3/C4 disustituidos sintetizados vía la reacción imino DA catiónica.

4. SÍNTESIS DE NUEVOS 2,3-DIHIROBENZO[*b*]FURAN-5-OLES, ANÁLOGOS MOLECULARES DE NEOLIGNANOS NATURALES, VÍA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN [3+2] FORMAL Y POSTERIOR DIVERSIFICACIÓN

4.1. MARCO CONCEPTUAL

4.1.1. Los neolignanos y los (dihidro)benzo[*b*]furanos

Una clasificación general de todas las sustancias químicas encontradas en las plantas, es la que los divide como metabolitos primarios y metabolitos secundarios. Los metabolitos primarios son definidos como las sustancias invariables y necesarias para la viabilidad celular, por ejemplo, los ácidos nucleicos, las proteínas y los polisacáridos. Los metabolitos secundarios, a pesar que a veces son considerados desechos, muchos de ellos tienen un marcado rol e importancia desde el punto de vista bioactivo, algunos ejemplos de estos compuestos son los lignanos, los flavonoides, los fenoles, los terpenos y los alcaloides. De hecho, estas moléculas pequeñas son producidas de forma específica para otros propósitos diferentes al mantenimiento de los procesos biológicos de las plantas (por ejemplo, defensa de bacterias y hongos o atracción o repulsión de insectos).¹²⁷

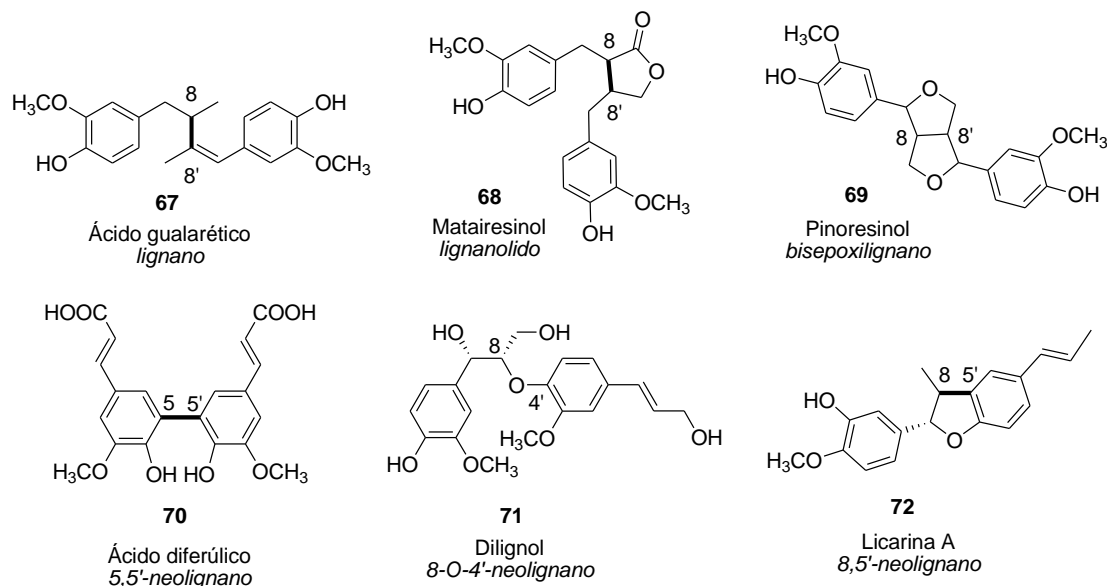
La verdadera razón para la formación de estos compuestos aún no se ha entendido completamente, aunque es comúnmente aceptado que las plantas tienen pocos mecanismos para excretar los subproductos indeseados de su metabolismo (en contraste con los animales que han desarrollado eficientes sistemas excretores), por lo que las plantas suelen alterar estos compuestos y luego guardarlos como "desechos". Esta hipótesis explica por qué hay tantas estructuras químicas diferentes dentro del grupo de metabolitos secundarios.¹²⁸

¹²⁷ Taiz, L. and Zeiger, E. "Secondary Metabolites and Plant Defense". En: *Plant Physiology, Tercera Edición*. Sinauer Associates, Inc. **2002**. Capítulo 13.

¹²⁸ Knaggs, A. R. "The biosynthesis of shikimate metabolites". *Nat. Prod. Rep.* **2003**, 20, 119-136.

Dentro de la gran familia de los metabolitos secundarios se pueden encontrar a los lignanos y neolignanos, productos de la dimerización oxidativa controlada.¹²⁹ Ambas clases de compuestos son dímeros formados a partir de unidades fenilpropanoides. En los lignanos dichas unidades son conectadas en C(8)-C(8'); por ejemplo, el ácido gualarético **67**, el matairesinol **68** y el pinoresinol **69**. En los neolignanos esta unión se puede presentar de formas diferentes que la de C(8)-C(8'); por ejemplo, en la forma C(5)-C(5') que la presenta el ácido diferúlico **70**. El dilignol **71** por su parte, está conformado por una unión C(8)-O-C(4') y la licarina A **72** presenta la unión C(8)-C(5') (Figura 59).

Figura 59. Clasificación de lignanos y neolignanos presentes en la naturaleza.



Los derivados dihidrobenzofuránicos (8,5'-neolignanos) se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza, formando un subgrupo especial de diferentes familias de plantas (*Myristiceae*, *Piperaceae*, etc.) y en los últimos años, el interés por este grupo de neolignanos se ha venido incrementando considerablemente debido a sus diferentes propiedades farmacológicas.

¹²⁹ Moss, G.P. "Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recomm. 2000)". *Pure Appl. Chem.* **2000**, 8, 1493-1523.

4.1.2. Los (dihidro)benzo[b]furanos en la naturaleza e importancia biológica

Un primer ejemplo de este subgrupo, la (-)-melanoxina **73**, un 2,3-dihidro[b]benzofurano que fue aislado en 1969 por Donnelly y colaboradores del árbol de madera negra africano de la familia *Dalbergia melanoxylon* originario de Senegal y Mozambique.¹³⁰ En 1998 el equipo de Tsai reportó el aislamiento del obovatifol **74**, el ovobaten **75**, el perseal C **76** y el perseal D **77** a partir de la *Persea obovatifolia*, un árbol perenne endémico de la península de Taiwán. Los compuestos mencionados mostraron actividad citotóxica significativa *in vitro* frente a las líneas celulares de cáncer P-388, KB16, A549 y HT-29 (Figura 60)¹³¹. También a partir de la planta China *Salvia miltiorrhiza* Bunge, conocida como “Danshen” se han obtenido extractos acuosos que se usan en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. De dicho extractos fue aislado el agente XH-14 **78**, un potente antagonista del receptor de la adenosina (A₁), que está implicado directamente con estas enfermedades.¹³² Igualmente, se reportó el aislamiento de varios 2,3-dihidrobzofuranos incluida la licarina A **72** (Figura 59), a partir de extractos de hexano del tallo y las raíces de la planta *Aristolochia pubescens*¹³³ y a partir de de la raíz de la planta *Piper regnellii*¹³⁴.

Recientemente, fue reportado el aislamiento de dos nuevos productos naturales muy importantes tanto por su belleza y simplicidad estructural, como por sus interesantes bioactividades. El bowdenol **79** fue aislado del extracto de hexano de la *Bowdichia virgilioides* kunt (*Fabaceae*), un árbol popularmente conocido como “sucupira”; su corteza es comúnmente utilizada para el tratamiento de la diarrea crónica y la purificación de la sangre, mientras que sus semillas son usadas en el tratamiento del reumatismo, artritis y

¹³⁰ Donnelly, B. J.; Donnelly, D. M. X.; O'Sullivan, A. M. and Prendergast, J. P. “Dalbergia species-VII The isolation and structure of melanoxin a new dihydrobenzofuran from *Dalbergia melanoxylon* guill. and perr. (Leguminosae)”. *Tetrahedron* **1969**, 25, 4409-4414.

¹³¹ Tsai, I. -L.; Hsieh, C. -F. and Duh, C. -Y. “Additional Citotoxic Neolignans from *Persea Obovatifolia*”. *Phytochemistry* **1998**, 48, 1371-1375.

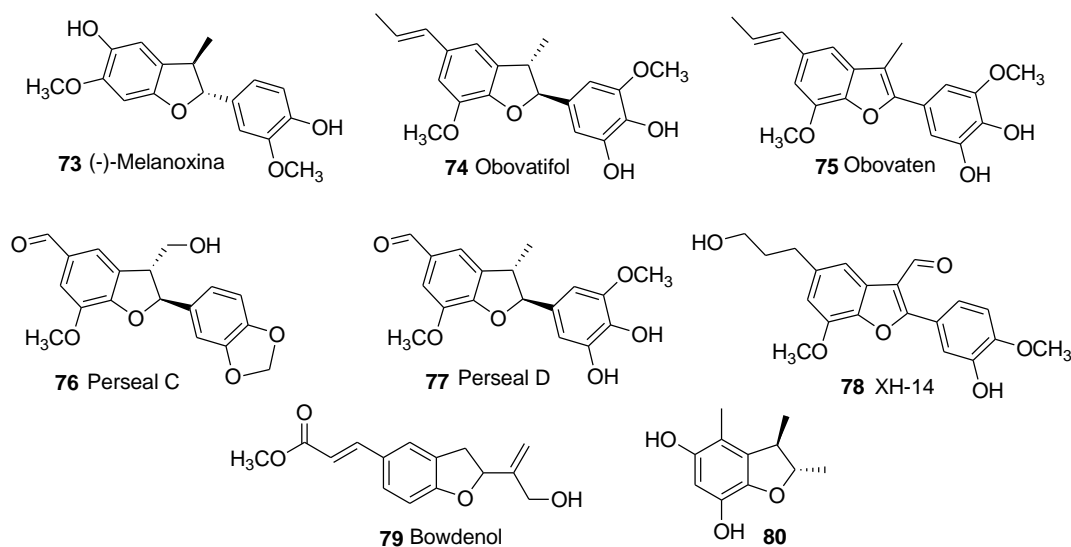
¹³² Kuo, Y.-H. and Wu, C.-H. “Synthesis of 5-(3-Hydroxypropyl)-7-methoxy-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-3-benzo[b]furancarbaldehyde, a Novel Adenosine A₁ Receptor Ligand from the Root of *Salvia miltiorrhiza*”. *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 625-628.

¹³³ Lopes, L. M. X. and Nascimento, I. R. “2,3-Dihydrobenzofuran neolignans from *Aristolochia pubescens*”. *Phytochemistry* **1999**, 52, 345-350.

¹³⁴ Benavides, P. J. C.; Sartorelli, P. and Kato, M. J. “Phenylpropanoids and neolignans from *Piper regnellii*”. *Phytochemistry* **1999**, 52, 339-343.

enfermedades de la piel.¹³⁵ Mientras que el 2,3,4-trimetil-5,7-dihidroxi-2,3-dihidrobencofurano **80** es un producto metabólico del *Penicillium citrinum* F5, con potente actividad antioxidante¹³⁶ (Figura 60).

Figura 60. Lignanos y neolignanos naturales con propiedades biológicas relevantes.



A menudo, el sistema dihidrobencofuránico es encontrado en diferentes productos naturales haciendo parte de complejas moléculas orgánicas, como la hovetrichosida E **81** extraído de la *Hovenia trichocarea*¹³⁷ y el neolignano **82** obtenido de la *Onopordum illyricum*¹³⁸ (Figura 61). Esta última planta está ampliamente distribuida a lo largo de la costa mediterránea de Italia, donde es llamada “cardo Maggiore”. Algunos extractos de plantas del género *Onopordum* y presumiblemente derivados de compuestos **82** han sido utilizados en la medicina tradicional, porque presentan actividad antibacteriana, hemostática y propiedades hipotensoras.

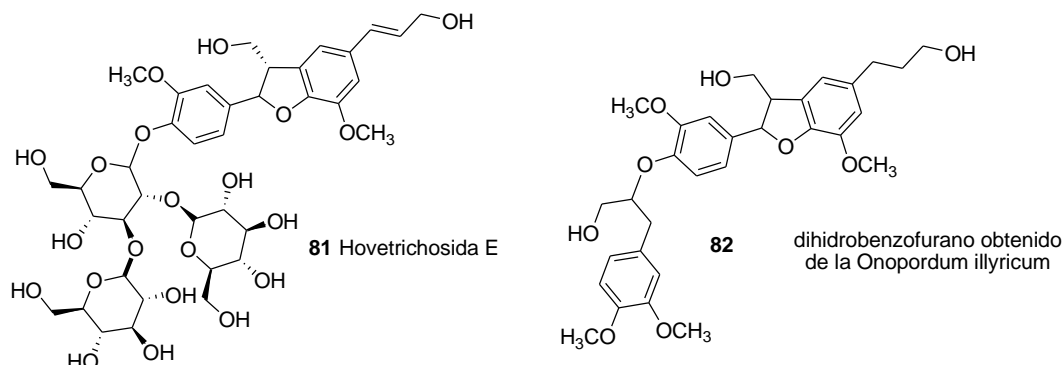
¹³⁵ Melo, F. N.; Navarro, V. R.; Da silva, M. S.; Da-cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M. and Braz-Filho, R. “Bowdenol, a new 2,3-dihydrobenzofuran constituent from Bowdichia Virgilioides”. *Nat. Prod. Lett.* **2001**, *15*, 261-266.

¹³⁶ Chen, C. -H.; Shaw, C. -Y.; Chen, C. -C. and Tsai, Y. -C. “2,3,4-Trimethyl-5,7-dihydroxy-2,3-benzofuran, a Novel Antioxidant, from *Penicillium citrinum* F5”. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 740-741.

¹³⁷ Yoshikawa, K.; Eiko, K.; Mimura, N.; Kondo, Z. and Arihara, S. “Hovetrichosides C-G, Five New Glycosides of Two Auronols, Two Neolignans, and a Phenylpropanoid from the Bark of *Hovenia trichocarea*”. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 786-790.

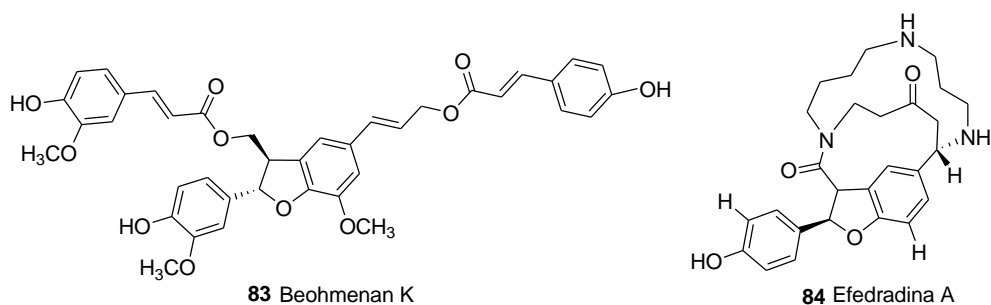
¹³⁸ Braca, A.; De Tommasi, N.; Morelli, I. and Pizza, C. “New Metabolites from *Onopordum illyricum*”. *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1371-1375.

Figura 61. Presencia del esqueleto 2,3-dihidrobenzo[*b*]furánico en moléculas complejas.



Por otra parte, en una planta Africana de la especie *Hibiscus cannabinus* conocida como “Kenaf” se encontró un neolignano que presenta el anillo dihidrobenzofuránico y consiste de cuatro unidades fenilpropanoides; dicho compuesto es conocido como beohmenan K (**83**) (Figura 56). Sus extractos han sido utilizados en la medicina tradicional como un antídoto contra la intoxicación por productos químicos (ácidos, álcalis, plaguicidas) y inclusive contra la intoxicación por hongos venenosos.¹³⁹

Figura 62. Otros ejemplos de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos en moléculas complejas.



También existen en la naturaleza algunos ejemplos de alcaloides que presentan dentro de su estructura como unidad básica el anillo dihidrobenzofuránico. Este es el caso de la familia de las efedradinas. Estos alcaloides poliamínicos contienen la unidad dihidrobenzofurano

¹³⁹ Seca, A. M. L.; Silva, A. M. S.; Silvestre, A. J. D.; Cavaleiro, J. A. S.; Domingues, F. M. J. and Pascoal-Neto, C. “Phenolic constituents from the core of Kenaf (*Hibiscus cannabinus*)”. *Phytochemistry* **2001**, *56*, 759-767.

con un puente lactámico y a su vez dicho puente contienen el fragmento de espermina.¹⁴⁰ La Efedradina A **84**, también conocida como orantina, fue aislada por Hikino y colaboradores¹⁴¹ en 1979 como uno de los componentes hipotensivos de la droga tradicional china “mao-kon”. La síntesis total eficiente de este alcaloide fue reportada por Fukuyama y colaboradores¹⁴² y se basa en un proceso estéreo-controlado por un intermedio óptico y la subsiguiente construcción de los macrociclos poliamínicos (anillos) vía 2-nitrobencenosulfonamidas.

4.1.3. Esfuerzos sintéticos hacia la síntesis de los (dihidro)benzo[*b*]furanos

Teniendo en mente la gran variedad, la poca concentración en las fuentes naturales y las potentes actividades farmacobiológicas que se le han atribuido a los compuestos benzo[*b*]furánicos, es comprensible el gran interés que han despertado tanto en los químicos orgánicos sintéticos como en los químicos medicinales. Durante años, se han desarrollado varias metodologías para su síntesis. Sin embargo, la aproximación biomimética es la mejor y más fácil forma de acceder a estos análogos estructurales de los 8,5'-neolignanos. Cuando se habla del enfoque biomimético, se hace referencia a la biosíntesis de este tipo de neolignanos (comp. **85**), la cual consiste en una dimerización oxidativa que comienza con la formación de una especie radicalaria por la abstracción de un protón y un electrón a partir de una unidad fenilpropanoide¹⁴³ (Esquema 52).

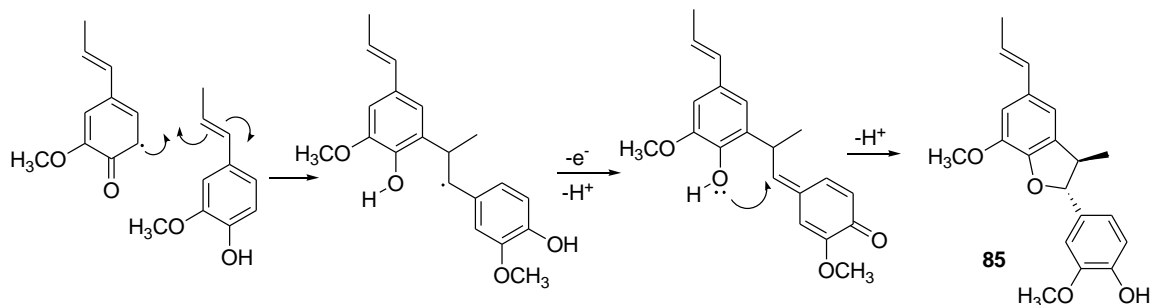
¹⁴⁰ Baker, R.; Cooke, N.; Humphrey, G.; Wright, S. and Hirshfield, J. “Stereoselective Synthesis of the Dihydrobenzo[*b*]furan Segments of the Ephedradine Alkaloids”. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1102-1104.

¹⁴¹ Tamada, M.; Endo, K.; Hikino, H. and Kabuto, C. “Structure of ephedradine A, a hypotensive principle of Ephedra roots”. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 873-876.

¹⁴² Kurosawa, W.; Kobayashi, H.; Kan, T. and Fukuyama, T. “Total Síntesis of (-)-ephedradine A: an efficient construction of optically active dihydrobenzofuran-ring via C-H insertion reaction”. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9615-9628.

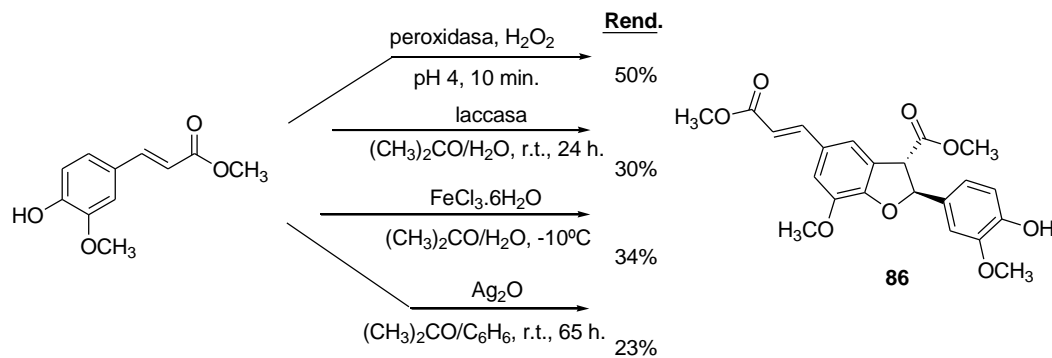
¹⁴³ a) Dewick, P. M. “Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach”. Second edition. John Wiley & Sons, Ltd. **2002**, 132-141. b) Gang, D. R.; Costa, M. A.; Fujita, M.; Dinkova-Kostova, A. T.; Wang, H. -B.; Burlat, V.; Martin, W.; Sarkanen, S.; Davin, L. B. and Lewis, N. G. “Regiochemical control of monolignol radical coupling: a new paradigm for lignin and lignan biosynthesis” *Chemistry & Biology* **1999**, *6*, 143-151.

Esquema 52. Posible mecanismo para la dimerización oxidativa de fenilpropenos.



Para llevar a cabo este tipo de dimerización en laboratorios químicos se emplean varios reactivos y condiciones de reacciones, desde agentes oxidantes como Ag_2O y FeCl_3 , hasta peroxidasa y laccasa^{144,145} (Esquema 53). Sin embargo, la mayor desventaja de este enfoque biomimético es la formación simultánea de una mezcla de neolignanos, generalmente 8,5'-neolignanos acompañados de 8-O-4'-neolignanos.¹⁴⁶

Esquema 53. Reacción general de acoplamiento con fenilpropenos.



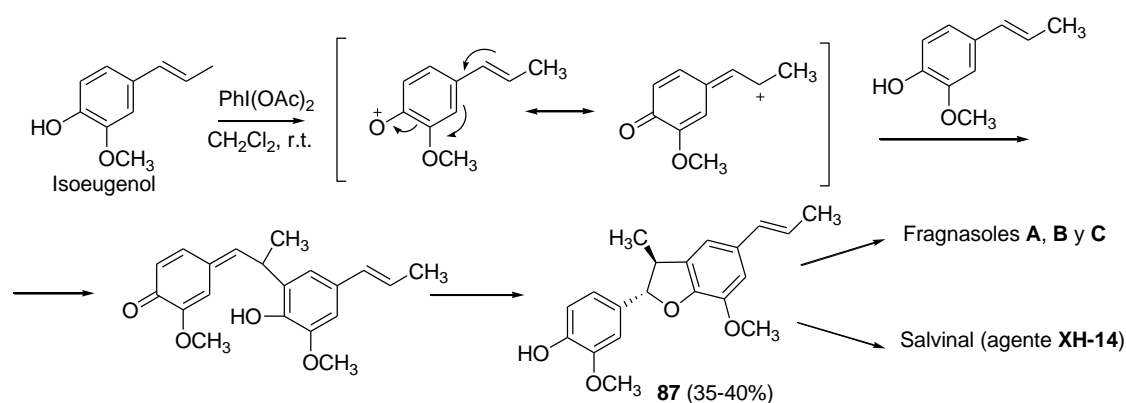
¹⁴⁴ a) Shiba, T.; Xiao, L.; Miyakoshi, T. and Chen, C.-L. "Oxidation of isoeugenol and coniferyl alcohol catalyzed by laccases isolated from *Rhus Vernicifera* Stokes and *Pycnoporus coccineus*". *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2000**, *10*, 605-615. b) Ralph, J.; Garcia-Conesa, M. T. and Williamson, G. "Simple Preparation of 8-5-Coupled Diferulate". *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2531-2532.

¹⁴⁵ Pieters, L.; Van-Dyck, S.; Gao, M. Bai, R.; Hamel, E.; Vlietinck, A. and Guy Lemie`re. "Synthesis and Biological Evaluation of Dihydrobenzofuran Lignans and Related Compounds as Potential Antitumor Agents that Inhibit Tubulin Polymerization". *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5475-5481.

¹⁴⁶ Syrjänen, K. and Brunow, G. "Oxidative cross coupling of *p*-hydroxycinnamic alcohols with dimeric arylglycerol β -aryl ether lignin model compounds. The effect of oxidation potentials". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1998**, 3425-3429.

Por otro lado, es posible acceder en otras condiciones de reacción a los dímeros derivados del isoeugenol a través del proceso de dimerización oxidativa. La síntesis del dihidrodiisoeugenol **87** generalmente es catalizada por diacetato de yodobenceno ($\text{PhI}(\text{AcO})_2$) y a partir de este, se ha podido acceder sintéticamente tanto a productos naturales como los fragnasoles A,B y C,¹⁴⁷ como al salvinal, también conocido como el agente XH-14¹⁴⁸ (Esquema 54).

Esquema 54. Síntesis diastereoselectiva del dihidrodiisoeugenol y su aplicación sintética.



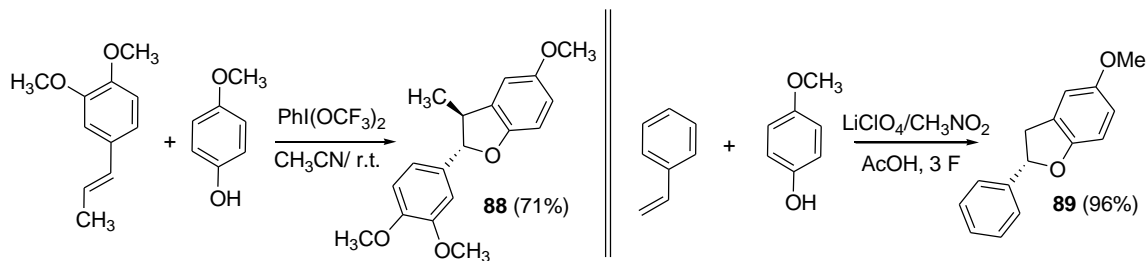
En la literatura química se han reportado algunos ejemplos de construcción del sistema 2,3-dihidrobencobenzofuránico vía una oxidación de derivados del anisol hasta las benzoquinonas, seguida de una cicloadición de dichos productos de oxidación con alquenos ricos y pobres en electrones. Un ejemplo donde se hace uso de estírenos ricos en electrones, es la reacción tipo de cicloadición entre el *E*-3,4-dimetoxipropenilbenceno y anísoles sustituidos, catalizada por $\text{PhI}(\text{COCF}_3)_2$ en MeCN a temperatura ambiente, la cual condujo a la formación de los 2,3-dihidrobencobenzofuranos **88** con buenos rendimientos¹⁴⁹ (Esquema 55).

¹⁴⁷ Juhász, L.; Kürti, L. and Antus, S. "Simple Synthesis of Benzofuranoid Neolignans from *Myristica fragrans*". *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 866-870.

¹⁴⁸ Wang, E.-C.; Wein, Y.-S. and Kuo, Y.-H. "A concise and efficient synthesis of salvinal from isoeugenol via a phenoxenium ion intermediate". *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9195-9197.

¹⁴⁹ Wang, S.; Gates, B.D. and Swenton, J.S. "A convergent Route to Dihydrobenzofuran Neolignans via a Formal 1,3-Cycloaddition to Oxidized Phenols". *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1979-1981.

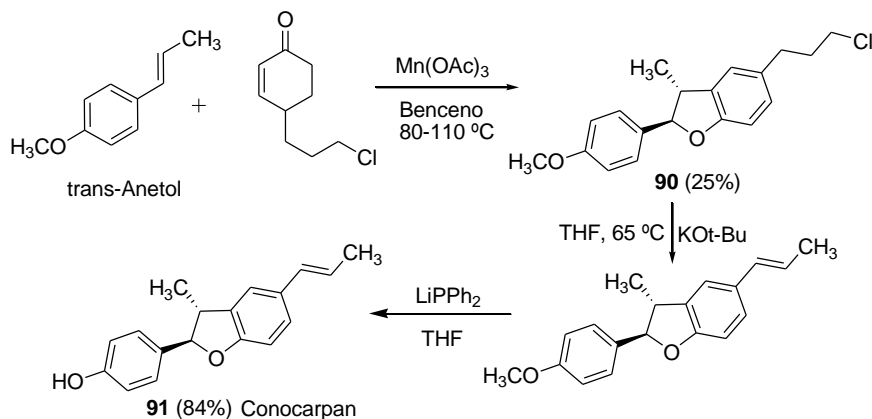
Esquema 55. Síntesis de benzo[*b*]furanos catalizada por $\text{PhI}(\text{OCF}_3)_2$ y $\text{LiClO}_4/\text{CH}_3\text{NO}_2$.



También se reportó la utilización de la cicloadición intermolecular anódica para acceder a los derivados dihidrobenzo[*b*]furánicos **89**, usando estírenos y los anísoles en un medio altamente electrolítico ($\text{LiClO}_4\text{-CH}_3\text{NO}_2$) con buenos rendimientos.¹⁵⁰

La “cicloadición oxidativa” de ciclohexenonas con β -metilestirenos es otra posible ruta para la síntesis de neolignan furanoides. La reacción entre la ciclohex-2-enona y el *trans*-anetol en presencia de $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ permitió acceder al dihidrobenzofurano **90** que se convierte en el producto natural **91** conocido como conocarpan¹⁵¹ en dos pasos (Esquema 56).

Esquema 56. Síntesis del conocarpan vía la “cicloadición oxidativa” de ciclohexenonas.



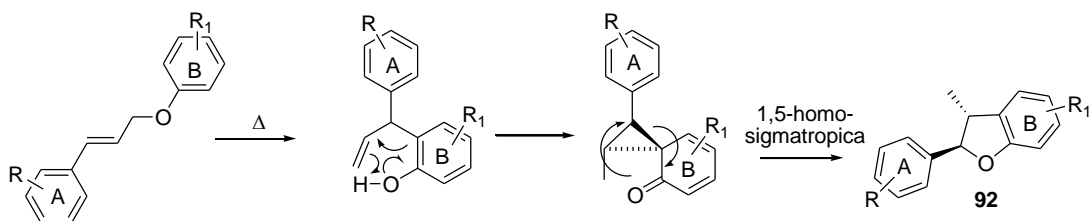
Las reacciones de ciclación también han tenido un rol muy importante en la construcción de dihidrobenzofuranos. Uno de los primeros métodos sintéticos utilizados en la preparación

¹⁵⁰ Chiba, K.; Fukuda, M.; Kim, S.; Kitano, Y. and Tada, M. “Dihydrobenzofuran Synthesis by an Anodic [3+2] Cycloaddition of Phenols and Unactivated Alkenes”. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7654-7656.

¹⁵¹ Snider, B.; Han, L. and Xie, C. “Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans by $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ -Based Oxidative Cycloaddition of 2-Cyclohexenones with Alkenes. Synthesis of (\pm)-Conocarpan”. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6978-6984.

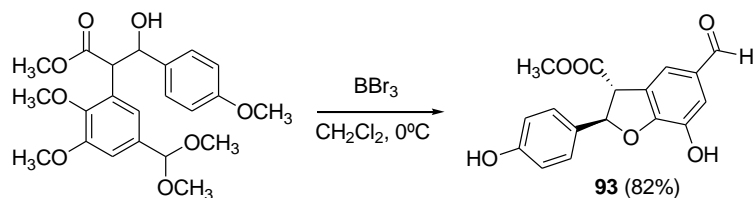
diastereoselectiva de estructuras benzofuranicas tipo **92** fue el rearrreglo de Schmidt de alil fenol éteres, que es considerado como una transposición de Claisen anormal, la cual es catalizado por ácidos de Lewis¹⁵² (Esquema 57).

Esquema 57. Esquema mecanístico del reordenamiento de Schmidt.



Los sistemas de 2-aryl-dihidrobenzo[*b*]furano **93** también han sido sintetizados a partir de diazil-metanos usando tribromuro de boro como catalizador (Esquema 58). El uso de este ácido de Lewis permitió simultáneamente la demetilación y la ciclación completamente diastereoselectiva de precursores obtenidos vía una reacción tipo condensación aldólica.¹⁵³

Esquema 58. Demetilación y ciclación simultánea mediada por el tribromuro de boro.



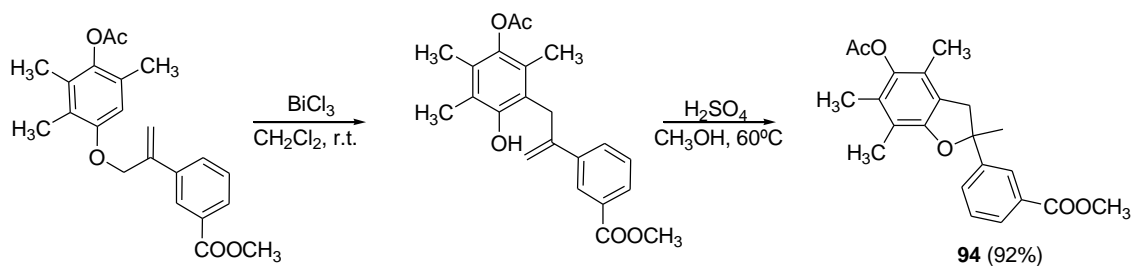
También es posible acceder a los derivados de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furano **94** vía una transposición de Claisen seguida de una cicloadición catalizada por ácido a partir de alil aril éteres (Esquema 59).¹⁵⁴ Cabe anotar que la transposición de Claisen a temperatura ambiente fue catalizada por BiCl₃ obteniendo altos rendimientos de reacción.

¹⁵² Ponpipom, M. M.; Yue, B. Z.; Bugianesi, R. L. Brooker, D. R.; Chang, M. N. and Shen, T. Y. "Total synthesis of kadsurenone and its analogs". *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 309-312.

¹⁵³ Detterbeck, R. and Hesse, M. "An Improved and Versatile Method for the Rapid Synthesis of Aryldihydrobenzofuran Systems by a Boron Tribromide-Mediated Cyclization Reaction". *Helv. Chim. Acta.* **2003**, 86, 247-531.

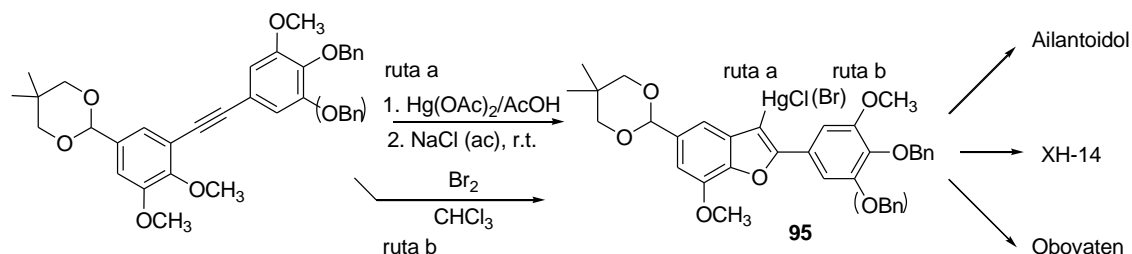
¹⁵⁴ Park, N. -S.; Jung, Y. -S.; Park, C. -H.; Seong, C. -M. and Lim, H. -J. "Synthesis of Novel 2-Aryl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofurans". *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, 22, 139-140.

Esquema 59. Síntesis de 2-aryl-2,3-dihidrobenzofuran-5-oles vía transposición de Claisen.



En la búsqueda de metodologías sintéticas apropiadas para acceder a productos naturales relevantes, Chern y Kao reportaron la síntesis del esqueleto benzofuránico y su aplicación en la síntesis del ailantoidol, el XH-14 y el obovaten. Su síntesis se llevó a cabo a partir de vainillina, obteniéndose rendimientos totales de 30, 15 y 11%, respectivamente. El paso que involucra la formación del precursor clave es la ciclación inducida por acetato de mercurio o por bromo de los intermedios a los correspondientes 3-cloromercurio o 3-bromobenzofuranos **95**, respectivamente¹⁵⁵ (Esquema 60).

Esquema 60. Ciclación intramolecular inducida por acetato de mercurio o por el bromo.



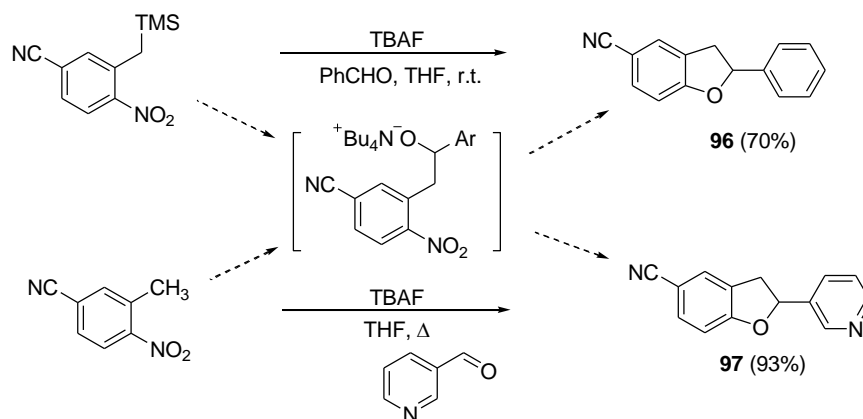
En el año 2005 se reportó la rápida y eficiente síntesis one-pot de 2-aryl-2,3-dihidrobenzofuranos 5-sustituídos a partir de *o*-nitrotoluenos y aldehídos aromáticos (PhCHO, 3-PyCHO), con excelentes rendimientos¹⁵⁶ basada en la investigación de

¹⁵⁵ Kao, C. -L. and Chern, J. -W. "A Novel Strategy for the Synthesis of Benzofuran Skeleton Neolignans: Application to Ailanthoidol, XH-14, and Obovaten". *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6772-6787.

¹⁵⁶ Kuethe, J. T.; Wong, A.; Journet, M. and Davies, I. W. "A Rapid Synthesis of 2-Aryl-5-substituted-2,3-dihydrobenzofurans". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3727-3729.

Bartoli,¹⁵⁷ quien estudió la reacción de 4-ciano-1-nitro-2-[(trimetilsilil)-metil]benceno con benzaldehídos, que en presencia de fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) en cantidades equimolares genera el 5-ciano-2,3-dihidro-2-fenil[*b*]-benzofurano **96** con un rendimiento del 70% (Esquema 61).

Esquema 61. Síntesis one-pot de 2-aryl-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos.



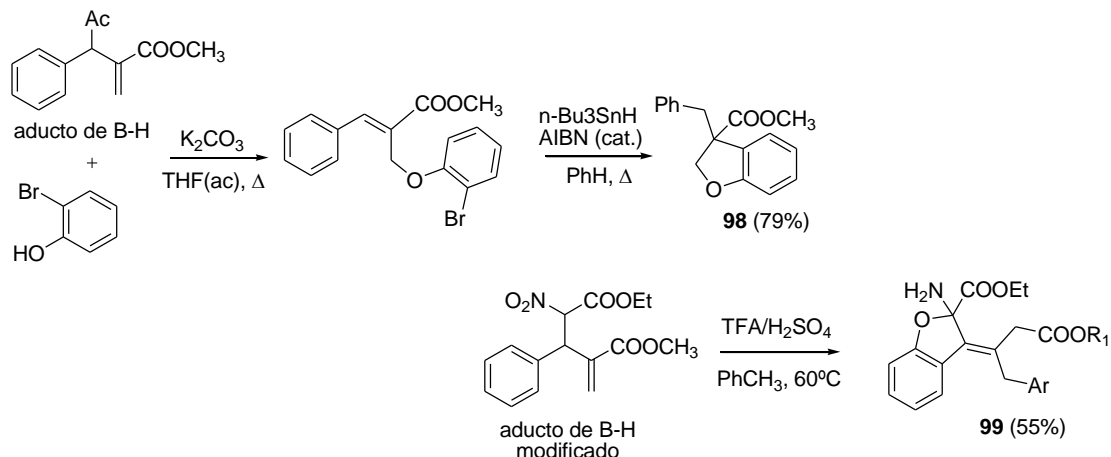
Por otro lado, Kim y colaboradores utilizaron aductos de Baylis-Hillman (B-H) y modificados como precursores de 2,3-dihidrobenzofuranos vía una ciclación intramolecular catiónica y radicalaria, obteniéndose los 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos 3,3 disustituidos **98**¹⁵⁸ y los 2-amino-2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos **99**, respectivamente¹⁵⁹ (Esquema 62).

¹⁵⁷ Bartolli, G.; Bosco, M.; Caretti, D.; Delpazzo, R. and Tudesco, P. E. "Highly chemoselective addition of (o-nitrobenzyl)silanes to non-enolizable aldehydes". *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4381-4384.

¹⁵⁸ Park, D. Y.; Gowrisankar, S. and Kim, J. N. "Synthesis of 3,3-disubstituted 2,3-Dihydrobenzofuran Derivatives from Baylis-Hillman adducts". *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, 26, 1440-1442.

¹⁵⁹ Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J. and Kim, J. N. "Synthesis of 2-amino-2,3-dihydrobenzofurans and fully substituted furans from modified Baylis-Hillman adducts". *Tetrahedron* **2006**, 62, 8798-8804.

Esquema 62. Aductos de Baylis-Hillman en la síntesis de 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos.



Finalmente, cabe anotar que existen otras metodologías que involucran los procesos de la ciclación. Estos métodos se muestran como un camino efectivo en la construcción del esqueleto benzofuránico en forma efectiva, diastereoselectiva e incluso enantioselectiva.¹⁶⁰

4.1.4. Reacción de cicloadición [3+2] formal utilizando la benzoquinona

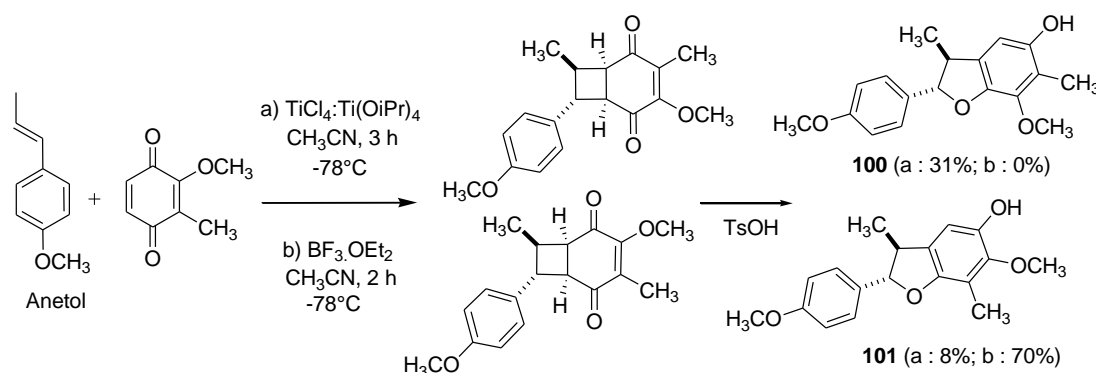
Otro acceso muy importante para la construcción del sistema 2,3-dihidrobenzo[*b*]furánico es la cicloadición [3+2] formal entre estírenos (*trans*-anetol, isoeugenol, etc.) y benzoquinonas, debido a su importancia y versatilidad, este método fue ampliamente estudiado por Engler y col.¹⁶¹, quienes fueron pioneros en reportar trabajos relacionados con este tipo de cicloadición dirigida hacia la obtención de sustratos biológicamente activos tanto naturales y sintéticos.

¹⁶⁰ Para más ejemplos de ciclación en la síntesis de 2,3-dihidrobenzofuranos: a) Pelly, S. C.; Govender, S.; Fernández, M. A.; Schmalz, H. -G. and Koning, C. B. "Stereoselective Syntheses of the 2-Isopropenyl-2,3-dihydrobenzofuran Nucleus: Potential Chiral Building Block for the Syntheses of Tremetone, Hydroxytremetone, and Rotenone". *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2857-2864. b) Zhang, H.; Ferreira, E. M. and Stoltz, B. M. "Direct Oxidative Heck Cyclizations: Intramolecular Fujiyama-Moritani Arylations for the Synthesis of Functionalized Benzofurans and Dihydrobenzofurans". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144-6148. c) Katoch-Rouse, R. and Benbow, J. W. "A Biomimetic Approach to Dihydrobenzofuran Synthesis". *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4965-4972.

¹⁶¹ a) Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Combrink, K. D. and Takusagawa, F. "Selective Control of the Various Cycloaddition Products from Reactions of Styrenes and 1,4-Benzoquinones: Optimization of the Formal 5+2 Cycloadducts". *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5810-5812. b) Engler, T.; Meduna, S.; LaTessa, K. and Chai W. "Lewis Acid-Promoted Reactions of Styrenyl Systems with Benzoquinone Bisimines: New Regioselective Syntheses of Substituted 2-Aryl-2,3-dihydroindoles and 2-Arylindoles". *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8598-8603.

En una de sus investigaciones Engler y col. reportaron la inducción asimétrica de la reacción de cicloadición entre estírenos con benzoquinonas usando complejos de Ti(IV) quirales, obteniendo los respectivos 2-aryl-2,3-dihidrobenzofuran-5-oles con rendimientos y excesos enantioméricos moderados.¹⁶² Por otra parte, el mismo Engler llevó a cabo la reacción de cicloadición [3+2] formal utilizado la 2-metoxi-3-metil-1,4-benzoquinona con varios (*E*)-1-propenilbencenos (*trans*-anetol), catalizada por diferentes ácidos de Lewis, incluyendo el sistema TiCl₄-Ti(*O*-*i*-Pr)₄ y el BF₃·OEt₂.

Esquema 63. Cicloadición [3+2] formal catalizada por diferentes ácidos de Lewis.



Como se muestra en el anterior esquema la cicloadición promueve la formación inicial de ciclobutanos, que bajo tratamiento con ácidos próticos (TsOH) y utilizando como disolvente CH₂Cl₂ a temperatura ambiente se rearreglan limpiamente a los respectivos dihidrobenzofuranos **100** y **101** con buenos rendimientos¹⁶³ (Esquema 63).

En el año 2002, Itoh y colaboradores demostraron que la cicloadición [3+2] formal permite acceder a ejemplos prácticos a partir de derivados estirénicos y la 1,4-benzoquinona.¹⁶⁴ En ambos trabajos esta reacción fue catalizada por ion férrico, Fe(ClO₄)₃ (en uno de los casos

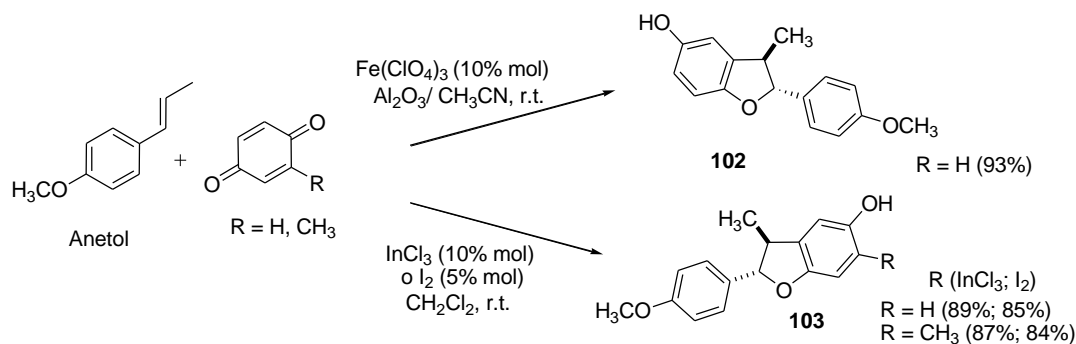
¹⁶² Engler, T. A.; Letavic, M. A. and Reddy, J. P. "Asymmetric Induction in Reactions of Styrenes with 1,4-benzoquinones Utilizing Chiral Ti(IV) Complexes". *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5068-5070.

¹⁶³ Engler, T. and Lyenyar, R. "Lewis Acid-Directed Reactions of Quinones with Styrenyl Systems: The Case of 2-Methoxy-3-methyl-1,4-benzoquinone". *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1929-1934.

¹⁶⁴ a) Ohara, H.; Kiyokane, H. and Itoh, T. "Cycloaddition of styrene derivatives with quinone catalyzed by ferric ion; remarkable acceleration in an ionic liquid solvent system". *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3041-3044. b) Itoh, T.; Kawai, K.; Hayase, S. and Ohara, H. "Synthesis of optically active 2,3-dihydrobenzofuran derivatives through a combination strategy of iron(III)-catalyzed reaction and enzymatic reaction". *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4081-4084.

soportado en alúmina Al_2O_3) como catalizador, en acetonitrilo como disolvente a temperatura ambiente, lo que permitió obtener el respectivo derivado 2,3-dihidrobenzofuránico **102** con excelente rendimiento (~93%) y con alta *trans* selectividad, (*trans/cis* = 13/1) (Esquema 64).

Esquema 64. Síntesis de 2,3-dihidrobenzofuranos a partir del *trans*-anetol y benzoquinonas.



Por último, Yadav y su grupo reportaron la síntesis de sistemas 2,3-dihidrobenzofuránicos **103**, a partir del *trans*-anetol y la *p*-benzoquinona con buen rendimiento, catalizada por InCl_3 (10% molar) o I_2 (5% molar).¹⁶⁵

En resumen y luego de revisar la literatura, se puede notar gran interés, tanto en el aislamiento (desde fuentes naturales), como en la síntesis y caracterización de derivados (dihidro)benzofuránicos, compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza como bloque estructural de muchos “neolignanos”, los cuales, a su vez, son productos naturales muy relevantes, debido a que se les asocian una amplia gama de bio-actividades. Por otro lado, dentro de las metodologías sintéticas utilizadas para la construcción rápida de heterociclos análogos de productos naturales oxigenados sobresale la reacción de cicloadición [3+2] formal catalizada por ácidos de Lewis, ya que es una poderosa herramienta sintética que se caracteriza por una gran versatilidad y muy alta estereoselectividad. En este punto, nuevamente es pertinente resaltar: 1) que los derivados

¹⁶⁵ Yadav, J.S.; Reddy, B. V. S. and Kondaji, G. “ InCl_3 -Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reactions: A Facile Synthesis of *trans*-Dihydrobenzofurans and Substituted Cyclobutane Derivatives”. *Synthesis* **2003**, 1100-1104.

fenilpropenoides (*trans*-anetol e isoeugenol) considerados “materias primas renovables”, son candidatos ideales para ser utilizados como precursores “verdes” en este tipo de transformación sintética; 2) y no se encontró en el estado del arte indicios del uso de los disolventes “verdes” como el PEG-400 y scCO₂ en este tipo de condensación [3+2] formal.

Teniendo todo lo anterior en mente, se abordó: 1) la síntesis de derivados 2,3-dihidrobenzofuranos sencillos y *O*-funcionalizados utilizando condiciones convencionales de reacción; 2) la obtención de los derivados 2,3-dihidrobenzofuranos sencillos bajo condiciones de reacción acordes con los principios de la química sostenible (uso de constituyentes de aceites esenciales, del aceite crudo y la semilla de anís estrellado como precursores y disolventes ambientalmente amigables); 3) y por último, se hicieron bioensayos frente a diferentes cepas de hongos patógenos de los nuevos derivados 2,3-dihidrobenzo[*b*]furanos obtenidos.

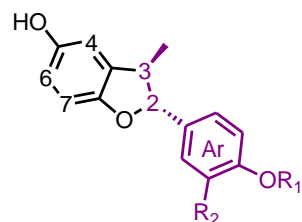
4.2. SECCIÓN EXPERIMENTAL

4.2.1. Consideraciones generales (igual que para el aparte 1.2.1)

4.2.2. Obtención de los nuevos 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles sustituidos usando la reacción de cicloadición [3+2] formal catalizada por BiCl₃

a) Utilizando precursores comerciales y condiciones de reacción convencionales

Figura 63. Estructuras de los 2-aryl 3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles 60-63 obtenidos usando como alquenos el *trans*-anetol e isoeugenol comerciales y *o*-alquil derivados del isoeugenol previamente preparados.



Comp.	R ₁	R ₂	Nombre del alqueno
<u>60</u>	CH ₃	H	<i>trans</i> -anetol
<u>61</u>	H	CH ₃	isoeugenol
<u>62</u>	CH ₃	CH ₃	<i>trans</i> -isohomogenol
<u>63</u>	Bn	CH ₃	isoeugenol <i>O</i> -bencilado

Metodología general

Un reactor tipo Schlenk previamente secado, fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente después fue llenado con nitrógeno (N₂). Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron las soluciones de 1,4-benzoquinona (2.78 mmol) y de *trans*-anetol comercial (isoeugenol, isohomogenol y isoeugenol *o*-bencilado) (2.78 mmol) en CH₃CN anhidro (10 mL), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 min., transcurrido el tiempo, se adicionó una solución de BiCl₃ (0.28 mmol), también en CH₃CN (10 mL). La mezcla final de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por toda una noche (14-16 horas). Luego de completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío y el

producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para finalmente obtener puros los respectivos dihidrobenzofanos **60-63**.

4.2.2.1. *trans*-3-Metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (60). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.41 g (2.78 mmol) de *trans*-anetol comercial y empleando 0.09 g (0.28 mmol) BiCl₃, en 20 mL de MeCN anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.57 g (2.22 mmol) del benzofuranol **60**; aceite amarillo; Rto, 80 %; IR (KBr): 3379, 3039, 2962, 1612, 1512, 1234 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.35 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.39 (1H, m, 3-H), 3.82 (3H, s, CH₃O-Ar), 5.08 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 2-H), 5.13 (1H, br. s, 5-OH), 6.61 (1H, ddd, *J* = 8.3, 2.6, 0.7 Hz, 6-H), 6.69 (1H, br. d, *J* = 2.8 Hz, 4-H), 6.69 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-H), 6.92 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2-H_{Ar}), 7.36 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 159.6, 153.0, 149.9, 133.2, 132.6, 127.6 (2C), 114.4, 114.0 (2C), 111.1, 109.4, 92.6, 55.3, 45.5, 17.5. CG-EM (EI) (t_R = 23.10 min): 256 (100, M⁺), 241 (52), 213 (22), 147 (20), 121 (36), 91 (12). *Anal. calculado para* C₁₆H₁₆O₃ (256 g/mol): C, 74.98; H, 6.29.

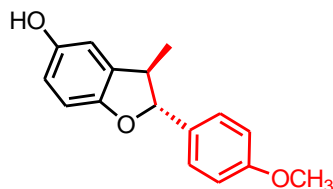
4.2.2.2. *trans*-2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (61). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.46 g (2.78 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial y empleando 0.09 g (0.28 mmol) BiCl₃, en 20 mL de MeCN anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.67 g (2.47 mmol) de una mezcla del benzofuranol **61**; aceite amarillo altamente viscoso; Rto, 89 %; IR (KBr): 3548, 3471, 3232, 3039, 2970, 1612, 1512, 1234 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.35 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.39 (1H, m, 3-H), 3.88 (3H, s, CH₃O-Ar), 5.04 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 2-H), 5.09 (1H, br. s, 5-OH), 5.73 (1H, br. s, -OH), 6.61 (2H, m, 4-H y 6-H), 6.70 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-H), 6.90 (1H, br. s, 2-H_{Ar}), 6.91 (1H, br. dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 6-H_{Ar}), 6.98 (1H, br. d, *J* = 8.5 Hz, 5-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 153.0, 150.0, 146.7, 145.7, 133.2, 132.3, 119.7, 114.4, 114.2, 111.1, 109.5, 108.6, 92.9, 56.0, 45.6, 17.3. CG-EM (EI) (t_R = 24.34 min): 272 (100, M⁺), 257 (51), 229 (21), 147 (21), 137 (30), 91 (14). *Anal. calculado para* C₁₆H₁₆O₄ (272 g/mol): C, 70.57; H, 5.92.

4.2.2.3. *trans*-2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (62). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.49 g (2.78 mmol) de isohomogenol previamente sintetizado empleando 0.09 g (0.28 mmol) BiCl₃, en 20 mL de MeCN anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.64 g (2.25 mmol) del benzofuranol **62**; Sólido blanco; P.f. 103-105 °C; Rto, 81 %; IR (KBr): 3502, 3440, 3039, 2962, 1612, 1520, 1265 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.36 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, -CH₃), 3.40 (1H, m, 3-H), 3.88 (6H, br. s, CH₃O-Ar/2), 4.94 (1H, br. s, 5-OH), 5.05 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 2-H), 6.63 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 6-H), 6.65 (1H, br. s, 4-H), 6.70 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-H), 6.86 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 6-H_{Ar}), 6.98 (2H, m, 2-H_{Ar} y 5-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 153.0, 150.1, 149.2, 149.1, 133.2, 132.9, 118.9, 114.4, 111.1, 111.0, 109.5, 109.2, 92.8, 55.9, 55.9, 45.5, 17.4. CG-EM (EI) (t_R = 24.81 min): 286 (100, M⁺), 271 (41), 255 (8), 243 (10), 211 (11), 151 (21), 147 (14), 91 (12). *Anal. calculado para* C₁₇H₁₈O₄ (286 g/mol): C, 71.31; H, 6.34.

4.2.2.4. *trans*-2-(4-Benciloxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (63). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.71 g (2.78 mmol) de isoeugenol *O*-bencilado previamente sintetizado empleando 0.09 g (0.28 mmol) BiCl₃, en 20 mL de MeCN anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.68 g (1.89 mmol) del benzofuranol **63**; Sólido marrón; P.f. 116-118 °C; Rto, 68 %; IR (KBr): 3425, 3062, 2931, 1604, 1512, 1257 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.34 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.38 (1H, m, 3-H), 3.88 (3H, s, CH₃O-Ar), 4.96 (1H, br. s, 5-OH), 5.03 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 2-H), 5.15 (2H, s, -CH₂-Ph), 6.61 (2H, m, 4-H y 6-H), 6.73 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-H), 6.90 (2H, br. s, 5-H_{Ar} y 6-H_{Ar}), 6.99 (1H, br. s, 2-H_{Ar}), 7.27-7.43 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 153.1, 150.1, 149.9, 148.2, 137.1, 133.6, 133.3, 128.6, 127.9, 127.3, 118.9, 116.2, 114.4, 113.9, 111.2, 109.8, 109.6, 92.9, 71.1, 56.1, 45.6, 17.5. CG-EM (EI) (t_R = 37.15 min): 362 (23, M⁺), 271 (46), 123 (21), 91 (100), 65 (12). *Anal. calculado para* C₂₃H₂₂O₄ (362 g/mol): C, 76.22; H, 6.12.

b) Usando precursores renovables y condiciones acordes a la química sostenible

Figura 64. Estructura del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60**, obtenido utilizando aceite esencial y semillas de anís estrellado como fuente de dienófilos de la reacción de cicloadición [3+2] formal.



Obtención del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol, usando el aceite de anís estrellado.

El aceite esencial de anís estrellado (*Illicium verum Hook fillius*) fue previamente extraído, utilizando la técnica de hidrodestilación asistida por microondas y analíticamente caracterizado, tal como fue descrito en el aparte 2.2 (b) de esta parte experimental y donde fue utilizado para la obtención de 4-anisil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas. Dicho aceite esencial fue utilizado en esta oportunidad como precursor en la reacción de cicloadición [3+2] formal sin ningún tipo de purificación previa, de acuerdo al siguiente *procedimiento*:

Un reactor tipo Schlenk previamente seco, fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente después fue llenado con nitrógeno (N₂). Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron las soluciones de 1,4-benzoquinona (2.78 mmol) y de aceite esencial de anís (0.83 g) en CH₃CN anhidro (10 mL), la mezcla fue agitada a temperatura ambiente por 5 min., transcurrido el tiempo, se adicionó una solución de BiCl₃ (0.28 mmol), también en CH₃CN (10 mL). La mezcla final se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por toda una noche (16 horas). Completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla fue diluida en agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel

(60-120 mesh) y como eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para finalmente obtener puro el respectivo 2,3-dihidro-benzofan-5-ol **60**.

4.2.2.5. *trans*-3-Metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (60). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y de aceite esencial de anís (0.83 g); empleando 0.09 g (0.28 mmol) BiCl₃, en 20 mL de MeCN anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.46 g (1.80 mmol) del benzofuranol **60**; Rto, 65 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

Obtención del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol, usando la semilla de anís estrellado y condiciones supercríticas.

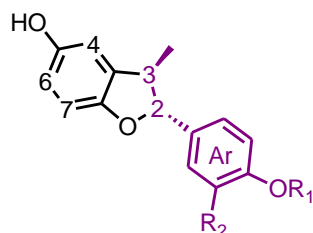
En un balón de 25 mL, una pieza del extractor Soxhlet y a una temperatura de 0°C, se colocó una mezcla de 1,4-benzoquinona 0.15 g (1.39 mmol) y BF₃·OEt₂ (0.20 g, 1.39 mmol). Por otro lado, el material vegetal utilizado fue adquirido en el mercado local (Bucaramanga, Colombia) y previamente picado en partes pequeñas. 15 gramos de semillas secas de anís estrellado fueron adicionados al cuerpo del extractor, garantizando de esta manera que el *trans*-anetol presente en el extracto final estuviese en exceso. Luego se procedió de acuerdo al procedimiento descrito en el aparte 2.2 (b) de esta parte experimental y donde fue utilizada la extracción soxhlet y la condensación *in situ* para la obtención de 4-anisil-2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas. En esta oportunidad, el extracto de semillas de anís se utilizó como fuente de dienófilos en la reacción de cicloadición [3+2] formal. Finalmente, luego que el sistema fue lentamente despresurizado, el crudo de reacción obtenido se extrajo y se purificó de acuerdo a procedimientos previamente descritos para finalmente obtener puro el respectivo 2,3-dihidro-benzofuran-5-ol **60**.

4.2.2.6. *trans*-3-Metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (60). A partir de 0.15 g (1.39 mmol) de 1,4-benzoquinona y semilla de anís seca (15 g); empleando (0.20 g, 1.39 mmol) BF₃·OEt₂, en scCO₂, se obtuvieron 0.12 g (0.47 mmol) de la THQ **60**; Rto, 34 %; El

compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

c) Empleando como medio de reacción alternativo el poli(etilenglicol), PEG-400

Figura 65. 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-oles **60-63** obtenidos usando como alquenos el *trans*-anetol e isoeugenol comerciales y *o*-alquil derivados del isoeugenol en PEG-400 como un medio “verde” de reacción.



Comp.	R ₁	R ₂
60	CH ₃	H
61	H	CH ₃
62	CH ₃	CH ₃
63	Bn	CH ₃

Metodología general para la obtención del *trans*-2-(aril)-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-ol, usando como medio de reacción alternativo el poli etilenglicol 400 (PEG-400).

Un reactor tipo Schlenk previamente secado, fue colocado a vacío por 20 min. e inmediatamente después fue llenado con nitrógeno (N₂). Manteniendo un flujo continuo de nitrógeno en el reactor, se adicionaron 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y de *trans*-anetol comercial (isoeugenol, isohomogenol y isoeugenol *o*-bencilado) en dilución de 4 mL de PEG-400, el sistema se colocó a 0°C y se adicionó lentamente 0.04 g (0.28 mmol) de BF₃·OEt₂ también en dilución de 1.0 mL de PEG-400. Seguido de la adición, la mezcla final de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente por toda una noche (12-14 horas). Completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla fue diluida con agua (30 mL) y extraída con acetato de etilo (3×15 mL). La capa orgánica fue separada y secada (Na₂SO₄), concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para finalmente obtener puros los respectivos 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofanoles **60-63**.

4.2.2.7. *trans*-3-Metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (60). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y de 0.78 g (2.78 mmol) de *trans*-anetol comercial; empleando 0.04 g (0.28 mmol) de BF₃·OEt₂, en 5 mL de PEG-400 a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.48 g (1.89 mmol) del benzofuranol **60**; Rto, 68 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

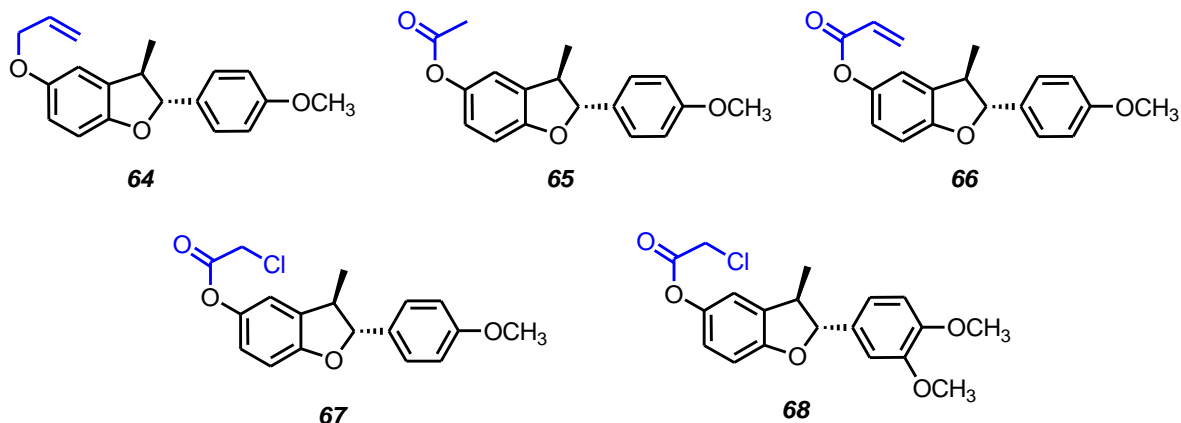
4.2.2.8. *trans*-2-(4-Hidroxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (61). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.46 g (2.78 mmol) de *cis/trans*-isoeugenol comercial y empleando 0.04 g (0.28 mmol) de BF₃·OEt₂, en 5 mL de PEG-400 a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.60 g (2.22 mmol) del benzofuranol **61**; Rto, 80 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

4.2.2.9. *trans*-2-(3,4-Dimetoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (62). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.49 g (2.78 mmol) de isohomogenol previamente sintetizado y caracterizado; empleando 0.04 g (0.28 mmol) de BF₃·OEt₂, en 5 mL de PEG-400 a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.57 g (2.00 mmol) del benzofuranol **62**; Rto, 72 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

4.2.2.10. *trans*-2-(4-Benciloxi-3-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol (63). A partir de 0.30 g (2.78 mmol) de 1,4-benzoquinona y 0.71 g (2.78 mmol) de isoeugenol *O*-bencilado previamente sintetizado y caracterizado; empleando 0.04 g (0.28 mmol) de BF₃·OEt₂, en 5 mL de PEG-400 a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.51 g (1.42 mmol) del benzofuranol **63**; Rto, 51 %; El compuesto fue caracterizado y los datos fisicoquímicos y espectroscópicos fueron idénticos a los del compuesto previamente obtenido usando condiciones convencionales.

4.2.3. O-funcionalización de los 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-oles

Figura 66. Estructuras de los O-alkil derivados del *trans*-2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **64-68** obtenido utilizando el halogenuro adecuado en CH₂Cl₂ como solvente y a temperatura ambiente.



Metodología general

En un balón de 100 mL previamente secado y mientras se hacía pasar un flujo constante de nitrógeno, se colocó vía jeringa una mezcla del *trans*-2-(aryl)-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** (1.0 mmol) y una base (trietilamina o K₂CO₃) (2.0 mmol) en diclorometano (30 mL), luego de 10 min., se inyectó lentamente al sistema una solución del halogenuro correspondiente (2.0 mmol) también en diclorometano (20 mL), durante el transcurso de la reacción la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente toda la noche (14-16 horas). Completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla final de reacción se colocó a 0°C y fue cuidadosamente diluida en agua (20 mL) y extraída con diclorometano (3×15 mL). Luego la fase orgánica fue separada, secada (Na₂SO₄) y concentrada al vacío. Finalmente el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para obtener puras las respectivos O-derivados del 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **64-68**.

4.2.3.1. 5-Aliloxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofurano (64). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** y 0.47 g (3.91 mmol) de bromuro de alilo y empleando 0.54 g (3.91 mmol) de K₂CO₃, en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.51 g (1.74 mmol) del benzofuranol *O*-alilado **64**; Aceite incoloro; Rto, 89 %; IR (KBr): 2947, 2899, 2828, 1649, 1611, 1507 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.40 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.44 (1H, m, 3-H), 3.84 (3H, br. s, CH₃O-Ar), 4.53 (2H, br. td, *J* = 5.3, 1.2 Hz, H_{alil}), 5.12 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 2-H), 5.13 (1H, qd, *J* = 10.5, 1.4 Hz, H_{alil}), 6.61 (1H, qd, *J* = 17.3, 1.6 Hz, H_{alil}), 6.10 (1H, m, H_{alil}), 6.77 (2H, m, 4-H y 6-H), 6.94 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 7-H), 6.94 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2-H_{Ar}), 7.34 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 159.6, 153.4, 153.3, 133.7, 133.1, 132.7, 127.6 (2C), 117.4, 114.0 (3C), 111.2, 109.3, 92.6, 69.9, 55.2, 45.6, 17.5. CG-EM (EI) (t_R = 23.63 min): 296 (77, M⁺), 256 (100), 240 (60), 147 (22), 121 (52), 91 (19). *Anal. calculado para* C₁₉H₂₀O₃ (296 g/mol): C, 77.00; H, 6.80.

4.2.3.2. 5-Aciloxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofurano (65). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** y 0.30 g (3.91 mmol) de cloruro de acilo y empleando 0.39 g (3.91 mmol) de trietilamina, en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.48 g (1.60 mmol) del benzofuranol *O*-acilado **65**; Sólido blanco; P.f. 98-100 °C; Rto, 82 %; IR (KBr): 2960, 1750, 1610, 1519 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.38 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 2.29 (3H, s, -COCH₃), 3.45 (1H, m, 3-H), 3.82 (3H, s, CH₃O-Ar), 5.13 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 2-H), 6.80 (1H, dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 6-H), 6.86 (2H, br. dd, *J* = 7.4, 2.8 Hz, 4-H y 7-H), 6.92 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2-H_{Ar}), 7.36 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 170.1, 159.7, 156.8, 144.5, 133.1, 132.2, 127.7 (2C), 120.9, 117.1, 114.0 (2C), 109.5, 93.0, 55.3, 45.4, 21.0, 17.4. CG-EM (EI) (t_R = 23.48 min): 298 (26, M⁺), 256 (100), 241 (35), 213 (18), 147 (16), 133 (16), 121 (19), 91 (12). *Anal. calculado para* C₁₈H₁₈O₄ (298 g/mol): C, 72.47; H, 6.80.

4.2.3.3. 5-Aciloxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobenzofurano (66). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** y 0.35 g

(3.91 mmol) de cloruro de acrililo y empleando 0.39 g (3.91 mmol) de trietilamina, en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.50 g (1.60 mmol) del benzofuranol *O*-acrililado **66**; Sólido blanco; P.f. 99-101 °C; Rto, 82 %; IR (KBr): 3007, 2953, 2884, 1734, 1610, 1515 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.39 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.47 (1H, m, 3-H), 3.82 (3H, s, CH₃O-Ar), 5.15 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 2-H), 6.00 (1H, dd, *J* = 9.3, 1.1 Hz, H_{acril}), 6.33 (1H, dd, *J* = 17.3, 10.4 Hz, H_{acril}), 6.61 (1H, dd, *J* = 17.3, 1.1 Hz, H_{acril}), 6.83 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 6-H), 6.92 (4H, m, 4-H, 7-H y 2-H_{Ar}), 7.37 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 165.1, 159.7, 156.8, 144.4, 133.1, 132.2, 132.2, 128.0, 127.6 (2C), 120.9, 117.0, 114.0 (2C), 109.5, 93.0, 55.2, 45.4, 17.4. CG-EM (EI) (t_R = 24.32 min): 310 (60, M⁺), 256 (100), 241 (30), 207 (20), 121 (18), 91 (16). *Anal. calculado para* C₁₉H₁₈O₄ (310 g/mol): C, 73.53; H, 5.85.

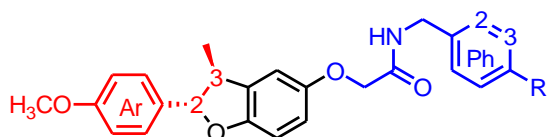
4.2.3.4. 5-Cloroacetiloxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobzofurano (67). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobzofuran-5-ol **60** y 0.44 g (3.91 mmol) de cloruro de cloroacetilo y empleando 0.39 g (3.91 mmol) de trietilamina, en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.55 g (1.66 mmol) del benzofuranol *O*-cloro acetilado **67**; Sólido blanco; P.f. 83-85 °C; Rto, 85 %; IR (KBr): 3008, 2962, 2885, 1774, 1612, 1515 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.39 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.46 (1H, m, 3-H), 3.82 (3H, s, CH₃O-Ar), 4.29 (2H, s, CO-CH₂-Cl), 5.15 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, 2-H), 6.81 (1H, dd, *J* = 8.2, 0.8 Hz, 6-H), 6.86 (2H, br. ddd, *J* = 8.2, 2.5, 0.8 Hz, 4-H y 7-H), 6.92 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, 2-H_{Ar}), 7.36 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 166.4, 159.8, 157.1, 144.1, 133.4, 132.1, 127.6 (2C), 120.6, 116.7, 114.1 (2C), 109.6, 93.1, 55.3, 45.3, 40.9, 17.4. CG-EM (EI) (t_R = 25.82 min): 332 (100, M⁺), 317 (12), 256 (95), 241 (59), 213 (14), 147 (18), 134 (21), 121 (54), 91 (16). *Anal. calculado para* C₁₈H₁₇ClO₄ (332 g/mol): C, 64.97; H, 5.15; Cl, 10.65.

4.2.3.5. 5-Cloroacetiloxi-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobzofurano (68). A partir de 0.50 g (1.75 mmol) de *trans*-2-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobzofuran-5-ol **62** y 0.39 g (3.50 mmol) de cloruro de cloroacetilo y empleando 0.35 g (3.50 mmol) de trietilamina, en 50 mL de CH₂Cl₂ anhidro a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.58 g

(1.59 mmol) del benzofuranol *O*-cloro acetilado **68**; Sólido blanco; P.f. 99-101 °C; Rto, 91 %; IR (KBr): 3001, 2961, 2839, 1766, 1603, 1517 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.38 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.46 (1H, m, 3-H), 3.88 (6H, br. s, CH₃O-Ar/2), 4.29 (2H, s, CO-CH₂-Cl), 5.12 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, 2-H), 6.82 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 6-H), 6.70 (2H, m, 7-Hz y 6-H_{Ar}), 6.90 (1H, br. s, 4-H), 6.95(2H, m, 2-H_{Ar} y 5-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 166.4, 157.1, 149.3, 149.2, 144.1, 133.3, 132.3, 120.6, 118.9, 116.7, 111.0, 109.6, 109.2, 93.4, 55.9 (2C), 45.3, 40.8, 17.2. CG-EM (EI) (t_R = 28.64 min): 362 (100, M⁺), 347 (14), 286 (46), 271 (58), 151 (53), 138 (22), 91 (25). *Anal. calculado para* C₁₉H₁₉ClO₅ (362 g/mol): C, 62.90; H, 5.28; Cl, 9.77.

4.2.4. Obtención de *O*-acetamidas derivados del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60**

Figura 67. Estructuras de los *O*-acetamidas del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **69-72**.



Comp.	R
69	H
70	CH ₃
71	OCH ₃
72	Cl

Metodología general

En un balón de 100 mL previamente secado y mientras se hacía pasar un flujo constante de nitrógeno, fue adicionada vía jeringa una mezcla del *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** (1.0 mmol) y la base K₂CO₃ (2.0 mmol) en acetonitrilo (30 mL). Luego de 10 min. de agitación a temperatura ambiente, se inyectó lentamente al sistema una solución de la cloro acetamida correspondiente (cloroacetamida que fue previamente sintetizada a partir del cloruro de cloroacetilo y una bencilamina, utilizando como solvente diclorometano y agitación por 5 h. a temperatura ambiente, luego el compuesto fue

purificado por recristalización en la mezcla de solventes heptano:acetato de etilo y finalmente caracterizado por IR y CG-EM) (2.0 mmol). La mezcla de reacción benzofuranol-cloroacetamida se agitó vigorosamente a la temperatura de reflujo del acetonitrilo (aprox. 80°C), durante 20 horas. Una vez completa la reacción indicada por cromatografía en capa fina (TLC), la mezcla final de reacción se extrajo con acetato de etilo (3×15 mL). Luego la fase orgánica fue separada, secada (Na₂SO₄) y concentrada al vacío. Finalmente el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna usando sílica gel (60-120 mesh) y como solventes eluentes éter de petróleo-acetato de etilo, para obtener puras las respectivas *O*-acetamida derivados del 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **69-72**.

4.2.4.1. *N*-(Bencil)-2-[3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-iloxi]-acetamida (69). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** y 0.72 g (3.91 mmol) de la 2-cloro-*N*-bencil-acetamida y empleando 0.54 g (3.91 mmol) de K₂CO₃, en 50 mL de CH₃CN anhidro a la temperatura de reflujo (aprox. 80°C), se obtuvieron 0.44 g (1.09 mmol) de la *O*-acetamida derivado del dihidrobenzofuranol **69**; Sólido blanco; P.f. 101-103 °C; Rto, 56 %; IR (KBr): 3310, 3061, 2954, 2929, 1666, 1613, 1513 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.37 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.40 (1H, m, 3-H), 3.82 (3H, s, CH₃O-Ar), 4.52 (2H, s, NH-CH₂-Ph), 4.56 (2H, d, *J* = 5.9 Hz, -O-CH₂-CO-), 5.09 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 2-H), 6.70 (3H, m, 4-H, 6-H y 7-H), 6.92 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2-H_{Ar}), 6.96 (1H, br. s, NH), 7.30 (2H, br. d, *J* = 5.6 Hz, 3-H_{Ar}), 7.30-7.36 (5H, m, todos-H_{Ph}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 168.5, 159.7, 154.3, 152.0, 137.8, 133.5, 132.4, 128.7 (2C), 127.7 (2C), 127.6, 127.5 (2C), 114.3, 114.0 (2C), 111.0, 109.6, 92.7, 68.6, 55.3, 45.5, 42.9, 17.6. CG-EM (EI) (t_R = 51.24 min): 403 (44, M⁺), 256 (34), 240 (20), 148 (22), 121 (32), 91 (100). *Anal. calculado para* C₂₅H₂₅NO₄ (403 g/mol): C, 74.42; H, 6.25; N, 3.47.

4.2.4.2. *N*-4-Metilbencil-2-[3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-iloxi]-acetamida (70). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** y 0.77 g (3.91 mmol) de la 2-cloro-*N*-(4-metilbencil)-acetamida y

empleando 0.54 g (3.91 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de CH_3CN anhidro a la temperatura de reflujo (aprox. $80^\circ C$), se obtuvieron 0.49 g (1.17 mmol) de la *O*-acetamida derivado del dihidrobenzofuranol **70**; Sólido blanco; P.f. $106-108^\circ C$; Rto, 60 %; IR (KBr): 3292, 3009, 2968, 2929, 1657, 1611, 1510 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.37 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $-CH_3$), 2.34 (3H, s, $-CH_3$), 3.40 (1H, m, 3-H), 3.82 (3H, s, CH_3O-Ar), 4.50 (2H, br. s, $NH-CH_2-Ph$), 4.56 (2H, d, $J = 5.7$ Hz, $-O-CH_2-CO-$), 5.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 2-H), 6.73 (3H, m, 4-H, 6-H y 7-H), 6.91 (1H, br. s, NH), 6.92 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 2- H_{Ar}), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 2- H_{Ph}), 7.17 (2H, d, $J = 8.0$ Hz, 3- H_{Ph}), 7.34 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 3- H_{Ar}). ^{13}C RMN (100 Hz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.4, 159.7, 154.2, 152.0, 137.3, 134.8, 133.5, 132.4, 129.4 (2C), 127.7 (2C), 127.5 (2C), 114.3, 114.0 (2C), 111.0, 109.6, 92.7, 68.7, 55.3, 45.5, 42.7, 21.1, 17.6. CG-EM (EI) ($t_R = 56.40$ min): 417 (33, M^+), 256 (34), 162 (40), 121 (51), 105 (100), 91 (20). *Anal. calculado para* $C_{26}H_{27}NO_4$ (417 g/mol): C, 74.80; H, 6.52; N, 3.35.

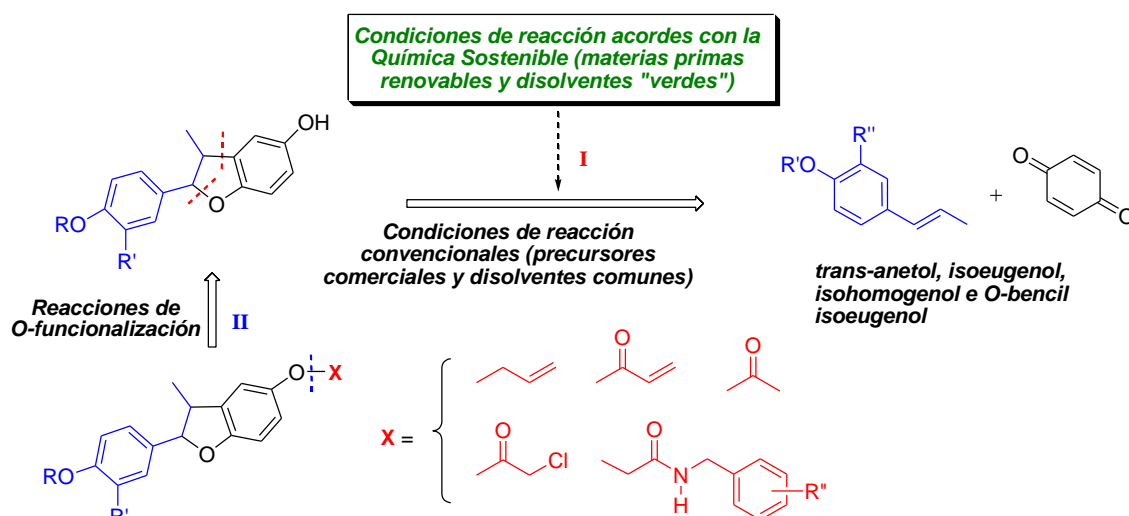
4.2.4.3. *N-4-Metoxibencil-2-[3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-iloxi]-acetamida* (**71**). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** y 0.83 g (3.91 mmol) de la 2-cloro-*N*-(4-metoxibencil)-acetamida y empleando 0.54 g (3.91 mmol) de K_2CO_3 , en 50 mL de CH_3CN anhidro a la temperatura de reflujo (aprox. $80^\circ C$), se obtuvieron 0.62 g (1.43 mmol) de la *O*-acetamida derivado del dihidrobenzofuranol **71**; Sólido blanco; P.f. $92-94^\circ C$; Rto, 73 %; IR (KBr): 3347, 3002, 2962, 2931, 1649, 1611, 1512 cm^{-1} ; 1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.36 (3H, d, $J = 6.8$ Hz, $-CH_3$), 3.40 (1H, m, 3-H), 3.79 (3H, s, $-OCH_3$), 3.81 (3H, s, CH_3O-Ar), 4.48 (2H, br. s, $NH-CH_2-Ph$), 4.49 (2H, d, $J = 7.4$ Hz, $-O-CH_2-CO-$), 5.09 (1H, d, $J = 9.0$ Hz, 2-H), 6.72 (3H, m, 4-H, 6-H y 7-H), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 2- H_{Ar}), 6.91 (3H, br. d, $J = 8.7$ Hz, NH y 2- H_{Ph}), 7.22 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3- H_{Ph}), 7.34 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 3- H_{Ar}). ^{13}C RMN (100 Hz, $CDCl_3$), δ (ppm): 168.3, 159.7, 159.1, 154.2, 152.0, 133.4, 132.4, 129.9, 129.0 (2C), 127.5 (2C), 114.3, 114.1 (2C), 114.0 (2C), 111.0, 109.6, 92.6, 68.6, 55.2, 55.2, 45.5, 42.4, 17.6. CG-EM (EI) ($t_R = 23.36$ min): 437 (20, M^+), 256 (31), 240 (21), 127 (36), 125 (100), 121 (47), 91 (22). *Anal. calculado para* $C_{26}H_{27}NO_5$ (437 g/mol): C, 72.04; H, 6.28; N, 3.23.

4.2.4.4. *N*-(4-Clorobencil)-2-[3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-iloxi]-acetamida (**72**). A partir de 0.50 g (1.95 mmol) de *trans*-3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** y 0.85 g (3.91 mmol) de la 2-cloro-*N*-(4-clorobencil)-acetamida y empleando 0.54 g (3.91 mmol) de K₂CO₃, en 50 mL de CH₃CN anhidro a la temperatura de reflujo (aprox. 80°C), se obtuvieron 0.41 g (0.94 mmol) de la *O*-acetamida derivado del dihidrobenzofuranol **72**; Sólido blanco; P.f. 118-120 °C; Rto, 48 %; IR (KBr): 3293, 3008, 2953, 2930, 1664, 1610, 1513 cm⁻¹; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.36 (3H, d, *J* = 6.8 Hz, -CH₃), 3.40 (1H, m, 3-H), 3.81 (3H, s, CH₃O-Ar), 4.51 (4H, br. d, *J* = 3.2 Hz, NH-CH₂-Ph y -O-CH₂-CO-), 5.09 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 2-H), 6.73 (3H, m, 4-H, 6-H y 7-H), 6.91 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2-H_{Ar}), 6.97 (1H, br. s, N-H), 7.21 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 2-H_{Ph}), 7.29 (2H, d, *J* = 8.4 Hz, 3-H_{Ph}), 7.34 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H_{Ar}). ¹³C RMN (100 Hz, CDCl₃), δ (ppm): 168.6, 159.7, 154.3, 151.9, 136.4, 133.5, 133.4, 132.3, 129.0 (2C), 128.8 (2C), 127.5 (2C), 114.3, 114.0 (2C), 110.9, 109.6, 92.7, 68.5, 55.3, 45.5, 42.2, 17.6. CG-EM (EI) (t_R = 70.12 min): 433 (14, M⁺), 256 (23), 240 (21), 178 (77), 146 (10), 121 (100), 91 (14). *Anal. calculado para* C₂₅H₂₄ClNO₄ (433 g/mol): C, 68.57; H, 5.52; Cl, 8.10; N, 3.20.

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Continuando con la búsqueda de compuestos heterocíclicos de promisoría actividad biológica y de metodologías acordes a la química sostenible que permitan acceder a dichos compuestos, en este capítulo se prestó especial atención a los derivados (dihidro)benzofuránicos, compuestos que se encuentran ampliamente distribuidos en la naturaleza como bloque estructural de muchos “neolignanos” y son potentes agentes con importantes actividades farmacológicas. La reacción de cicloadición [3+2] formal catalizada por ácidos de Lewis es la herramienta sintética más apropiada para acceder a los derivados 2,3-dihidrobzofuránicos y esta reacción se caracteriza por ser simple, muy efectiva, por tener gran versatilidad y alta estereoselectividad. Los anteriores antecedentes fueron importantes al momento de proponer el uso de esta cicloadición en la síntesis de los nuevos derivados 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobzofuran-5-oles poli sustituidos (compuestos potencialmente bioactivos) implementando no solo metodologías convencionales, sino también, el uso de precursores renovables y disolventes ambientalmente amigables (Esquema 65).

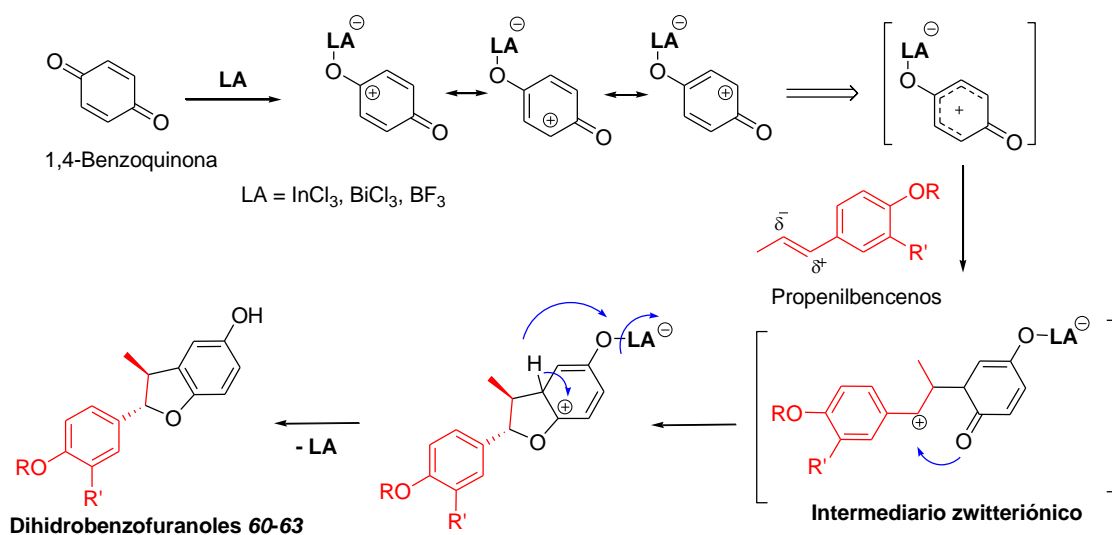
Esquema 65. Análisis retrosintético para acceder a los derivados dihidrobzofuránicos.



4.3.1. Obtención de los nuevos derivados 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles 60-63 vía reacción de cicloadición [3+2] formal

Los diferentes 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles 60-63 pueden ser obtenidos usando como precursores la 1,4-benzoquinona y propenilbencenos (*trans*-anetol, isoeugenol, isohomogénol y *O*-bencil isoeugenol), a través de una reacción de cicloadición [3+2] formal catalizada por ácidos de Lewis (Esquema 66). Esta reacción es reconocida como una estrategia sintética bastante versátil, la cual permite implementar metodologías más benignas al medio ambiente (química “verde”) en comparación con otras metodologías sintéticas convencionales. En este punto, vale la pena recordar que tanto el *trans*-anetol como el isoeugenol (componentes fenólicos presentes en plantas aromáticas y medicinales) son considerados “materias primas renovables”, que a su vez, presentan características estructurales únicas que los convierten en fuertes candidatos a “dienófilos” en la cicloadición [3+2] formal.

Esquema 66. Posible esquema mecanístico para la síntesis de dihidrobenzofuranos 60-63.



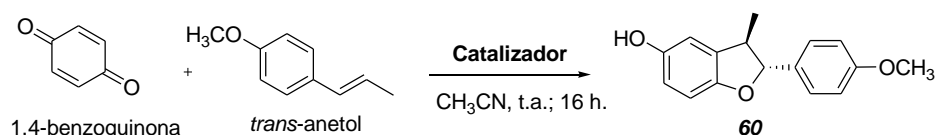
La reacción de cicloadición [3+2] formal catalizada por ácidos de Lewis, en este caso en particular, sigue muy probablemente un mecanismo de reacción zwitteriónico. De acuerdo con los resultados obtenidos, los diferentes derivados 2-aryl-3-metil-2,3-

dihidrobenzofuránicos **60-63** obtenidos, se forman con una elevada regio- y diastereoselectividad (Esquema 66).

4.3.2. Influencia del ácido de Lewis en la síntesis de derivados las 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-oles a través de la cicloadición [3+2] formal

Con base en el trabajo reportado por Yadav y colaboradores,¹⁶¹ donde se reporta la síntesis de sistemas 2,3-dihidrobenzofuránicos vía cicloadición [3+2] formal catalizada por InCl_3 (10% mol) a temperatura ambiente y usando CH_2Cl_2 como disolvente, se llevó a cabo una réplica de dicha cicloadición con el objeto de acceder al 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60**. En esta oportunidad, fueron usados los mismos precursores (1,4-benzoquinona y el *trans*-anetol comercial) y el mismo catalizador (InCl_3 , 10% mol) a temperatura ambiente, sin embargo el CH_2Cl_2 fue sustituido por el CH_3CN . Bajo las anteriores condiciones de reacción fue obtenido el respectivo 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranol, que luego de la purificación por cromatografía en columna, mostró un rendimiento de reacción alrededor del 68% (Esquema 67, Tabla 36).

Esquema 67. Síntesis del 2,3-dihidrobenzofuranol **60** vía reacción de cicloadición [3+2] formal.



Con el objeto de buscar otros ácidos de Lewis alternativos con propiedades catalíticas similares o mejores que el InCl_3 para este sistema en particular, se llevó a cabo un estudio de la influencia de diferentes ácidos de Lewis en la reacción de cicloadición [3+2] formal. Este estudio fue realizado con un conjunto de catalizadores previamente seleccionados, los cuales han sido ampliamente estudiados como mediadores de diferentes reacciones de cicloadición, incluida la reacción imino DA.

Tabla 36. Efecto del catalizador en la síntesis del 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranol **60**.

Catalizador	Relación (mol %)	Rend. (%) ^a
InCl ₃	10	68
Dy(OTf) ₃	5	40 ^b
BiCl₃	10	80
BF ₃ ·OEt ₂	10	47
<i>p</i> -TsOH	100	23

^a Rendimiento después de CC; ^b la reacción solo se lleva a cabo a 70 °C.

Con base en los resultados obtenidos (Tabla 36) es posible hacer las siguientes observaciones: (1) el triflato de disprosio (III), uno de los triflatos de lantánidos más populares por su alto poder catalítico en las reacciones de cicloadición, sorpresivamente fue ineficiente a temperatura ambiente (la reacción solo transcurre a una temperatura de 70°C y con un rendimiento del 40%); (2) el *p*-TsOH, un reconocido ácido de Brønsted, mostró pobres rendimientos de reacción; (3) el BF₃·OEt₂, un ácido de Lewis de amplio espectro sintético y relativamente económico, resultó ser un buen mediador de la cicloadición, pero con rendimientos de reacción modestos (alrededor de 47%); (4) finalmente, el ácido de Lewis que permitió obtener el respectivo 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranol con los mejores rendimientos (alrededor del 80 %) y con una elevada diastereoespecificidad fue el tricloruro de bismuto (BiCl₃). Este último es un catalizador considerado “amigable” con el medio ambiente, al igual que otras sales del bismuto, debido a que el bismuto es el elemento menos tóxico entre los metales pesados. En este sentido, Dubac y colaboradores reportaron tanto la bioquímica y la toxicología, como los efectos ambientales de los compuestos del bismuto.¹⁶⁶

Este interés hacia el bismuto es comprensible, debido a que cada vez más, los catalizadores y los procesos en que se implementen en síntesis orgánica, deben ser necesariamente consistentes con los principios de la química sostenible.

¹⁶⁶ Dubac, J.; Garrigues, B.; Gonzaga, F. and Robert, H. “Bismuth(III) Chloride or Triflate-Catalyzed Dienophilic Activity of α -Ethylenic Aldehydes and Ketones”. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4880-4882.

4.3.3. Obtención de los derivados 2,3-dihidrobenzofuranos **60-63** empleando precursores comerciales y previamente sintetizados, en condiciones de reacción convencionales

Luego de haber establecido las mejores condiciones para llevar a cabo la reacción de cicloadición [3+2] formal, se prepararon los respectivos 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranos **60-63**, realizando la reacción de condensación entre la 1,4-benzoquinona y propenilbencenos (*trans*-anetol, isoeugenol, isohomogenol y *O*-bencil isoeugenol), catalizada por BiCl₃ (10% mol). La reacción transcurre fácilmente a temperatura ambiente durante toda la noche (12-16 horas) en acetonitrilo como disolvente, obteniéndose de este modo los 2,3-dihidrobenzofuranos deseados (Esquema 68), con buenos y excelentes rendimientos de reacción (entre 68 y 89 %).

Esquema 68. Preparación de los 2,3-dihidrobenzofuranos **60-63** vía cicloadición [3+2] formal.

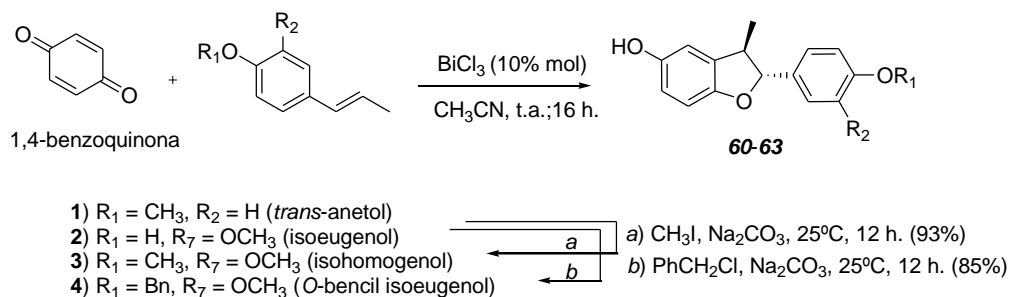


Tabla 37. Propiedades fisicoquímicas de los derivados 2,3-dihidrobenzofuranos **60-63**.

Comp.	R ₁	R ₂	P.m., g/mol	Rend., % ^a	Color	P.f., °C ^b
60	CH ₃	H	256	80	Amarillo	Aceite
61	H	OCH ₃	272	89	Amarillo	Aceite
62	CH ₃	OCH ₃	286	81	Blanco	103-105
63	Bn	OCH ₃	362	68	Marrón	116-118

^a Rendimiento después de separado por CC; ^b Sin corregir.

Cuando se utilizó el *trans*-anetol y el isoeugenol como dienófilo de la reacción de cicloadición [3+2] formal fue posible acceder a los respectivos 2-aryl-3-metil-2,3-

dihidrobencofuranoles **60** y **61** con rendimientos de 80 y 89%, respectivamente. Los 2,3-dihidrobencofuranoles fueron obtenidos como aceites viscosos estables de color amarillo (Tabla 37). Cuando se utilizó el isohomogénol y el *O*-bencil isoeugenol (ambos derivados del isoeugenol que fueron sintetizados y caracterizados previamente, esquema 68) fue posible acceder a los respectivos derivados 2,3-dihidrobencofuranólicos **62** y **63**, ambos como sólidos estables de color blanco y marrón, con puntos de fusión bien definidos y con rendimientos de reacción alrededor del 81 y 68%, respectivamente (Tabla 37).

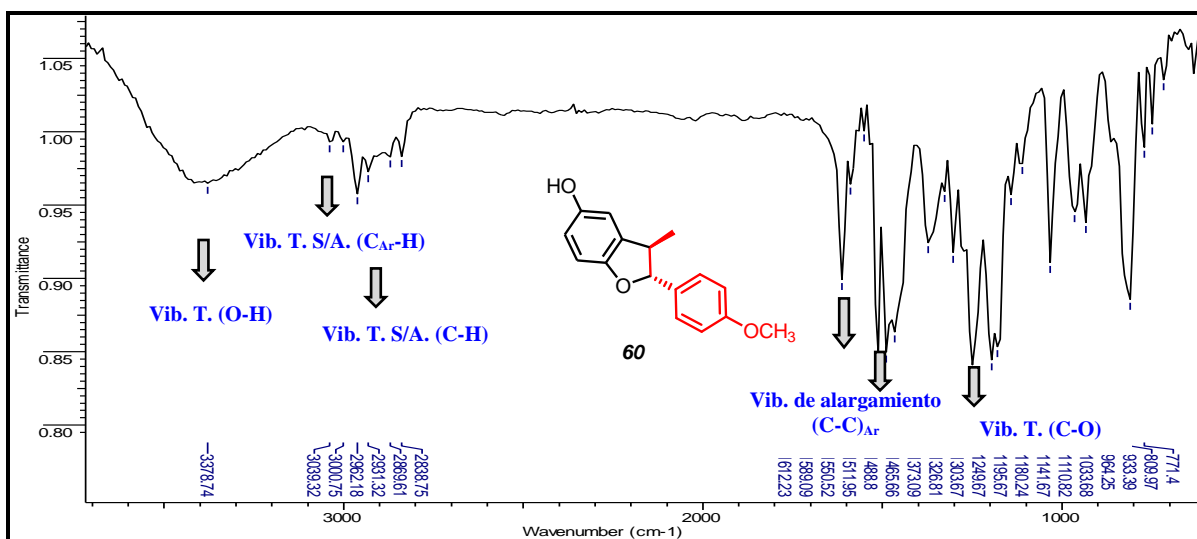
Luego de analizar los crudos de la reacción, se encontró que el rendimiento de esta cicloadición se encuentra directamente relacionado con la naturaleza del dienófilo. De hecho, la eficiencia de esta reacción de condensación es fácilmente correlacionada con las propiedades electrónicas de los grupos sustituyentes presentes en los propenilbencenos. Como era de esperarse, la presencia del grupo hidroxilo adicional en el isoeugenol incrementa considerablemente la riqueza electrónica del dienófilo, promoviendo de este modo la estabilización de intermediario zwitteriónico, de acuerdo con el esquema mecanístico propuesto (Esquema 66) y por ende, incrementando el rendimiento de la reacción cuando se utilizó el *trans*-anetol. Mientras que cuando se usaron *O*-metil y *O*-bencil isoeugenoles, se notó una importante disminución del rendimiento de reacción, lo cual es consecuente con la disminución de la posibilidad de estabilizar el posible intermediario zwitteriónico.

La caracterización estructural de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuranoles **60-63** se realizó empleando como pruebas diagnóstico las técnicas analíticas de IR y análisis de CG-EM, previa aplicación de un tratamiento apropiado de extracción y purificación. Seguida de la confirmación estructural definitiva, la cual se obtuvo gracias a los análisis de RMN mono y bidimensional.

En los espectros IR de los derivados 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuranólicos **60-63** se pueden apreciar las bandas asociadas a las vibraciones de tensión de los enlaces C-H alifáticos y aromáticos (entre 3062-3039 y 2970-2931 cm⁻¹, respectivamente); se observan

también las bandas de absorción propias de las vibraciones de tensión del enlace O-H (benzofuránico) entre 3425-3232 cm^{-1} , acompañada por la banda de absorción asociada al enlace C-O que aparece alrededor de 1265-1234 cm^{-1} .

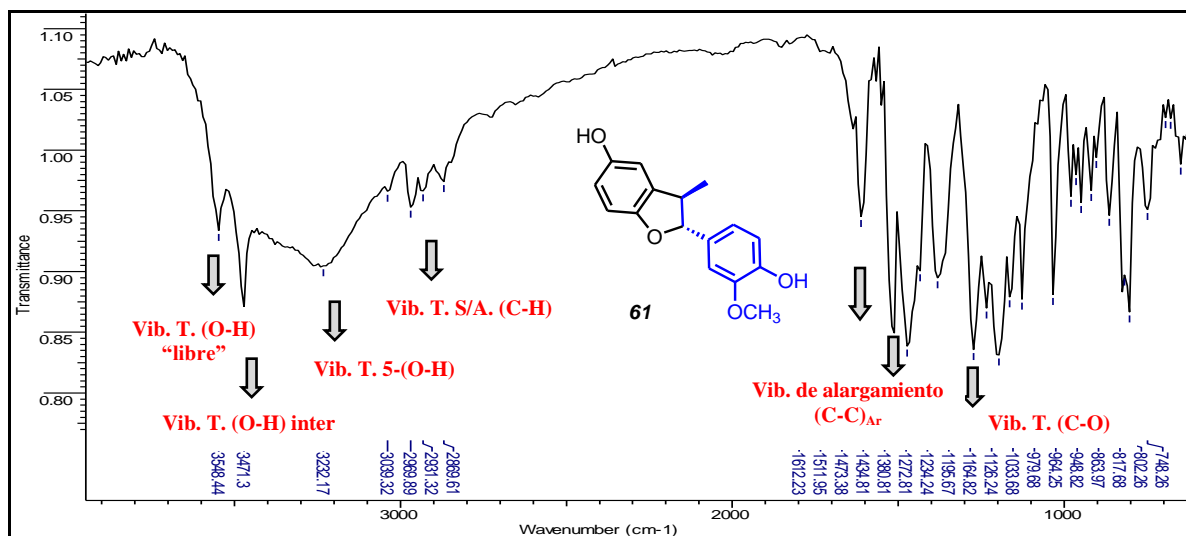
Figura 68. Bandas de absorción características en IR del 2,3-dihidrobzofuranol **60**.



Finalmente, se diferencian las bandas de absorción debidas a las vibraciones del enlace C-C dentro de un anillo aromático (entre 1612-1512 cm^{-1}). Cuando el fragmento isoeugenol tiene el grupo O-H “libre”, son fácilmente diferenciadas las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión de los grupos O-H tanto de la forma “libre” (entre 3548-3502 cm^{-1}), como la que se asocia a grupo O-H cuando interactúan por puentes de hidrógenos en el estado sólido (entre 3471-3440 cm^{-1}) (Figura 68).

Por otro lado, en el espectro de IR del 3-metil-2-(4-hidroxi-3-metoxi) -2,3-dihidrobzofuran-5-ol **61**, donde también es posible apreciar, junto con las otras bandas de absorción típicas, las respectivas bandas de absorción debidas a las vibraciones de tensión del grupo O-H tanto de la forma “libre” a 3548 cm^{-1} , como la asociada al grupo hidroxilo cuando este interactúa en el estado sólido a través de puentes de hidrógenos a 3471 cm^{-1} (Figura 69). La ausencia de la banda de absorción correspondiente al doble enlace C=O, es un primer indicio de que la reacción de cicloadición [3+2] formal si se llevó a cabo.

Figura 69. Bandas de absorción características en IR del 2,3-dihidrobencofuranol **61**.



Las principales bandas de absorción para esta pequeña serie de derivados 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobencofuranólicos **60-63** sintetizados se encuentran completamente discriminadas en la tabla 38.

Tabla 38. Características espectrales de IR para los 2,3-dihidrobencofuranoles **60-63**.

Comp.	Bandas de absorción (cm^{-1})							
	Vib. T. C-H Ar	Vib. T. C-H	Vib.T. 5-(O-H)	Vib. T. C-O	Vib. alarg. C-C Ar	Vib.T. O-H inter ^a	Vib.T. O-H ^a	
60	3039	2962	3379	1234	1612	1512	-	-
61	3039	2970	3232	1234	1612	1512	3471	3548
62	3039	2962	→	1265	1612	1520	3440 ^b	3502 ^b
63	3062	2931	3425	1257	1604	1512	-	-

^a valores asociados al enlace O-H del fragmento isoeugenol; ^b bandas de absorción del enlace O-H en estado sólido.

Continuando con la búsqueda de la definitiva identificación de los 2-aryl-3-metil-2,3-dihidro-benzofuranoles **60-63**, se empleó la técnica de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM). Los perfiles cromatográficos obtenidos permitieron evidenciar la pureza y confirmar la formación de los productos esperados, al registrar los picos correspondientes a los iones moleculares (la relación m/z coincide con la masa

nominal de sus fórmulas moleculares condensadas). También se observó un alto grado de similitud en los patrones de fragmentación para la serie de compuestos, debido a la analogía estructural entre éstos. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 70) y el espectro de masas del compuesto **60** (Figura 71).

Figura 70. Corriente iónica total reconstruida (CG) del 2,3-dihidrobenzofuranol **60**.

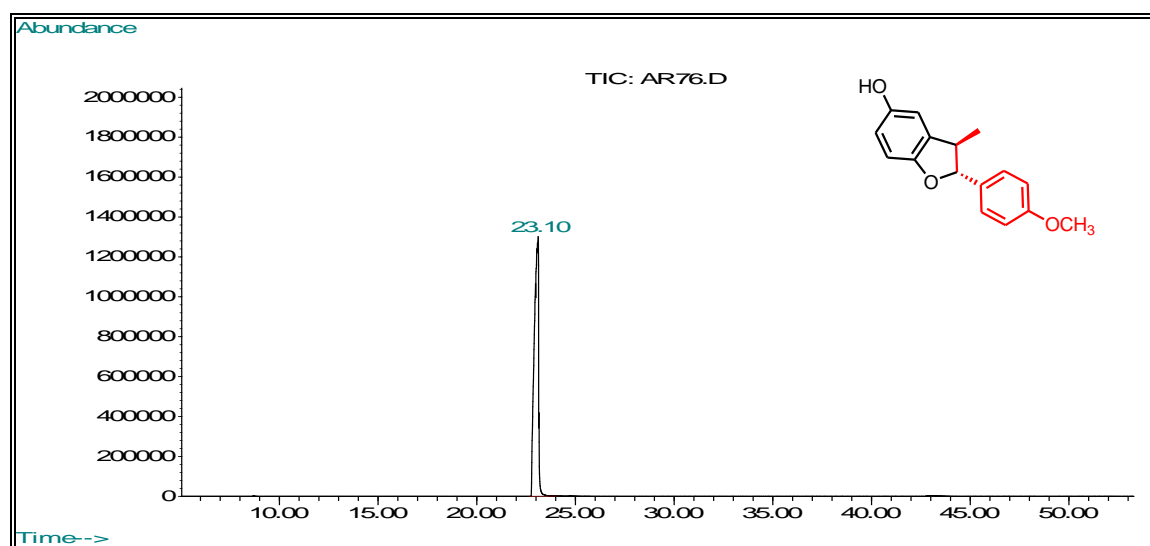
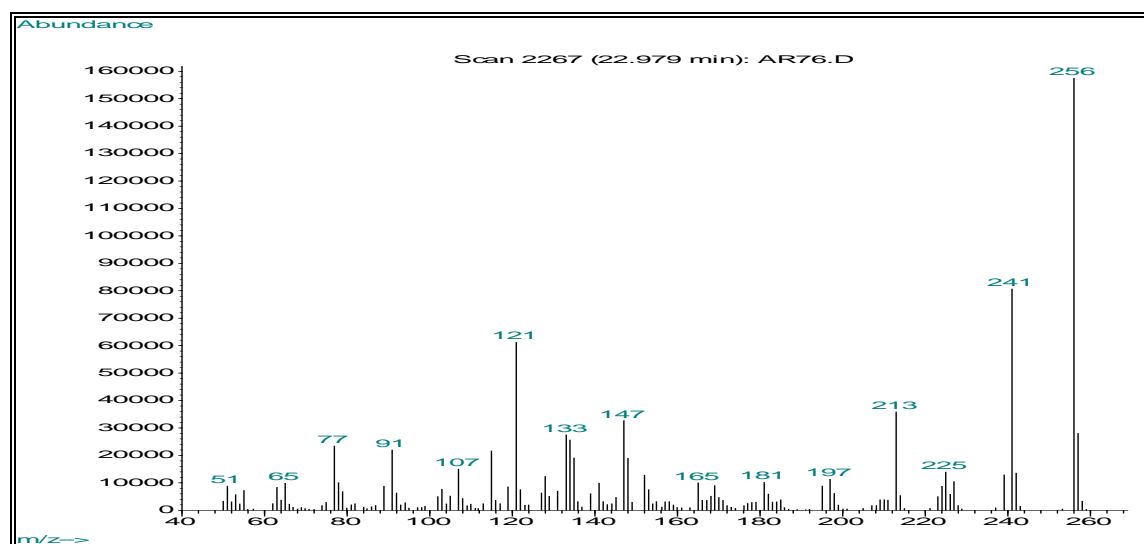


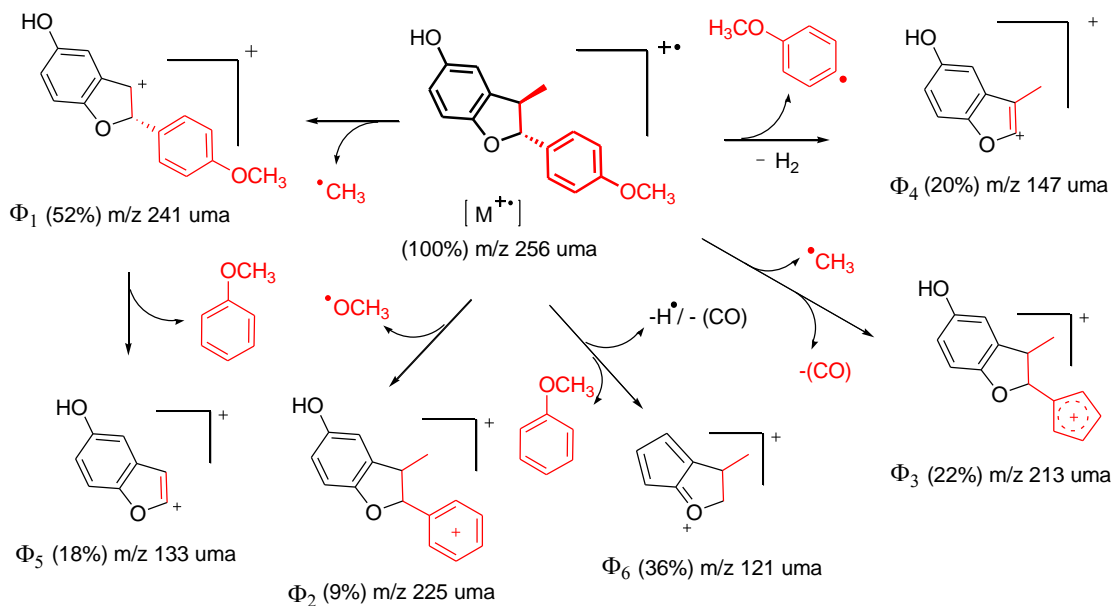
Figura 71. Patrón de fragmentación (EM) del 2,3-dihidrobenzofuranol **60**.



En todos los casos, se puede observar que los fragmentogramas muestran, además de los iones isotópicos respectivos, iones fragmentos consecuentes con pérdidas lógicas de masa para todas los 2,3-dihidrobencofuranos analizados. Por otro lado, en los tres primeros espectros analizados de esta pequeña serie, el ion pico de base o ion característico es asociado al catión radical correspondiente al respectivo ion molecular (comportamiento típico de compuestos fenólicos), mientras que para el último caso, donde el fragmento isoeugenol estaba *O*-bencilado, el pico de base o ion característico fue el bastante estable ion tropilio (m/z 91 uma). Una posible ruta de fragmentación de 2,3-dihidrobencofuranol 60 se muestra en el siguiente esquema (Esquema 69).

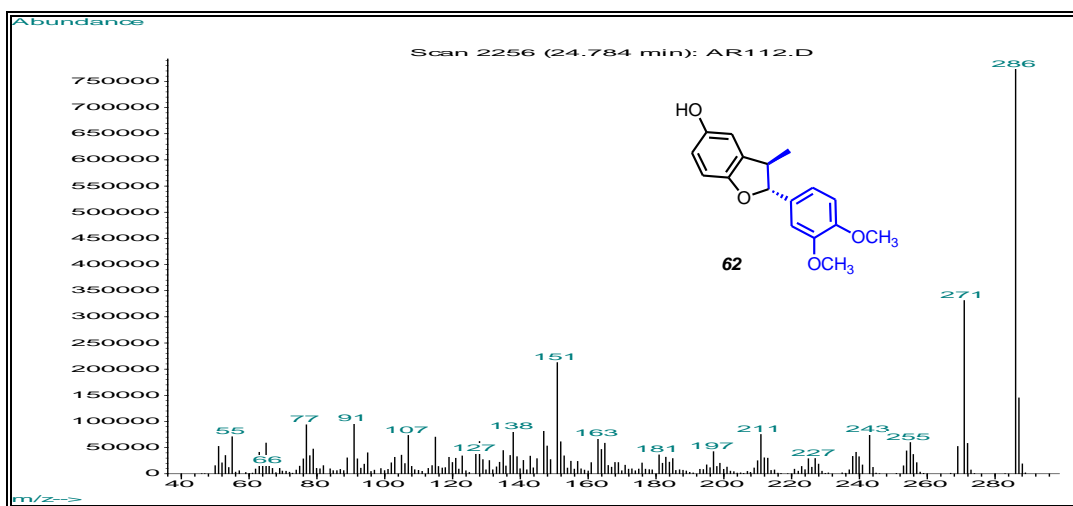
De acuerdo con la ruta de fragmentación propuesta para dicho 2,3-dihidrobencofuranol, se pudo establecer una correlación directa entre los iones fragmentos más representativos en el espectro de masas (Figura 71) y las estructuras moleculares hipotéticas propuestas para dichos iones luego de pérdidas lógicas de masa. Dentro de las diferentes especies químicas propuestas, se encuentran por ejemplo, el ion fragmento Φ_1 (m/z 241 uma) que es asociado a la pérdida de 15 unidades (radical metílico) desde el ion molecular ($M^{+\cdot}$) y el fragmento Φ_3 (m/z 213 uma), referente a la pérdidas lógicas consecutivas de 15 (radical metílico) y 28 (molécula de monóxido de carbono) unidades desde el ión molecular ($M^{+\cdot}$), típicas del fragmento fenólico presente en el sistema 2,3-dihidrobencofuranólico.

Esquema 69. Posible ruta de fragmentación del 2,3-dihidrobenzofuranol **60**.

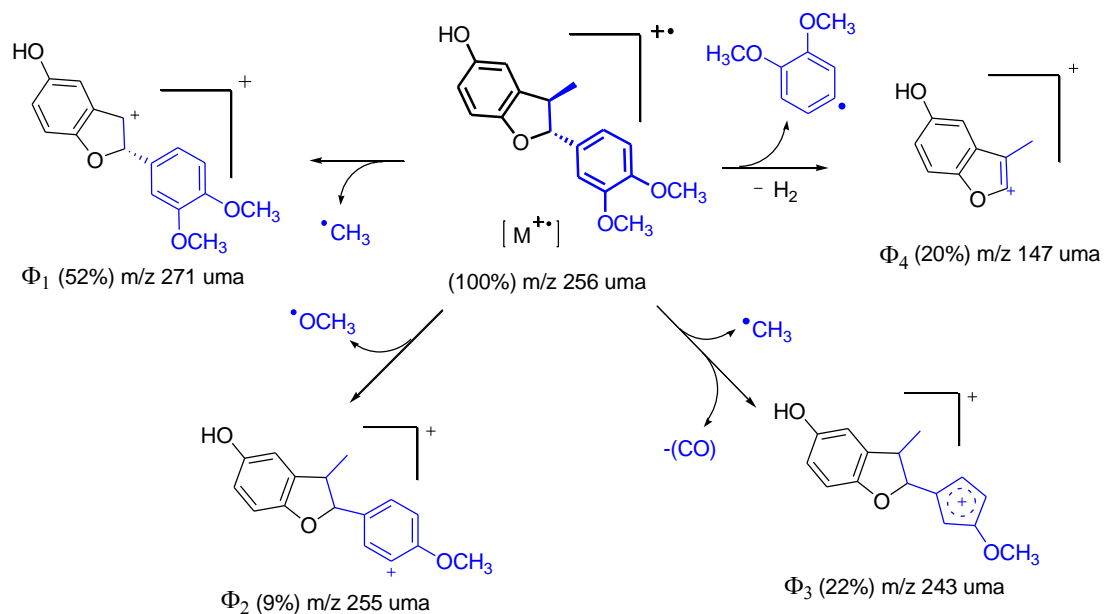


Por otro lado, el 2,3-dihidrobenzofuranol **62** (Figura 66), tal como se preveía, mostró un patrón de fragmentación muy similar al 2,3-dihidrobenzofuranol **60** (Esquema 72). De hecho, dentro de las especies químicas propuestas en la ruta de fragmentación se encuentran, el ion fragmento Φ_1 (m/z 271 uma) que es asociado al radical metílico y el fragmento Φ_3 (m/z 213 uma), referente a la pérdida de un radical metílico, seguida de una molécula de CO desde el ión molecular ($M^{+\bullet}$).

Figura 72. Patrón de fragmentación (EM) del 2,3-dihidrobenzofuranol **62**.



Esquema 70. Posible ruta de fragmentación del 2,3-dihidrobenzofuranol **62**.



En la tabla 39 se reúnen las relaciones m/z y las intensidades relativas (I, %) de los iones moleculares y iones pico de base (IPB) observados en los espectros de masas de los compuestos **60-63**.

Tabla 39. Características espectrales CG-EM para los 2,3-dihidrobenzofuranos **60-63**.

<i>Comp.</i>	t_R (min)	$M^{+\bullet}$ (m/z)	I (%)	IPB (m/z)	<i>Comp.</i>	t_R (min)	$M^{+\bullet}$ (m/z)	I (%)	IPB (m/z)
60	23.10	256	100	-	62	24.81	286	100	-
61	24.34	272	100	-	63	37.15	362	23	91

Finalmente, las estructuras moleculares de los 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-oles **60-63** fueron confirmadas por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear ($^1\text{H-RMN}$, $^{13}\text{C-RMN}$), mientras que en algunos casos los asignaciones respectivas de los protones fueron corroborados por experimentos bidimensionales de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$.

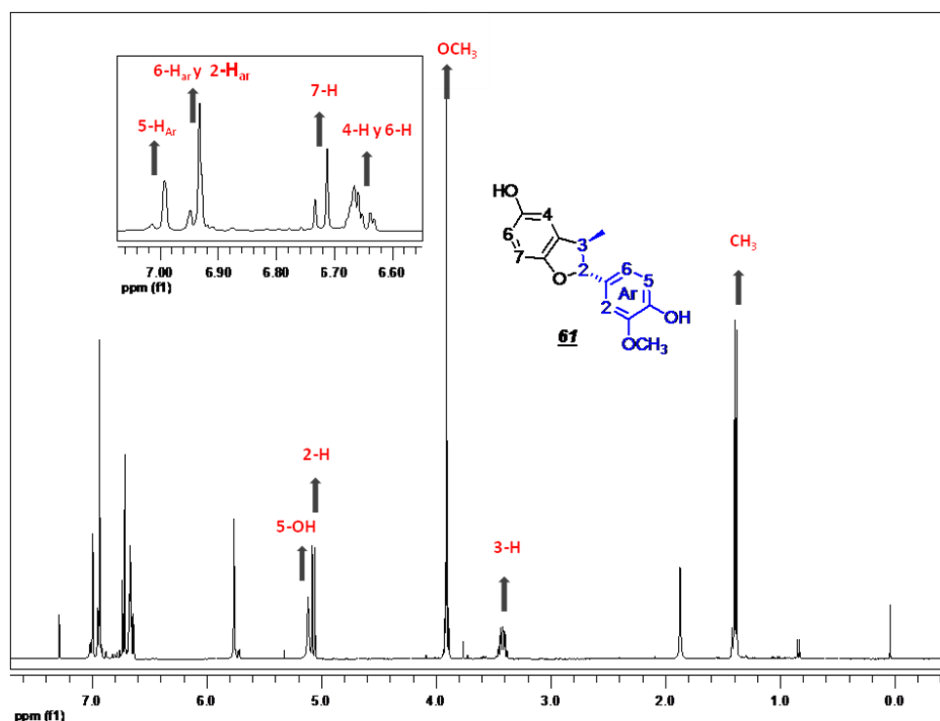
Con el objetivo de asignar las diferentes señales observadas en los espectros de ^1H -RMN de los compuestos **60-63** fueron agrupadas de acuerdo a su desplazamiento químico y divididos en dos grupos. Un primer grupo asociado a las señales registradas a campos bajos entre 7.36-6.60 ppm, las cuales se asignaron a los protones aromáticos tanto del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico, como los de fragmento propenilbencénico y el segundo grupo de señales desde campo medio (5.15-3.38 ppm) hasta campos altos (1.36-1.34 ppm), que fueron adjudicadas a los protones metilénicos y los respectivos protones alifáticos, respectivamente. Las señales pertenecientes a los grupos -OH se encontraron entre 5.73 y 4.94 ppm (generalmente como bandas anchas).

En el espectro de ^1H -RMN del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60** (Figura 73), se observan claramente las señales de los protones de los grupos metilénicos 3-H (m, 3.39 ppm) y 2-H (d, 5.08 ppm), protones correctamente asignados gracias a las correlaciones homonucleares observadas entre ellos y los protones del grupo 3- CH_3 en el espectro ^1H , ^1H -COSY (Figura 74). La existencia de un desplazamiento considerable del protón 2-H a campos más bajos en el espectro de ^1H -RMN, debido muy probablemente a que el átomo de carbono C-2 está unido covalentemente al átomo de oxígeno en el sistema dihidrobenzofuránico deseado, es una importante prueba que indica que la cicloadición efectivamente se llevó a cabo.

Por otro lado, se pueden apreciar en la región alifática del espectro de ^1H -RMN (Figura 73) las señales correspondientes a los protones del grupo CH_3 (s, 1.35 ppm); se observan también las señales asociadas a los protones del grupo OCH_3 (s, 3.82 ppm) y la señal del protón 5-OH (s, 5.13 ppm). Finalmente, también con la ayuda del espectro ^1H , ^1H -COSY (gracias a las correlaciones homonucleares entre los protones aromáticos vecinos), se lograron adjudicar cada una de las señales de la región aromática del espectro a sus respectivos protones en la molécula, los protones 4-H (br. d, 6.69 ppm), 6-H (ddd, 6.61 ppm) y la señal correspondiente al protón 7-H (d, 6.69 ppm) del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico y en último lugar los protones arílicos 2- H_{Ar} (d, 6.92 ppm) y 3- H_{Ar} (d, 7.36 ppm).

Otro ejemplo es el espectro de ^1H -RMN del 3-metil-2-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **61** (Figura 75), del cual se pueden observar las señales correspondientes a los protones de los grupos metilénicos 3-H (m, 3.39 ppm) y 2-H (d, 5.04 ppm) y las señales correspondientes al protón del grupo 5-OH (br. s, 5.13 ppm) del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico; y al igual que para el caso anterior se observan las señales de los grupos -OH (br. s, 5.73 ppm) y OCH_3 (br. s, 3.88 ppm) del fragmento fenólico, mientras que en la región alifática se aprecian las señales correspondientes a los protones del grupo CH_3 (d, 0.57 ppm). Finalmente fueron adjudicados inequívocamente las señales de la región aromática del espectro a sus respectivos protones aromáticos en la molécula. Los protones 4-H (m, 6.61 ppm), 6-H (d, 6.61 ppm) y 7-H (d, 6.70 ppm) del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico y en último lugar los protones arílico del fragmento fenólico 2- H_{Ar} (m, 6.98 ppm), 5- H_{Ar} (m, 6.98 ppm) y 6- H_{Ar} (d, 6.91 ppm).

Figura 75. Espectro de ^1H -RMN del 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **61**.



En la tabla 40 se reúnen los valores de los desplazamientos químicos de cada uno de los protones de los derivados 2,3-dihidrobenzofuránicos **60-63** junto con las multiplicidades y las respectivas constantes de acoplamiento.

Finalmente, la identificación de los respectivos carbonos de los nuevos derivados 2,3-dihidrobenzofuránicos de la serie **60-63** sintetizados (que se encuentran relacionados en la parte experimental) se realizó a través del análisis de las señales en los espectros de ^{13}C -RMN, con ayuda en algunas ocasiones del experimento DEPT 135.

Tabla 40. Registros espectrales ^1H RMN de los derivados 2,3-dihidrobenzofuránicos **60-63**.

Datos de ^1H RMN (δ [ppm], multiplicidad J [Hz])													
Comp.	Anillo del 2,3-dihidrobenzofuranol						Anillo arílico (propenilbencenos)						
	2-H	3-H	4-H	5-OH	6-H	7-H	-CH ₃	CH ₂	2-H _{Ar}	3-H _{Ar}	5-H _{Ar}	6-H _{Ar}	OCH ₃
60	5.08, d J = 9.1	3.39 m	6.69, br. d J = 2.8	5.13 br. s	6.61, ddd J = 8.3, 2.6, 0.7	6.69, d J = 8.3	1.35, d J = 6.8	-	6.92, d J = 8.7	7.36, d J = 8.7	-	-	3.82 s
61 ^a	5.04, d J = 9.3	3.39 m	6.61 m	5.09 br. s	6.61 m	6.70, d J = 8.3	1.35, d J = 6.8	-	6.90 br. s	-	6.98, br. d J = 8.5	6.91, br. dd J = 7.4, 0.8	3.88 s
62 ^b	5.05, d J = 9.3	3.40 m	6.65 br. s	4.94 br. s	6.63, d J = 8.7	6.70, d J = 8.3	1.36, d J = 6.7	-	6.98 m	-	6.98 m	6.86, d J = 7.9	3.88 s
63 ^c	5.03, d J = 9.3	3.38 m	6.61 m	4.96 br. s	6.61 m	6.73, d J = 8.3	1.34, d J = 6.8	5.15 s	6.99 br. s	-	6.90 br. s	6.90 br. s	3.88 s

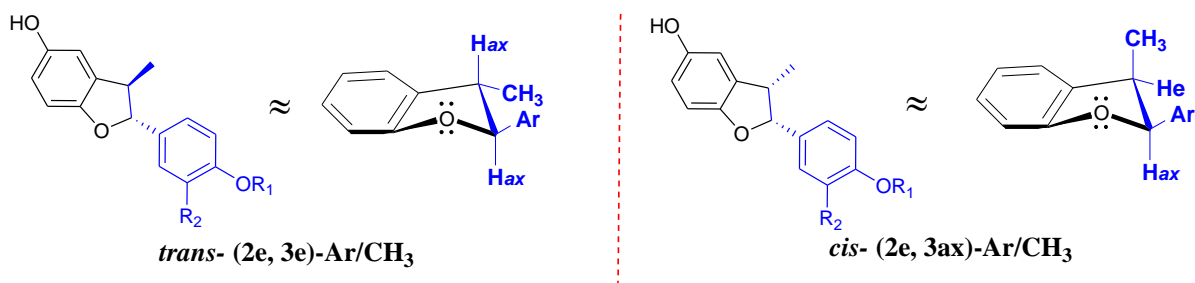
^a La señal del grupo -OH del fragmento isoeugenol aparece como un singlete ancho a 5.73 ppm; ^b la señal del segundo grupo OCH₃ del fragmento isohomogenol esta solapada con la señal del otro grupo OCH₃ a 3.88 ppm; ^c las señales del grupo bencilo en el fragmento isoeugenol *O*-bencilado se ven como un multiplete entre 7.27 y 7.43 ppm.

4.3.3.1. Estereoquímica de los derivados 2,3-dihidrobenzofuranólicos **60-63**

La estereoquímica de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranoles obtenidos, fue inicialmente determinada con base en el análisis de ^1H -RMN y con ayuda de los espectros de correlación homonuclear $^1\text{H},\text{H}$ -COSY, teniendo en cuenta muy especialmente las constantes de acoplamiento mostradas por los protones 2-H y 3-H.

De acuerdo con el mecanismo inicialmente propuesto, es predecible la formación de dos posibles productos mayoritarios de la reacción de cicloadición [3+2] formal, compuestos que se originarían debido a la posible rotación sobre un enlace sencillo en el intermediario zwitteriónico (Esquema 65), dos diastereoisómeros con estructuras *trans*- y/o *cis*- de los sustituyentes (Ar y CH₃). Teóricamente se espera que el producto mayoritario de la reacción sea el *trans*-diastereoisómero que tiene ambos sustituyentes voluminosos (Ar y CH₃) dispuestos en las posiciones ecuatoriales, lo que estabiliza esta configuración y, por consiguiente, hace ubicar los protones 2-H y 3-H del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico en posiciones axiales. El otro isómero posible menos estable es el *cis*-producto presenta una configuración 2e,3ax-Ar/CH₃ (Figura 76).

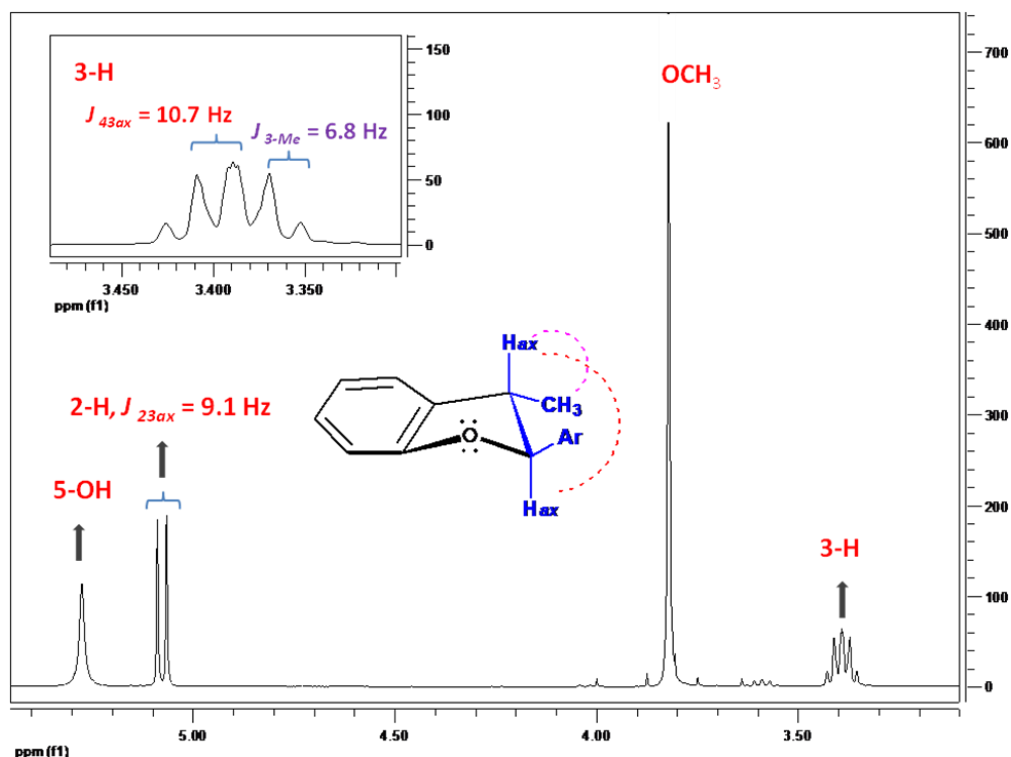
Figura 76. Estructura de dos posibles productos de la reacción de cicloadición [3+2] formal.



El análisis de ¹H-RMN de los 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranos **60-63** sintetizados inicialmente indicó que el proceso, bajo las condiciones de reacción utilizadas, evidentemente garantizó tanto una alta regioselectividad como una muy buena diastereoselectividad. Dicha afirmación obedece en primera medida a que en la mayoría de los casos, un solo diastereoisómero es preferencialmente obtenido y en segunda medida, la estructura de este diastereoisómero mayoritario muestra una configuración *trans*-(2e,3e)-Ar/CH₃. Lo anterior se corroboró luego de la medición de las constantes de acoplamiento del protón 2-H generada por el desdoblamiento con el protón 3-H del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico. Para todos los casos se encontraron valores grandes de las constantes de acoplamiento de los protones 2-H ($J_{2ax,3ax} = 9.1 - 9.3$ Hz) que permitió inequívocamente

asociar una ubicación axial-axial entre estos protones, y por ende, confirmar que tanto como los grupos arilos en el carbono 2,3-dihidrobenzofuránico C-2, como el grupo metilo del carbono C-3 se ubican en las posiciones pseudo-ecuatoriales. No es difícil notar, que la *trans*-configuración de los 2,3-dihidrobenzofuráneos **60-63** garantiza una mayor distancia entre los grupos arilo y metilo y por consiguiente, una mayor estabilidad relativa (Figura 77).

Figura 77. Acoplamientos entre los protones 2-H y 3-H del 2,3-dihidrobenzofuranol **60**.



4.3.4. Obtención de derivados 2,3-dihidrobenzofuránicos utilizando la reacción de cicloadición [3+2] formal bajo condiciones acordes a la química sostenible

Luego de haber obtenido la serie de derivados 2,3-dihidrobenzofuránicos **60-63** vía reacción de cicloadición [3+2] formal, usando como precursores propenilbencenos (considerados materias primas renovables), los esfuerzos en el presente capítulo, se centraron en aplicar las nuevas metodologías implementadas anteriormente para la reacción imino DA, los cuales a su vez involucran parámetros de reacción que están acordes a los principios de la química

sostenible. Es decir, metodologías que permitieran acceder a los derivados 2,3-dihidrobenzofuránicos conjugando: 1) el uso del aceite esencial y/o el extracto de anís estrellado como materia prima renovable; y finalmente, 2) el reemplazo de disolventes o medios de reacción con altos riesgos para la salud y generadores de desechos, por disolventes alternativos y benignos al medio ambiente como el scCO₂ y/o el poli etilenglicol (PEG-400).

4.3.4.1. Síntesis del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-ol 60 usando como precursor renovable tanto el aceite esencial, como la semilla de anís estrellado

Tal como se describió anteriormente, el *trans*-anetol es un fenilpropanoide “C₆-C₃” que se encuentra en forma natural y como el constituyente fenólico principal en diferentes aceites esenciales o extractos de anís, especialmente en el anís estrellado (*Illicium verum Hook. f.*). Se ha determinado que la presencia del *trans*-anetol en dichos aceites es muy significativa y oscila entre el 80 y el 97% (en peso), por lo que dicha sustancia ha sido extraída tanto por métodos convencionales como la destilación con vapor, como por métodos de extracción con fluidos supercríticos usando dióxido de carbono (CO₂).

En esta parte de la investigación se planteó nuevamente el aprovechamiento del aceite esencial y la semilla de anís estrellado como fuentes renovables (lo cual garantiza una alta disponibilidad de *trans*-anetol), para acceder al derivado 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol 60, obtenido inicialmente por métodos convencionales de reacción. Sin lugar a dudas, lo anterior es una evidencia más de lo prometedor que resulta esta novedosa estrategia sintética que se ajusta perfectamente a los principios de la “química verde”.

Inicialmente y tal como se describió en la parte experimental, el aceite esencial de anís estrellado fue previamente extraído, usando la hidrodestilación asistida por microondas. El análisis por CG-EM mostró que el *trans*-anetol se encontraba en proporción entre 93 y 95 % peso. Por otro lado, el mismo análisis señaló que en un extracto crudo de las mismas

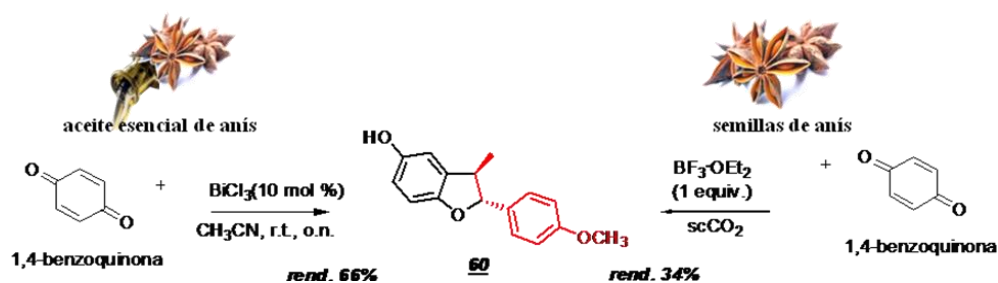
semillas, obtenido por extracción con $scCO_2$, contenía *trans*-anetol en una proporción del 75% en peso (Figura 78).

Figura 78. Acceso al precursor renovable *trans*-anetol a partir de la semilla de anís estrellado.



Luego de obtenido y caracterizado el aceite esencial de anís estrellado fue sintetizado el 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobenzofuran-5-ol **60**, vía una reacción de cicloadición [3+2] formal entre la benzoquinona y el aceite esencial de anís crudo, sin ningún tipo de purificación previa. Al igual que para el *trans*-anetol comercial, la reacción se llevó a cabo en presencia de $BiCl_3$ (10 mol %) a temperatura ambiente en acetonitrilo durante toda la noche, obteniéndose el respectivo 2,3-dihidrobenzofuranol con un buen rendimiento (Esquema 71), acompañado de precursores sin reaccionar y algunos constituyentes menores del aceite esencial que no reaccionaron (detectados por CG-EM) y que a su vez fueron removidos fácilmente por cromatografía en columna (sílica gel-éter de petróleo).

Esquema 71. Síntesis del 2,3-dihidrobenzofuranol **60** a partir de aceite esencial y semilla de anís.



Por otro lado y tal como ocurrió en la síntesis de las 2,4-diaril tetrahydroquinolinas a partir de la semilla de anís estrellado (aparte 3.3.4.1), se procedió a reemplazar el acetonitrilo, un disolvente orgánico convencional y tóxico, por un disolvente “verde” como el dióxido de carbono en condiciones supercríticas (scCO₂), a la vez que la fuente de *trans*-anetol fue directamente la semilla de anís. De este modo fue nuevamente preparado el 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-benzofuran-5-ol **60** a través de la reacción de cicloadición [3+2] formal, a partir de la 1,4-benzoquinona y la semilla de anís estrellado.

La reacción se llevó a cabo en presencia de BF₃·OEt₂ y condiciones supercríticas del CO₂ (50-60°C y 1000-1200 psi) (cuando se utilizó BiCl₃ como mediador de esta reacción, se observaba que la presencia de humedad en la muestra vegetal a extraer desactivaba en gran medida la actividad catalítica del ácido de Lewis). Así, luego de cinco horas y de despresurizar muy lentamente el sistema fue obtenido el 2,3-dihidrobzofuranol esperado con un rendimiento aceptable, cercano al 34% (Esquema 71).

Los compuestos 2,3-dihidrobzofuránicos **60-63** fueron inequívocamente caracterizados, tanto por métodos fisicoquímicos (punto de fusión), como por métodos espectroscópicos (IR, CG-EM y ¹H-RMN). Los datos obtenidos resultaron ser exactos a los datos fisicoquímicos y espectroscópicos reportados para los respectivos compuestos 2,3-dihidrobzofuránicos previamente sintetizados utilizando *trans*-anetol comercial y bajo condiciones convencionales de reacción. Cabe mencionar que la estereoquímica observada en el derivado 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobzofuránico **60**, preparado a partir del aceite esencial y de la semilla de anís estrellado, fue la misma a la observada para el derivado 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobzofuránico obtenido usando *trans*-anetol comercial y condiciones convencionales de reacción. En este caso también se obtuvo un único diastereoisómero con la configuración *trans*-(2e,3e)-Ar/CH₃ (Esquema 71).

4.3.4.2. Síntesis de los 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranos **60-63** empleando como medio de reacción alternativo el poli etilenglicol (PEG-400)

El poli etilenglicol 400 es otro de los disolventes alternativos o “verdes” que ha venido recibiendo gran atención, con base en la experiencia descrita previamente, donde se implementó el uso de PEG-400 en la reacción imino DA para llevar a cabo la síntesis de derivados tetrahydroquinolínicos y similar a como se hizo con el CO₂ en condiciones supercríticas, en este capítulo de la investigación el PEG-400 fue propuesto como un medio de reacción apropiado y acorde con la química sostenible para acceder a algunos 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranos vía reacción de cicloadición [3+2] formal.

En este caso, la reacción de cicloadición se llevó a cabo en presencia de BF₃·OEt₂ (10 mol%) a T amb. en PEG-400 por 12 horas. De este modo, fueron obtenidos los respectivos derivados 2,3-dihidrobenzofuránicos **60-63** con buenos rendimientos (Esquema 72). Aunque los rendimientos de los 2,3-dihidrobenzofuranos fueron un poco menores que cuando se usó el CH₃CN como disolvente, en esta oportunidad también se observó una leve disminución tanto los tiempos de reacción, como los volúmenes de disolvente utilizados (Tabla 41). El cambio del catalizador BiCl₃ (el cual demostró la mejor comportamiento catalítico bajo las condiciones de reacción convencionales) a BF₃·OEt₂ nuevamente se debió a la muy pobre solubilización que presentó el BiCl₃ ahora en el PEG-400, lo que, por ende, disminuyó considerablemente su eficiencia catalítica en el medio de reacción.

Esquema 72. 2,3-Dihidrobenzofuranos obtenidos usando PEG-400 como medio de reacción.

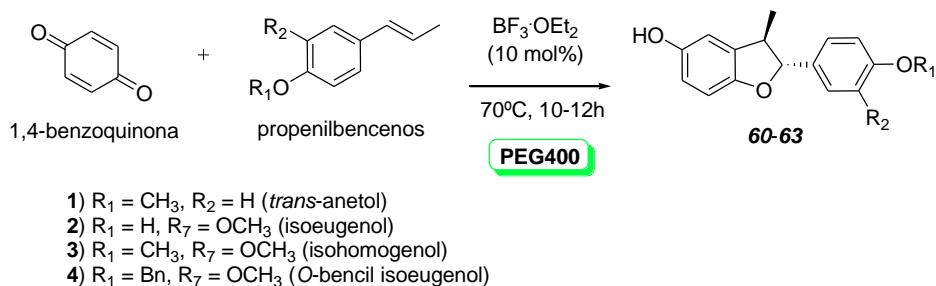


Tabla 41. Parámetros fisicoquímicos de la cicloadición [3+2] formal en CH₃CN y PEG-400.

Comp.	R ₁	R ₂	P.f. (°C)	Rend. (%)		Tiempo de rxn. (h)	
				CH ₃ CN	PEG	CH ₃ CN	PEG
<u>60</u>	CH ₃	H	Aceite	80	68	15	12
<u>61</u>	H	OCH ₃	Aceite	89	80	15	12
<u>62</u>	CH ₃	OCH ₃	102-104	81	72	15	12
<u>63</u>	Bn	OCH ₃	116-119	68	51	15	12

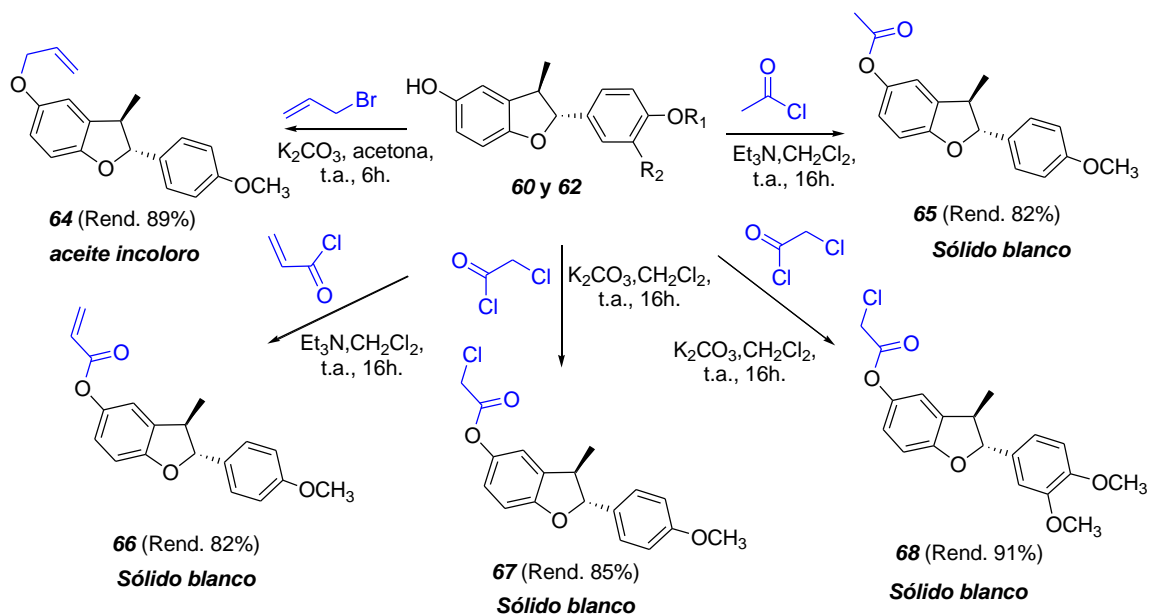
Cabe mencionar nuevamente que el aislamiento y purificación de los respectivos productos se llevó a cabo sin la necesidad del trabajo rutinario de tratamiento y extracción de la masa de reacción, ya que luego de la completa conversión tal como indicó la cromatografía en capa fina, el producto crudo se purificó directamente por cromatografía en columna. De este modo, todos los compuestos 2,3-dihidrobzofuránicos 60-63 fueron completamente caracterizados por métodos fisicoquímicos y espectroscópicos (IR, CG-EM y ¹H-RMN). Nuevamente se observó que los datos obtenidos fueron idénticos a los datos reportados (incluida la estereoquímica) para todos los compuestos 2,3-dihidrobzofuranos previamente sintetizados usando tanto el *trans*-anetol y el isoeugenol comerciales, como el isohomogénol y el *O*-bencil isoeugenol sintéticos, bajo condiciones convencionales de reacción.

4.3.5. *O*-Funcionalización de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobzofuran-5-oles utilizando el halogenuro adecuado y bajo condiciones suaves de reacción

Con el objeto de funcionalizar los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobzofuran-5-oles sintetizados, en especial el 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobzofuranol 60, aprovechando la bondadosa química del fenol se llevaron a cabo diferentes reacciones (la alquilación, la acilación, la acroilación y la cloroacetilación) para preparar una nueva serie de *O*-derivados de los 2,3-dihidrobzofuranos. Utilizando el halogenuro adecuado fue posible obtener los respectivos *O*-derivados, bajo condiciones suaves y con muy buenos rendimientos de reacción (82-95%). En la mayoría de los casos, los compuestos fueron aislados como sólidos estables de color blanco con rangos de puntos de fusión definidos, a excepción del *O*-alil-

2,3-dihidrobenzofuranol **64**, el cual luego de cromatografía en columna (sílica gel-éter de petróleo/acetato de etilo) fue aislado como aceite altamente viscoso e incoloro (Figura 79).

Figura 79. Estructuras de *O*-derivados de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuran-5-oles.

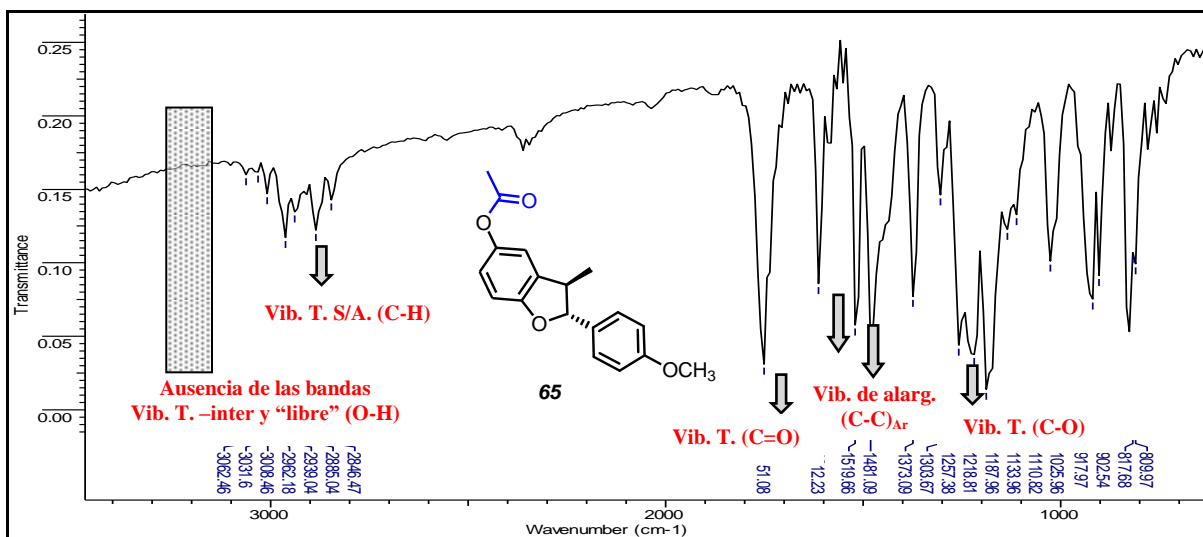


Todos los compuestos de esta nueva serie de *O*-derivados de los 2,3-dihidrobenzofuranoles fueron caracterizados usando: inicialmente la técnica analítica de IR, como prueba diagnóstica; seguido del análisis de CG-EM, previa aplicación de un tratamiento apropiado de extracción y purificación; y la definitiva confirmación estructural se obtuvo gracias a los análisis de RMN mono y bidimensional.

En los espectros IR de los *O*-derivados de los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzofuranoles **64**-**68** se puede notar la ausencia de las bandas asociadas al grupo O-H (2,3-dihidrobenzofuránico), tanto la banda de absorción correspondiente a la vibración de tensión del enlace O-H “libre” (alrededor de 3548 y 3502 cm⁻¹), como la que se asocia a los puentes intermoleculares de hidrógeno (entre 3471 y 3440 cm⁻¹). Lo anterior es la primera evidencia de que la reacción efectivamente si se llevó a cabo.

Por ejemplo, el espectro IR del 5-aciloxi-2-(4-metoxifenil)-3-metil-2,3-dihidrobencofurano **65**, no solo indica la ausencia de las señales propias de absorción del grupo 5-OH y la permanencia de las señales asociadas al 2,3-dihidrobencofuranol de partida, sino también la aparición de una banda ancha e intensa de absorción (alrededor de 1751 cm^{-1}) asociada a la señal de vibración de tensión del enlace C=O del fragmento acilo (Figura 80).

Figura 80. Bandas de absorción características IR del 5-aciloxi 2,3-dihidrobencofurano **65**.



Por otro lado, en los espectros de masas de los *O*-derivados de los 2,3-dihidrobencofuranos **64-68**, se observa que los iones moleculares (M^+) muestran valores de relación m/z coincidentes con la masa nominal de la estructura propuesta para dichos benzofuranos. A su vez, los iones picos de base (IPB) concuerdan con la masa nominal de los 2,3-dihidrobencofuranos precursores. De este modo se corrobora que las fórmulas moleculares condensadas propuestas son consecuentes con las estructuras moleculares de los 2,3-dihidrobencofuranos obtenidos, lo que permite acercarse a la identificación estructural de los respectivos *O*-derivados **64-68**. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 81) y el espectro de masas del compuesto **65** (Figura 82).

Figura 81. Corriente iónica total reconstruida (CG) del 5-aciloxi 2,3-dihidrobenzofurano **65**.

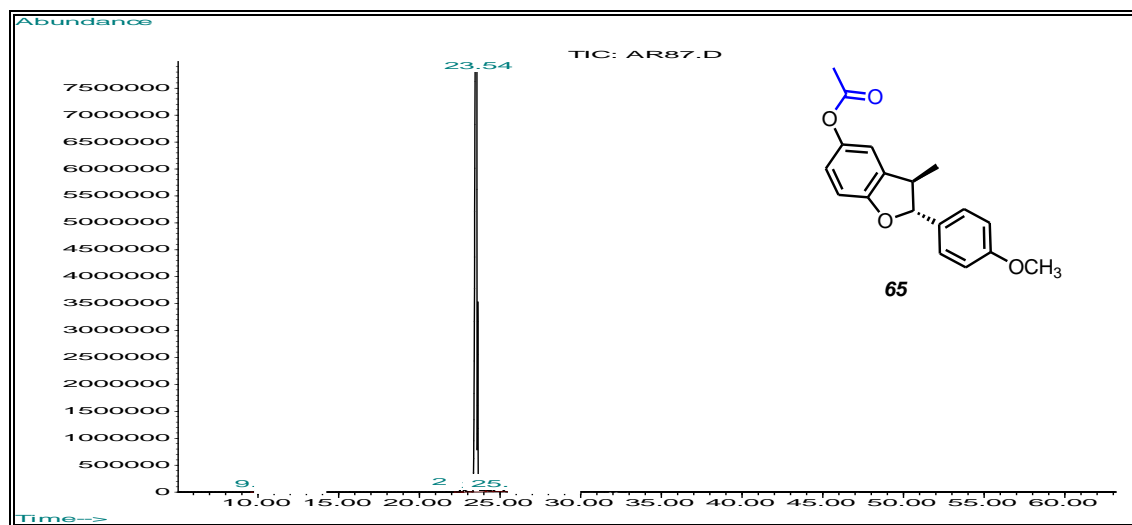
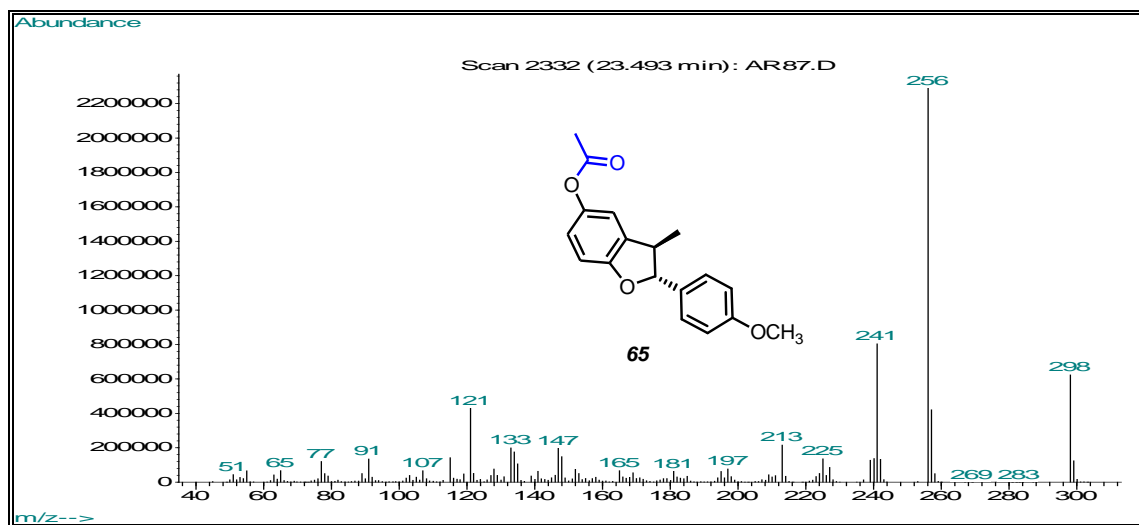


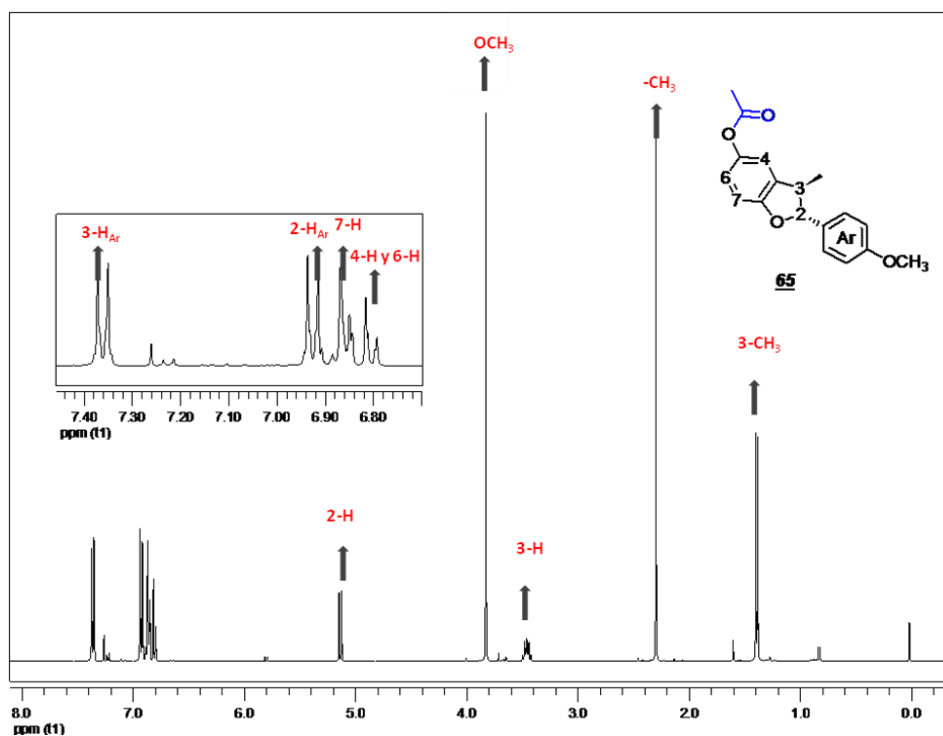
Figura 82. Patrón de fragmentación (EM) del 5-aciloxi 2,3-dihidrobenzofurano **65**.



La estructura de los nuevos *O*-derivados de los 2,3-dihidrobenzofuranos **64-68** fue confirmada por análisis de espectroscopía de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN) y corroboradas por experimentos bidimensionales de correlación homonuclear como ^1H , ^1H -COSY. Precisamente, a manera de ejemplo en el espectro de ^1H -RMN para el 5-aciloxi 2,3-dihidrobenzofurano **65**, se observa la acertada asignación de cada uno de los

protones. En campos altos se pueden distinguir las señales propias de los protones de los grupos metílicos CH_3 (s, 1.38 ppm) y COCH_3 (s, 2.29 ppm), seguidos a campos intermedios por las señales características de los grupos metilénicos 3-H (m, 3.45 ppm), 2-H (d, 5.13 ppm) y las señales correspondientes al protones del grupo $-\text{OCH}_3$ (s, 3.82 ppm) del fragmento fenólico. En este punto cabe mencionar que una de las evidencias más contundentes de que la reacción si se llevó a cabo fue la desaparición de la señal en el espectro del protón 5-OH del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico. Finalmente, todas las señales de la región aromática fueron adjudicados inequívocamente a sus respectivos protones aromáticos, tanto dihidrobenzofuránicos, como los del fragmento arílico en la molécula (Figura 77).

Figura 83. Espectro de ^1H -RMN del 5-aciloxi 2,3-dihidrobenzofurano **65**.



4.3.6. Obtención de *O*-acetamidas del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ol a partir de cloroacetamidas preformadas y condiciones de reacción suaves

Finalmente se llevó a cabo la *O*-funcionalización del respectivo 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ol **60** orientada hacia la preparación, bajo condiciones de reacción nada drásticas, de moléculas un poco más complejas de tipo *O*-acetamidas. Con lo anterior se incrementó considerablemente el número de posibles derivados del 2,3-dihidrobencofuranol **60** que se pueden preparar, todos compuestos con un alto potencial farmacológico.

Utilizando la cloroacetamida apropiada (previamente sintetizada) fue posible obtener, bajo condiciones suaves y con buenos rendimientos de reacción (48-73%), las nuevas moléculas *O*-acetamida-2,3-dihidrobencofuránicas **69-72**. En todos los casos los compuestos preparados fueron aislados en cromatografía en columna (sílica gel-éter de petróleo/acetato de etilo) como sólidos estables de color blanco con rangos de puntos de fusión bien definidos (Esquema 73, Tabla 42).

Esquema 73. *O*-Acetamidas del 3-metil-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidrobencofuran-5-ol **60**.

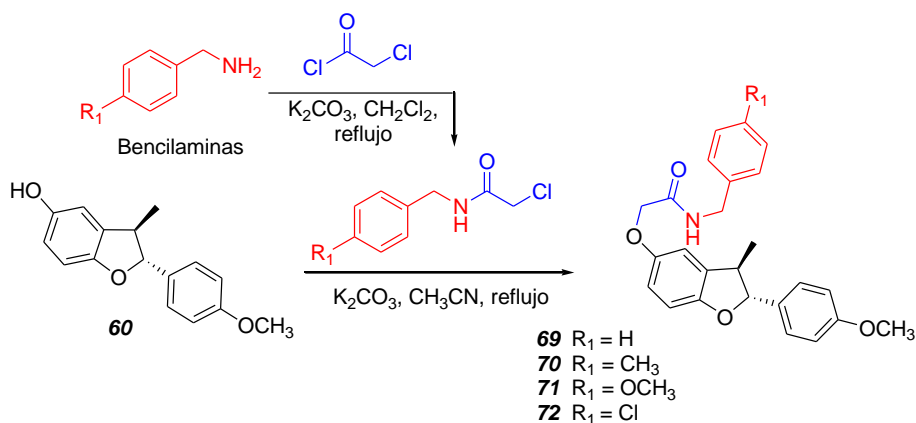


Tabla 42. Propiedades fisicoquímicas de las *O*-acetamidas 2,3-dihidrobenzofuranos **69-72**.

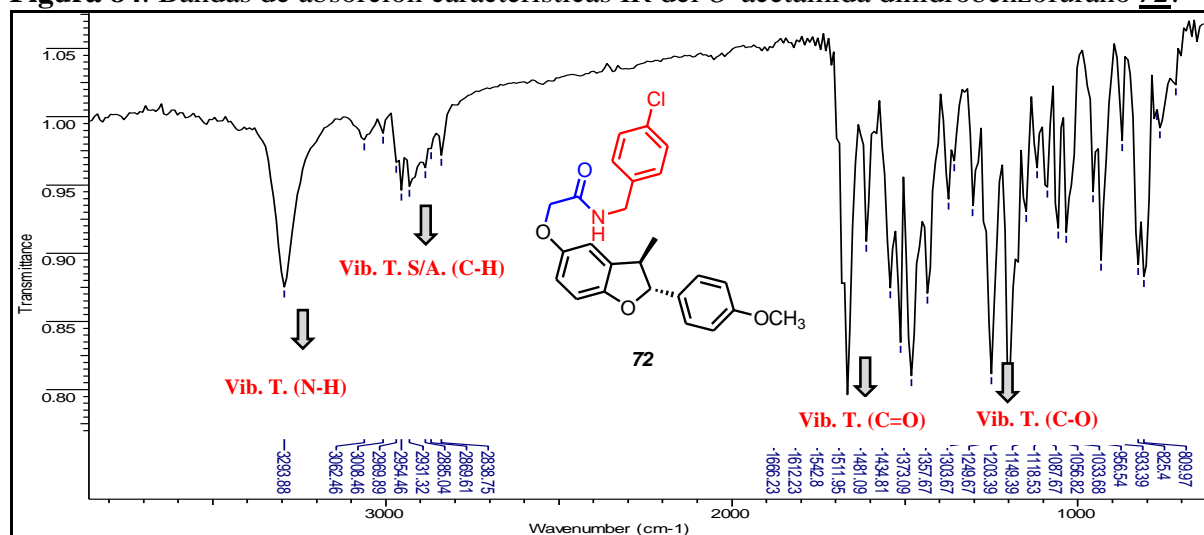
Comp.	R ₁	P.m., g/mol	Rend., % ^a	Color	P.f., °C ^b
69	H	403	56	Blanco	101-103
70	CH ₃	417	60	Blanco	106-108
71	OCH ₃	437	73	Blanco	92-94
72	Cl	433	48	Blanco	118-120

^aRendimiento después de separado por CC; ^bSin corregir.

Todos los compuestos de esta pequeña serie fueron estructuralmente caracterizados usando la técnica de infra rojo como prueba diagnóstica; seguida del análisis de CG-EM, luego de un tratamiento apropiado de extracción y purificación y por último por análisis de RMN.

Dentro de los detalles que vale la pena resaltar, relacionados con los espectros IR, se encuentran las apariciones en el espectro de las señales asociadas al las vibraciones de tensión del enlace N-H (3293 cm^{-1}) tipo amida y la banda de absorción propia del grupo carbonílico C=O (1666 cm^{-1}) de la amida, ambas señales son trascendentales para poder asegurar que la reacción efectivamente se llevó a cabo.

Figura 84. Bandas de absorción características IR del *O*-acetamida dihidrobenzofurano **72**.



De acuerdo con la figura 84, se pueden observar a demás de las bandas de absorción ya mencionadas las señales propias del producto de partida a excepción de las señales correspondientes al enlace O-H que en esta oportunidad desaparecen.

Por otra parte, en los espectros de masas de esta serie de *O*-acetamida derivados **69-72**, se observó un comportamiento concurrente en la forma como se presenta la fragmentación de los respectivos iones moleculares (M^+). A manera de ejemplo se puede observar el espectro de masas del *O*-acetamida derivado **72**, en el cual se observa la pérdida lógica desde el ion molecular del fragmento acetámido, mostrando luego el “ion hijo” con m/z igual a la masa nominal del precursor, el 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobencofuranol **60**. De este modo se corrobora que las fórmulas moleculares condensadas propuestas son consecuentes con las estructuras moleculares de los respectivos *O*-derivados **69-72** obtenidos. A continuación se muestra el perfil cromatográfico (Figura 85) y el espectro de masas del compuesto **72** (Figura 86).

Figura 85. Corriente iónica total reconstruida (CG) del *O*-acetamida dihidrobencofurano **72**.

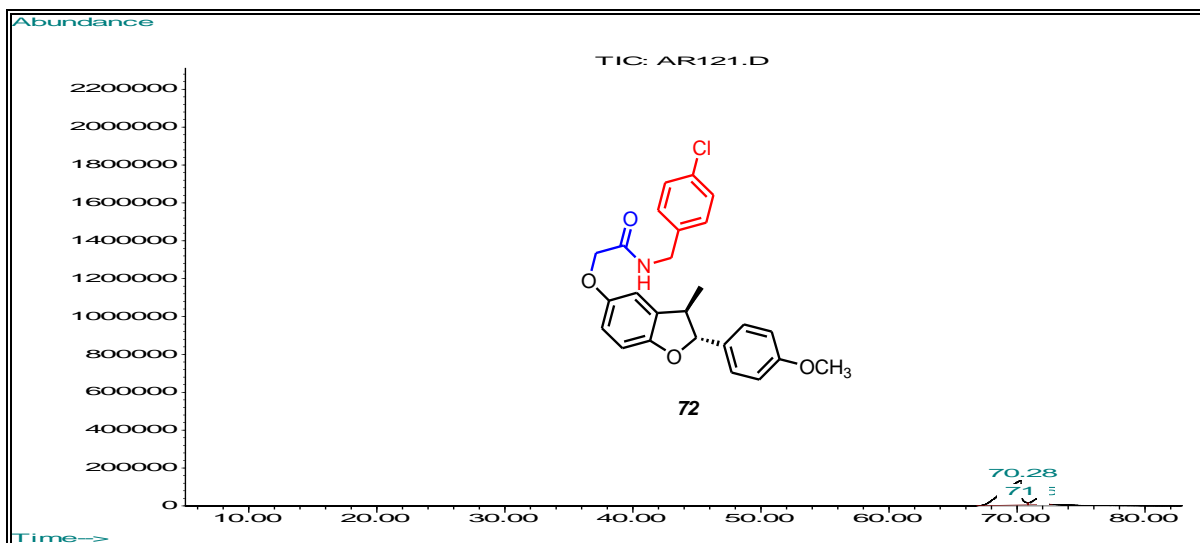
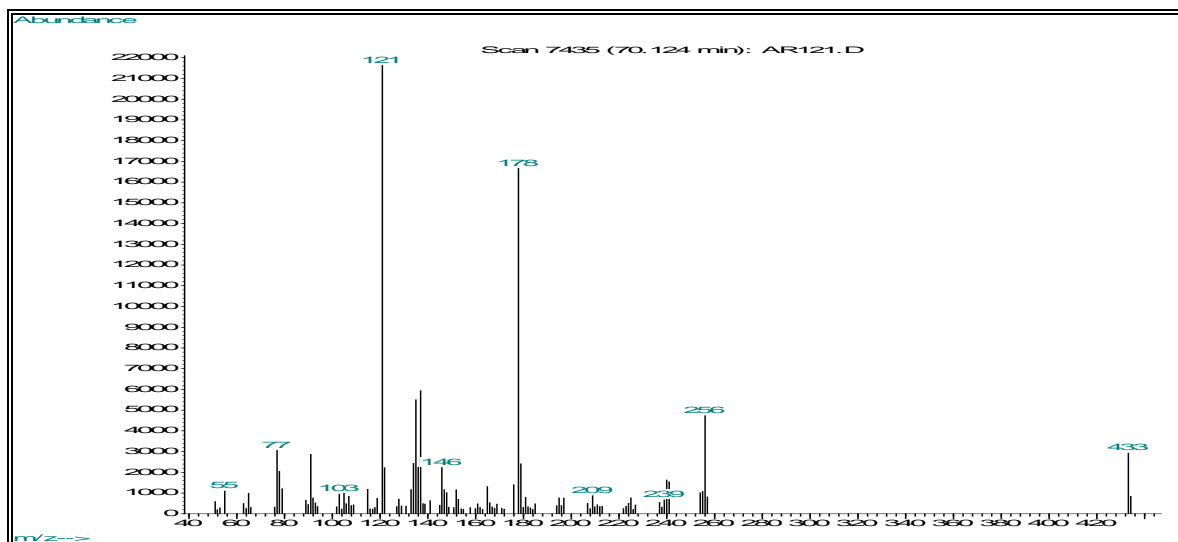


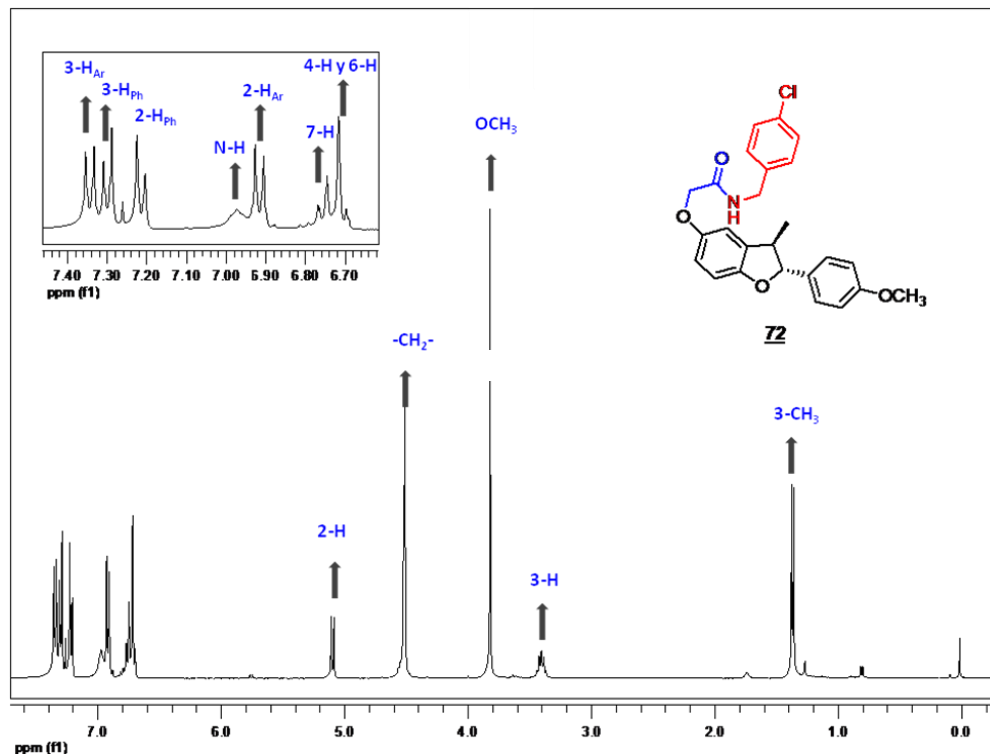
Figura 86. Patrón de fragmentación (EM) de la *O*-acetamida dihidrobenzofurano **72**.



La estructura de los nuevos *O*-acetamidas de los 2,3-dihidrobenzofuranos **69-72** fueron finalmente confirmadas por resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN).

En el espectro de ^1H -RMN para la *O*-acetamida derivado **72**, se observa la respectiva asignación de cada uno de los protones. En campos altos se pueden distinguir entre otras, las señales propias de los protones de los grupos metílicos CH_3 (s, 1.36 ppm), seguidos a campos intermedios por las señales características de los grupos metilénicos 3-H (m, 3.40 ppm), 2-H (d, 5.09 ppm), las señales correspondientes de los cuatro protones metilénicos no-dihidrobenzofuránicos $-\text{CH}_2-$ (br. d, 4.51 ppm) y las señales correspondientes al protones del grupo $-\text{OCH}_3$ (s, 3.81 ppm) del fragmento fenólico. Nuevamente una de las evidencias más importantes de que la reacción si se llevó a cabo fue la desaparición de la señal en el espectro del protón 5-OH del anillo 2,3-dihidrobenzofuránico (Figura 87).

Figura 87. Espectro de ^1H -RMN de la *O*-acetamida dihidrobenzofurano **72**.

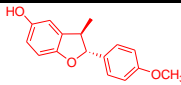
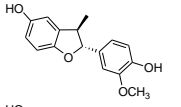
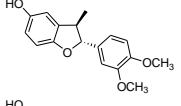
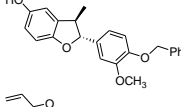
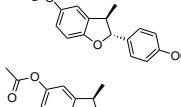
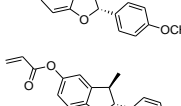
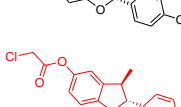
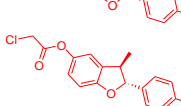
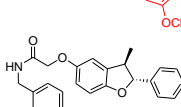
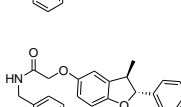
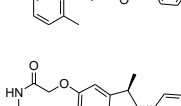
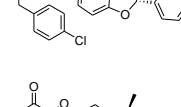
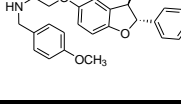


4.3.7. Actividad antifúngica de los nuevos 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuranoles y sus derivados *O*-funcionalizados 60-72

A pesar que ha habido un progreso significativo en el desarrollo e implementación de estrategias para lograr nuevos agentes antifúngicos más potentes y seguros, el tratamiento de infecciones producidas por hongos, especialmente en los pacientes inmunodeficientes, es un problema que se ha venido incrementado para la medicina moderna. En este sentido se debe notar la importancia y la actualidad de la búsqueda de remedios efectivos contra los hongos patógenos, con obvia la necesidad de combatir las enfermedades producidas por estos organismos.

Teniendo lo anterior en mente y retomando la búsqueda del LQOBio de compuestos biológicamente activos, esta parte de la investigación consistió en preparar muestras representativas de los compuestos sintetizados para evaluar su actividad farmacológica, en especial la actividad antifúngica. De este modo, fueron embalados y enviados la serie de compuestos 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobencofuran-5-oles 60-63 y sus derivados *O*-funcionalizados 64-73 (Tabla 43), previamente sintetizados y purificados, nuevamente a la Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas de la Universidad del Rosario (Argentina), para la realización de los bioensayos antifúngicos contra algunas cepas de hongos patógenos.

Tabla 43. Valores de concentración inhibitoria mínima (MIC) ($\mu\text{g/mL}$) para los 2-aryl-3-metil-2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-oles y sus derivados *O*-funcionalizados **60-72**.

<i>Comp</i>	<i>Estructura</i>	<i>Ca</i>	<i>Ct</i>	<i>Sc</i>	<i>Cn</i>	<i>Afu</i>	<i>Ani</i>	<i>Mg</i>	<i>Tr</i>	<i>Tm</i>
60		>250	>250	>250	>250	>250	>250	31,25	62,5	62,5
61		>250	>250	>250	250	>250	>250	250	250	250
62		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
63		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
64		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
65		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
66		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
67		>250	>250	250	31,25	>250	>250	62,5	62,5	62,5
68		>250	>250	>250	31,25	>250	>250	125	125	125
69		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
70		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
71		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
72		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

^a **Ca**: *Candida albicans* ATCC 10231; ^b **Ct**: *Candida tropicalis* C 131 2000; ^c **Sc**: *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763; ^d **Cn**: *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264; ^e **Afu**: *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934; ^f **An**: *Aspergillus niger* ATCC 9029; ^g **Mg**: *Microsporium gypseum* C 115; ^h **Tr**: *Trichophyton rubrum* C 113 2000; ⁱ **Tm**: *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972. El fármaco de referencia es el ketoconazol, los cuales no muestran valores de inhibición mayores al $1\mu\text{g/mL}$ para todos los tipos de cepas

En general, se encontró que entre las moléculas evaluadas, sólo el 2,3-dihidrobenczo[*b*]furan-5-ol **60** (*trans*-anetol como precursor), y los *O*-cloroacetil derivados **67** (con fragmento *trans*-anetol) y **68** (con fragmento isohomogenol) mostraron un resultado significativo de inhibición (MIC < 250 µg/mL) contra algunas de las cepas de hongos estudiadas.

Para el compuesto **60**, por ejemplo, fueron observados valores de concentración mínima inhibitoria de 31,25 µg/mL contra el *Microsporium gypseum* y 62,5 µg/mL tanto para el *Trichophyton rubrum* como para el *Trichophyton mentagrophytes*; mientras que los compuestos **67** y **68** mostraron valores de concentración mínima inhibitoria de 31,25 µg/mL contra *Cryptococcus neoformans*, y valores de inhibición de 62,5 y 125 µg/mL contra *Microsporium gypseum*, el *Trichophyton rubrum* y el *Trichophyton mentagrophytes*, respectivamente. A pesar de que los resultados distan considerablemente de los valores de inhibición mínima para el fármaco de referencia (el ketoconazol), lo anterior demuestra el alto potencial bioactivo de las nuevos derivados 2,3-dihidrobenczofuránicos sintetizados vía la cicloadición [3+2] formal y sus diferentes *O*-derivados.

4.4. CONCLUSIONES

Se diseñó y desarrolló una nueva ruta sintética que permitió construir de forma rápida, eficiente y con buenos rendimientos los 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles **60-63** con elevada regio- y diastereoselectividad, utilizando como precursores naturales el *trans*-anetol, el isoeugenol (como también los derivados metilado y bencilado del isoeugenol) y la benzoquinona vía la reacción de cicloadición [3+2] formal catalizada por BiCl₃.

Se implementaron nuevas metodologías de síntesis acordes a los principios de la química sostenible, que permitieron acceder a los respectivos 2-aril-3-metil-2,3-dihidrobenzo[*b*]furan-5-oles empleando como precursores el aceite esencial y el extracto de anís estrellado (bajo condiciones de scCO₂). Además, se reemplazó el acetonitrilo, un disolvente tóxico y de alto riesgo para la salud, por el dióxido de carbono “supercrítico” (scCO₂) y el poli etilenglicol (PEG-400), ambos disolventes alternativos y benignos al medio ambiente.

Se prepararon nuevos *O*-derivados de los 2,3-dihidrobzofuranos **64-72**, de una manera sencilla vía diferentes reacciones (alilación, acilación, acroilación y cloro acetilación) con buenos rendimientos de reacción, lo que demuestra la efectividad de la ruta sintética propuesta y su vez se incrementa el número de derivados benzofuránicos disponibles, compuestos que son considerados interesantes modelos para estudios farmacológicos

Los ensayos antifúngicos *in vitro* frente a varias cepas de hongos, mostraron que solo el 2,3-dihidrobzofuranol **60**, derivado del *trans*-anetol y los *O*-cloroaciloxi derivados **67** y **68**, muestran inhibición significativa (MIC < 250 µg/mL) frente a varias de las cepas estudiadas. Dentro de dichos compuestos, el *O*-cloroaciloxi derivado **67** fue el que mostró mejor perfil bioactivo (MIC ≈ 31,25 µg/mL, contra el *Cryptococcus neoformans* y 62,5 µg/mL para el *Microsporium gypseum*, el *Trichophyton rubrum* y el *Trichophyton mentagrophytes*. Resultados que incentivan nuevos estudios de relación estructura-actividad.

5. BIBLIOGRAFIA

- 5) Wiesner, J.; Ortmann, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. "New Antimalarial Drugs". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 43, 5274-5293.
- 6) a) Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. "Les Chimanines, Nouvelles Quinoleines Substituees en 2, Isolees d'Une Plante Bolivienne Antiparasitaire: Galipea longiflora". *J. Nat. Prod.*, **1993**, 56, 1547-1552. b) Fournet, A.; Barrios, A. A.; Muñoz, V.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. "2-Substituted Quinoline Alkaloids as Potential Antileishmanial Drugs". *J. Antimicrob. Agents Chemother.*, **1993**, 37, 859-863.
- 7) Omura, S. and Nakagawa, A. "Structure of Virantmycin, A Novel Antiviral Antibiotic". *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 2199-2202.
- 8) Morimoto, Y. and Shirahama, H. "Synthetic Studies on Virantmycin. 2. Total Synthesis of Unnatural (+)-Virantmycin and Determination of Its Absolute Stereochemistry". *Tetrahedron* **1996**, 52, 10631-10652.
- 9) Keck, D.; Vanderheiden, S. and Bräse, S. "A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products". *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916-4923.
- 10) Kim, W.-G.; Kim, J.-P. and Yoo, I.-D. "Benzastatins A, B, C and D: New free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643. Part 2. Structure determination". *J. Antibiot.* **1996**, 49, 26-30.
- 11) Smith, A. and Nicolaou, K. C. "The Eneidyne Antibiotics (*Perspective*)". *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2103-2117.

- 12) Wender, P. A.; Zercher, C. K.; Beckham, S. and Haubold, E. "A Photochemically Triggered DNA Cleaving Agent: Synthesis, Mechanistic and DNA Cleavage Studies on a New Analog of the Antitumor Antibiotic Dynemicin". *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5867-5869.
- 13) Davies J.; Wang, H.; Taylor, T.; Warabi, K.; Huang, X. -H. and Andersen, R. J. "Uncialamycin, A New Eneidyne Antibiotic". *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5233-5236.
- 14) Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasteâ, I. and Moulis C. "Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*". *Phytochemistry* **1999**, *51*, 1167-1169.
- 15) Kouznetsov, V. y Palma, A. "Las iminas, sustratos versátiles en la construcción de heterociclos nitrogenados". Ediciones UIS, Bucaramanga, **2000**, 118-119.
- 16) Sangu, K.; Fuchibe, K.; and Akiyama, T. "A Novel Approach to 2-Arylated Quinolines: Electrocyclization of Alkynyl Imines via Vinylidene Complexes". *Org. Lett.* **2004**, *6*, 353-355.
- 17) Kuo, S.; Lee, H.; Juan, J. and Tyng, Y. et. al. "Synthesis and Cytotoxicity of 1,6,7,8-Substituted-2-(4'-Substituted phenyl)-4-quinolones and Related Compounds: Identification as Antimycotic Agents Interacting with Tubulin". *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1146-1156.
- 18) Streckowski, L.; Zegrocka, O.; Windham, C. and Czarny A. "Practical Synthesis of 4-Chloro-2-(2-naphthyl)quinoline, a Precursor to Triple-Helix DNA Intercalators". *Org. Proc. Res. & Develop.* **1997**, *1*, 384-386.
- 19) Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Arban, R.; Bertani, B.; Alvaro, G. *et al.* "Enantiomerically Pure Tetrahydroquinoline Derivatives as in vivo Potent Antagonists of the Glycine Binding Site Associated to the NMDA Receptor". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 3863-3866.

- 20) Jarvest, R.; Berge, J.; Berry, V.; Boyd, H.; Brown, M.; Elder, J.; Forrest, A. Fosberry, A.; Gentry, D.; Hibbs, M.; Jaworsky, D.; O'hanlon, P.; Pope, A.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R.; Slater-Radosti, C. and Worby, A. "Nanomolar Inhibitors of *Staphylococcus aureus* Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens". *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1959-1962.
- 21) Singer, J. M.; Barr, B. M.; Coughenour, L. L. and Walters, M. A. "8-Substituted 3,4-dihydroquinolinones as a novel scaffold for atypical antipsychotic activity". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4560-4563.
- 22) Bailey, D. M.; Mount, E.; Siggins, J.; Carlson, J.; Yarinsky, A. and Slighter, A. "1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol Esters. New Potent Antiamebic Agents" *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 599-601.
- 23) Paris, D.; Cottin, M.; Demonchaux, P. and Jasserand, D. "Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of Pyrrolo[3,2,1-ij]quinoline Derivatives: Potent Histamine and Platelet Activating Factor Antagonism and 5-Lipoxygenase Inhibitory Properties. Potential Therapeutic Application in Asthma" *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 669-685.
- 24) Wallace, O. B.; Lauwers, K. S.; Jones, S. A. and Dodge, J. A. "Tetrahydroquinoline-Based Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs)". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1907-1910.
- 25) Katritzky, A. R.; Stanislaw, R. and Rachwal, B. "Recent Progress in the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines" *Tetrahedron.* **1996**, *52*, 15031-15070.
- 26) Chen, W.; Lin, Z.; Ning, M.; Yang, C.; Yan, X.; Xie, Y. Shen, X. and Wang, M.-W. "Aza analogues of equol: Novel ligands for estrogen receptor β ". *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 5828-5836.

- 27) Vargas-Méndez, L. Y. and Kouznetsov, V. V. "An efficient synthesis of new 1-H-4'-methyl-3',4'-dihydrospiro[piperidine-4,2'(1'H)quinoline] scaffolds". *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2509-2512.
- 28) Perumal, P. and Babu, G. "Convenient Synthesis of Pyrano[3,2-*c*]quinolines and Indeno[2,1-*c*]quinolines by Imino Diels-Alder Reaction". *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3225-3228.
- 29) Jacob, R.; Perin, G.; Botteselle, G., and Lenardão, E. "Clean and atom-economic synthesis of octahydroacridines: application to essential oil of citronella". *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6809-6812.
- 30) a) Fringuelli, F. and Taticchi, A. "The Diels-Alder Reaction Selected Practical Methods", Ed. John Wiley and Sons, West Sussex, **2002**. b) Carruthers, W. "Some modern methods of organic synthesis." Second edition. Cambridge University Press, London, **1978**, 161-230.
- 31) Smit, W; Bochkov, A. and Caple, R. "Organic Synthesis: The Science Behind the Art". New York: Royal Society of Chemistry. **1998**, 178-182.
- 32) Yin, D.; Li, C.; Li, B.; Tao, L. and Yin, D. "High Regioselective Diels-Alder Reaction of Myrcene with Acrolein Catalyzed by Zinc-Containing Ionic Liquids". *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 137-142.
- 33) Houk, K. N. "Generalized Frontier Orbitals of Alkenes and Dienes. Regioselectivity in Diels-Alder Reactions". *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 4092-4094.
- 34) Houk, K. N.; Lin, Y. and Brown, F. K. "Evidence for the Concerted Mechanism of the Diels-Alder Reaction of Butadiene with Ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 554-556.

- 35) March, J. "Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure". New York: John Wiley & Sons. 4^a Ed. **1991**, 839-852.
- 36) Sauer, J. and Sustmann, R. "Mechanistic Aspects of Diels-Alder Reactions: A Critical Survey". *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 779-807.
- 37) Goldstein, E.; Beno, B. and Houk, K. N. "Density Functional Theory Prediction of the Relative Energies and Isotope Effects for the Concerted and Stepwise Mechanisms of the Diels-Alder Reaction of Butadiene and Ethylene". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 6036-6043.
- 38) Karadakov, P. B.; Cooper, D. L. and Gerratt, J. "Modern Valence-Bond Description of Chemical Reaction Mechanisms: Diels-Alder Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3975-3981.
- 39) Kouznetsov, V.; Palma, A.; Ewert, C. and Varlamov, A. "Some Aspects of Reduced Quinoline Chemistry". *J. Heterocycl. Chem.* **1998**, *35*, 761-785.
- 40) a) Kouznetsov, V.V. "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids". *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721-2750. b) Buonora, P.; Olsen, J. -C. and Oh, T. "Recent developments in imino Diels-Alder". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138.
- 41) Boger, D. L. and Weinred, S. M. Hetero-Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis. San Diego: Academic press. **1987**. Capitulo 2 y capitulo 9.
- 42) Cheng, Y; Ho, E.; Mariano, P. and Ammon, H. "Mechanistic Aspects of the Boron Trifluoride Catalyzed, Intermolecular Diels-Alder Cycloaddition of an unactivated 2-Aza 1,3-Diene with Electron-Donating-Substituted Dienophiles". *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5678-5686.

- 43) Crousse, B.; Begué, J. and Bonnet-Delton, D. "Synthesis of 2-CF₃-tetrahydroquinoline and quinoline derivatives from CF₃-N-Aryl-alimine". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5009-5013.
- 44) Kametani, T. and Kasai, H. "Recent advances on the synthesis of quinoline skeleton by [4+2]cycloaddition reaction and its application to the natural products synthesis. Studies in Natural Products Chemistry". Vol. 3, *Stereoselective Synthesis (part B)*. **1989**, 385-399.
- 45) Lucchini, V.; Prato, M.; Quintily, U. and Scorrano, G. "The reaction of Anils with Conjugated Dienes". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 48-50.
- 46) Muhuhi, J. and Spaller, M. R. "Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels-Alder Cyclization". *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5515-5526.
- 47) Kobayashi, S.; Ishitani, H. and Nagayama, S. Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives. *Synthesis*. **1995**. p 1195-1202.
- 48) Alves, J. M.; Azoia, N. G. and Fortes, G. "Regio- and stereo-selective aza-Diels-Alder reaction of ethyl glyoxylate 4-methoxyphenylimine with 1,3-dienes in the presence of BF₃·Et₂O. Evidence for a non-concerted mechanism". *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 727-734.
- 49) Mahesh, M.; Venkateshwar, R. Ch.; Srinivasa, R. K.; Raju, P. V. K. and Narayana, R. V. V. "Imino Diels-Alder Reactions: Efficient Synthesis of pyrano and furoquinolines Catalyzed by ZrCl₄". *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 4089-4104.
- 50) Nagarajan, R. and Perumal, P. T. "Imino Diels-Alder Reactions Catalyzed by Oxalic Acid Dihydrate. Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives". *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1733-1736.

- 51) Nagarajan, R.; Chitra, S and Perumal, P. "Triphenyl phosphonium perchlorate-an efficient catalyst for the imino Diels-Alder reaction of imines with electron rich dienophiles. Synthesis of pyranoquinoline, furoquinoline and phenanthrydine derivatives". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3419-3423.
- 52) Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M. and Sun, J. "Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction. One-Pot Synthesis of Pyrano[3,2-*c*]- and Furo[3,2-*c*]quinolinas". *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6462-6467.
- 53) Ravindranath, N.; Ramesh, C.; Ravinder, M., and Das, B. A. "Facile and Convenient Three-Component Coupling Protocol for the Synthesis of Pyrano and Furanoquinolines". *Chem. Lett.* **2003**, *32*, 222-223.
- 54) Nagarajan, R.; Magesh, C., and Perumal P. "Inter- and Intramolecular Imino Diels-Alder Reactions Catalized by Sulfamic Acid: A Mild and Efficient Catalyst for a One-Pot Synthesis of Tetrahydroquinoline". *Synthesis* **2004**, 69-74.
- 55) Semwal, A. and Nayak, S. K. "Copper(II) Bromide-Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction: Synthesis of Pyrano[3,2-*c*]- and Furo[3,2-*c*]tetrahydroquinolines". *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 227-236.
- 56) Yadav, J.; Reddy, B.; Sadasiv, K. and Reddy, P. "Montmorillonite clay-catalyzed [4+2] cycloaddition reactions: a facile synthesis of pyrano- and furanoquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3853-3856.
- 57) Yadav, J.; Reddy, B.; Gayathri, K. and Prasad, A. "Scandium Triflate Immobilized in Ionic Liquid: A Novel and Recyclable Catalytic System for Hetero- Diels-Alder Reaction". *Synthesis* **2002**, 2537-2541.

- 58) Chen, L. and Li, C. -J. "Domino reaction of anilines with 3,4-dihydro-2H-pyran catalyzed by cation-exchange resin in water: an efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives." *Green Chem.* **2003**, *5*, 627-629.
- 59) Chen, L.; Li, Z. and Li, C.-J. "Indium-Mediated Domino Reaction of Nitroarenes with 2,3-Dihydrofuran in Water: an Efficient Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Derivatives". *Synlett* **2003**, 732-734.
- 60) Kamal, A.; Prasad, B. R. and Khan, N. A. "TMSCl-NaI-mediated reaction of aryl azides with cyclic enol ethers: An efficient one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline". *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, *274*, 133-136.
- 61) Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L. and Liu, Z. -Li. "Photochemically catalyzed Diels-Alder reaction of arylimines with N-vinylpyrrolidinone and N-vinylcarbazole by 2,4,6-triphenylpyrylium salt: synthesis of 4-heterocycle-substituted tetrahydroquinoline derivatives". *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1325-1333.
- 62) Zhou, Y.; Jia, X.; Jin, X.; Li, R.; Liu, Z.; Liu, Z. and Wu, L. "Nitrosonium (NO⁺) initiated and cation radical-mediated imino Diels-Alder reaction". *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8937-8939.
- 63) Han, B.; Jia, X. -D.; Jin, X. -L.; Zhou, Y. L.; Yang, L.; Liu, Z. -L. and Yu, W. "A CAN-initiated aza-Diels-Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3545-3547.
- 64) Kouznetsov, V. V.; Romero Bohórquez, A. R.; Astudillo Saavedra, L. and Fierro Medina, R. "An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction". *Mol. Diver.* **2006**, *10*, 29-37.

- 65) Savitha, G. and Perumal, P. T. "An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels–Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines". *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3589-3593.
- 66) Fadel, F.; Lafquih, S.; Soufiaoui, M. and Mazzah, A. "Synthèse de nouveaux dérivés tétrahydroquinoléines et quinoléines via la réaction d'aza-Diels–Alder suivie d'aromatisation". *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5905-5908.
- 67) Algunas revisiones recientes: (a) Beckman, E. J. "Supercritical and near-critical CO₂ in green chemical synthesis and processing". *J. Supercrit. Fluids* **2004**, *28*, 121-191; (b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. "Chemical and biochemical transformations in ionic liquids". *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015-1060.
- 68) (a) "Chemical Synthesis Using Supercritical Fluids". Eds. Jessop, P., Leitner, W., Wiley-VCH: Weinheim, Germany, New York, **1999**. (b) Leitner, W. "Supercritical carbon dioxide as a green reaction medium for catalysis". *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 746-756.
- 69) Andrade, C. K. Z.; Alves, L. M. "Environmentally Benign Solvents in Organic Synthesis: Current Topics". *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 195-218.
- 70) Chen, J.; Spear, S. K.; Huddleston, J. G.; Rogers, R. D. "Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media". *Green Chem.* **2005**, *7*, 64-82.
- 71) Algunos ejemplos recientes del uso del PEG en síntesis orgánica: (a) Li, J.-H.; Liu, W.-J.; Xie, Y.-X. "Recyclable and Reusable Pd(OAc)₂/DABCO/PEG-400 System for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5409- 5412.; (b) Chandrasekhar, S.; Shyamsunder, T.; Chandrashekar, G.; Narsihmulu, C. "Hydrogenation and Hydrogenolysis with Pd/C in Poly(Ethylene Glycol) (PEG): A Practical and Recyclable Medium". *Synlett* **2004**, 522-524; (c) Zhang, Z.-H.; Yin, L.; Wang, Y.-M.; Liu, J.-Y.; Li, Y. "Indium tribromide in poly(ethylene glycol)(PEG): a novel and efficient recycle system for

chemoselective deprotection of 1,1-diacetates”. *Green Chem.* **2004**, *6*, 563-565.; (d) Smith, C. B.; Raston, C. L.; Sobolev, A. N. “Poly(ethyleneglycol) (PEG): a versatile reaction medium in gaining access to 4’-(pyridyl)-terpyridines”. *Green Chem.* **2005**, *7*, 650-654; (e) Van den Ancker, T. R. G.; Cave, W. V.; Raston, C. L. “Benign approaches for the synthesis of bis-imine Schiff bases”. *Green Chem.* **2006**, *8*, 50-53.; (f) Jain, S. L.; Singhal, S.; Sain, B. “PEG-assisted solvent and catalyst free synthesis of 3,4-dihydropyrimidinones under mild reaction conditions”. *Green Chem.* **2007**, *9*, 740-741.

72) Dumont, E. and Chaquin, P. “Diels-Alder reaction: A theoretical comprehensive study of substituent effects using the ‘H* method’”. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM.* **2006**, *758*, 161–167.

73) P. T. Anastas; J. C. Warner. *Green Chemistry Theory and Practice*, Oxford University Press, **2000**.

74) Rodrigues, V.; Rosa, P.; Marques, M.; Petenate, A. y Meireles, M. A. “Supercritical extraction of essential oil from aniseed (*Pimpinella anisum* L.) using CO₂: solubility, kinetics and composition data” *J. Agric. Food Chem.* **2003**, *51*, 1518-1523.

75) Tuan, D.-Q.; Ilangantileke, S.G. “Liquid CO₂ extraction of essential oil from Star anise fruits (*Illicium verum* H.)”. *J. Food Engineering.* **1997**, *31*, 47-57.

76) (a) Simandi, B.; Deak, A.; Ronyai, E.; Yanxiang, G.; Veress, T.; Lemberkovics, E.; Then, M.; Sass-Kiss, A.; Vámos-Falusi, Z. “Supercritical carbon dioxide extraction and fractionation of fennel oil”. *J. Agric. Food Chem.* **1999**, *47*, 1635-1640. (b) Damjanovic, B.; Lepojevic, Z.; Zivkovic, V. and Tolic, A. “Extraction of fennel (*Foeniculum vulgare* Mill.) seeds with supercritical CO₂: Comparison with hydrodistillation”. *Food Chem.* **2005**, *92*, 143-149.

77) a) Stocks, P.A. Raynes, K.J.; Bray, P.G.; Park, B.K.; O’neill, P.M. and Ward, S.A. “Novel Short Chain Chloroquine Analogues Retain Activity against Chloroquine Resistant K1 *Plasmodium falciparum*”. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4975-4983. b) Urbina, J. A.; Docampo, R. “Specific chemotherapy of Chagas disease: controversies and advances”. *Trends Parasitol.* **2003**, *19*, 495-501. c) Manfredi, R.; di Bari, M. A.; Calza, L and Chiodo, F. “American cutaneous leishmaniasis as a rare imported disease in Europe: A case report favourably treated with antimonial derivatives”. *Eur. J. Epidemiol.* **2001**, *17*, 793-795.

78) Burri, C.; Brun, R. “Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis”. *Parasitol. Res.* **2003**, *90*, 49-52.

79) Perez-Victoria, F. J.; Castanys, S.; Gamarro, F. “Resistance to miltefosine in *Leishmania donovani* involves a defective inward translocation of the drug”. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, *47*, 2397-2403.

80) Molinspiration Property Calculator-easy interactive calculation of molecular properties, generation of QSAR tables. www.molinspiración.com/products.html (revisado 28 de marzo de 2010).

81) (a) Carling, R. W; Leeson, P. D.; Moseley, A. M.; Baker, R.; Forster, A. C.; Grimwood, S; Kemp, J. A.; Marshall, G. R. “2-Carboxytetrahydroquinolines. Conformational and Stereochemical Requirements for Antagonism of the Glycine Site on the NMDA Receptor”. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 1942-1953. (b) Cai, S. X.; Zhou, Z-L.; Huang, J-C.; Whittermore, E. R.; Egbuwoku, Z. O.; Lü, Y.; Hawkinson, J. E.; Woodward, R. M.; Keana, J. F. W. “Synthesis and Structure-Activity Relationships of 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline-2,3,4-trione 3-Oximes: Novel and Highly Potent Antagonists for NMDA Receptor Glycine Site”. *J. Med. Chem.* **1996**, *39*, 3248-3255.

82) (a) Bendale, P.; Olepu, S.; Kumar, S. P.; Buldule, V.; Rivas, K.; Nallan, L.; Smart, B.; Yokoyama, K.; Ankala, S.; Rao, P. P.; Floyd, D.; Lombardo, L.; Williams, D. K.; Buckner,

F. S.; Chakrabarti, D.; Verlinde, C. M. J.; Van Voorhis, W. C. and Gelb, M. H. "Second Generation Tetrahydroquinoline-Based Protein Farnesyltransferase Inhibitors as Antimalarials". *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4585-4605. (b) Jacquemond-Collet, I.; Benoit-Vical, F.; Valentin, A.; Stanislas, E.; Mallie, M.; Fouraste, I. "Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and other Tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis*". *Planta Med.* **2002**, *68*, 68-69.

83) (a) Nishiyama, T. T.; Hashiguchi, Y. Y.; Sakata, S. T.; Sakaguchi, T. T. "Antioxidant activity of the fused heterocyclic compounds, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, and related compounds-effect of ortho-substituents". *Polymer Degradation and Stability* **2003**, *79*, 225-230.

84) (a) Calhoun, W.; Carlson, R. P.; Crossley, R.; Datko, L. J.; Dietrich, S.; Heatherington, K.; Marshall, L. A.; Meade, P. J.; Opalko, A. and Shepherd, R. G. "Synthesis and Antiinflammatory Activity of Certain 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines and Related Compounds". *J. Med. Chem.* **1995**, *38*, 1473-1481.

85) (a) Gelderblom, H.; Sparreboom, A. "Topoisomerase inhibitors". In *Drugs Affecting of Tumours*. Pinedo, H. M., Smorenburg, C. H. Ed.; Birkhauser-Vergal: witzerland. **2006**, 83-100.

86) Para ejemplos de indenoquinolinas ver: (a) Deady, L. W.; Desneves, J.; Kaye, A. J.; Thompson, M.; Finlay, G. J.; Baguley, B. C. and Denny, W. A. "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. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 2801-2809. (b) Kulagowski, J.; Mitchell, G.; Moody, C. J. and Rees, C. W. "Preparation and rearrangement of 6*a*-methyl-6*aH*-benzo[*a*]carbazole and 11*b*-methyl-11*bH*-benzo[*c*]carbazole". *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1985**, 650-651. (c) Jones, T.; Tegley, C. M.; Lin, Z.; James, E. and Sarah, W. "Steroid receptor modulator compounds and methods". Ligand Pharmaceuticals Incorporated". United States. Patent. US5693646. **1997**. (d) Schmittel, M.; Strittmatter, M.;

Vollmann, K. and Kiau, S. "Intramolecular formal Diels-Alder reaction in enyne allenes. A new synthetic route to benzofluorenes and indeno[1,2-g]quinolines". *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 999-1002.

87) (a) Pommier, Y. "Topoisomerase I inhibitors: camptothecins and beyond". *Nat. Rev. Cancer.* **2006**, *6*, 789-802. (b) Priel, E.; Showalter, S. D.; Roberts, M.; Oroszlan, S. and Blair, D. G. "The topoisomerase I inhibitor, camptothecin, inhibits equine infectious anemia virus replication in chronically infected CF2Th cells". *J. Virol.* **1991**, *65*, 4137-4141. (c) Herben, V. M. M.; ten Bokkel H.; W. W.; Schellens, J. H. M. and Beijnen, J. H. "Clinical pharmacokinetics of camptothecin topoisomerase I inhibitors". *Pharm. World Sci.* **1998**, *20*, 161-172.

88) (a) Li, Q-Y.; Zu, Y-G.; Shi, R-Z and Yao, L-P. "Review Camptothecin: Current Perspectives". *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 2021-2039. (b) Martínez, R. and Chacón-García, L. "The Search of DNA-Intercalators as Antitumoral Drugs: what it Worked and what did not Work". *Curr. Med. Chem.* **2005**, *12*, 127-151. (c) Liew, S. T. and Yang, L. X. "Design, Synthesis and Development of Novel Camptothecin Drugs". *Curr. Pharm. Des.* **2008**, *14*, 1078-1097. (d) Yount, G.; Yang, Y.; Wong, B.; Wang, H. J. and Yang, L. X.; "A Novel Camptothecin Analog with Enhanced Antitumor Activity". *Anticancer Res.* **2007**, *27*, 3173-3178.

89) (a) Denny, W. A. and Baguley, B. C. "Dual topoisomerase I/II inhibitors in cancer therapy". *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 339-353. (b) Minderman, H.; Wrzosek, C.; Cao, S-S.; Utsugi, T.; Kobunai, T.; Yamada, Y. and Rustum, Y. M. "Mechanism of action of the dual topoisomerase-I and -II inhibitor TAS-103 and activity against (multi)drug resistant cells". *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *45*, 78-84.

90) (a) Twelves, C. J.; Gardner, C.; Flavin, A.; Sludden, J.; Dennis, I.; de Bono, J.; Beale, P.; Vasey, P.; Hutchison, C.; Macham, M. A.; Rodríguez, A.; Judson, I. and Bleehen, N. M. "Phase I and pharmacokinetic study of DACA (XR5000): a novel inhibitor of topoisomerase

I and II. CRC Phase I/II Committee". *Br. J. Cancer* **1999**, *80*, 1786-1791. (b) Shimizu, K.; Takada, M.; Asai, T.; Kuromi, K.; Baba, K. and Oku, N. "Cancer Chemotherapy by Liposomal 6-[[2-(Dimethylamino)ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-one Dihydrochloride (TAS-103), a Novel Anti-cancer Agent". *Biol. Pharm. Bull.* **2002**, *25*, 1385-1387. (c) Fortune, J. M.; Velea, L.; Graves, D. E.; Utsugi, T.; Yamada, Y. and Osheroff. "DNA Topoisomerases as Targets for the Anticancer Drug TAS-103: DNA Interactions and Topoisomerase Catalytic Inhibition". *Biochemistry* **1999**, *38*, 15580-15586.

91) (a) Ewesuedo, R. B.; Iyer, L.; Das, S.; Koenig, A.; Mani, S.; Vogelzang, N. J.; Schilsky, R. L.; Brenckman, W. and Ratain, M. J. "Phase I Clinical and Pharmacogenetic Study of Weekly TAS-103 in Patients With Advanced Cancer". *J. Clin. Oncology* **2001**, *19*, 2084-2090. (b) Ishida, K. and Asao, T. "Self-association and unique DNA binding properties of the anti-cancer agent TAS-103, a dual inhibitor of topoisomerases I and II". *Biochim. Biophysics Acta* **2002**, *1587*, 155-163. (c) Osman, S.; Luthra, S. K.; Brady, F.; Hume, S. P.; Brown, G.; Harte, R. J. A.; Matthews, J. C.; Denny, W. A.; Baguley, B. C.; Jones, T. and Price, P. M. "Studies on the Metabolism of the Novel Antitumor Agent [N-methyl-¹¹C]N-[2-(dimethylamino)ethyl]acridine-4-carboxamide in Rats and Humans prior to Phase I Clinical Trials". *Cancer Res.* **1997**, *57*, 2172-2180. (d) Dittrich, C.; Dieras, V.; Kerbrat, P.; Punt, C.; Sorio, R.; Copanigro, F.; Paoletti, X.; Balincourt, C.; Lacombe, D. and Fumoleau, P. "Phase II study of XR5000 (DACA), an inhibitor of topoisomerase I and II, administered as a 120-h infusion in patients with advanced ovarian cancer". *Invest. New Drugs* **2003**, *21*, 347-352.

92) (a) 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". *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1809-1812.; (b) Cappelli, A.; Anzini, M.; Vomero, S.; Canullo, L.; Mennuni, L.; Makovec, F.; Doucet, E.; Hamon, M.; Menziani, M. C.; De Benedetti, P. G.; Bruni, G.; Romeo, M. R.; Giorgi, G. and Donati, A. "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". *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1556-1575.

93) Ugi, I. "Recent progress in the chemistry of multicomponent reactions". *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 187-191.

94) Afsah, E. M.; Etman, H.; Hamama, W. and Sayed, A. "A Study on the Reaction of 1,3-indandione with Schiff Bases: synthesis of new 1,3-indandiones with expected psychopharmacological and anticoagulant activity". *Boll. Chim. farm.* **1998**, *137*, 244-248.

95) (a) Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P. and Zhu, J. "Chiral Brønsted Acid-Catalyzed Enantioselective Three-Component Povarov Reaction". *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598-4599. (b) Sridharan, V.; Perumal, P. T.; Avendaño, P. C. and Menéndez, J. C. "The first aza Diels-Alder reaction involving an α,β -unsaturated hydrazone as the dienophile: stereoselective synthesis of C-4 functionalized 1,2,3,4-tetrahydroquinolines containing a quaternary stereocenter". *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1351-1353. (b) Akiyama, T.; Morita, H. and Fuchibe, K. "A chiral BINOL-derived phosphoric acid diester catalyzed an inverse electron-demand aza Diels-Alder reaction of aldimine with enol ethers to give tetrahydroquinoline derivatives with excellent enantioselectivity". *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070-13071. (c) Legros, J.; Crousse, B.; Qurévitch, M. and Bonnet-Delpon, D. "Facile Synthesis of Tetrahydroquinolines and Julolidines through Multicomponent Reaction". *Synlett* **2006**, 1899-1902.

96) Para ver recientes revisiones para la reacción imino Diels-Alder: (a) Referencia 36 (Kouznetsov, V.V. "Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids". *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2721- 2750. (b) Olsen, J.-C. and Oh, T. "Recent Advances in Imino Diels-Alder Reactions". *Tetrahedron* **2001**, *57*, 6099-6138). (c) Glushkov, V. A. and Tolstikov, A. G. "Synthesis of substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinones by the Povarov reaction. New potentials of the classical reaction". *Russ. Chem. Rev.* **2008**, *77*, 137-159.

- 97) (a) Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini V. and Valle, G. "Diastereofacial selectivity in the cycloaddition of chiral glyoxylate imines to cyclopentadiene and indene: synthesis of optically active tetrahydroquinolines". *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1989**, 2245-2250. (b) Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M. and Lucchini, V. "Synthesis and cycloaddition reactions of ethyl glyoxylate imines. Synthesis of substituted furo[3,2-*c*]quinolines and 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolines". *J. Heterocyclic. Chem.* **1988**, 25, 1831-1835.
- 98) Subba Reddy, B. V.; Srinivas, R.; Yadav; J. S. and Ramalingam, T. "Bismuth (III) chloride catalyzed aza-Diels-Alder reaction". *Synt. Commun.* **2001**, 31, 1075-1080.
- 99) Babu, G. and Perumal, P. T. "Convenient synthesis of pyrano[3,2-*c*]quinolines and indeno[2,1-*c*]quinolines by imino Diels-Alder reactions". *Tetrahedron Lett.* **1998** 39, 3225-3228.
- 100) Kobayashi, S.; Ishitani, H. and Nagayama, S. "Lanthanide Triflate Catalyzed Imino Diels-Alder Reaction; Convenient Syntheses of Pyridine and Quinoline Derivatives". *Synthesis* **1995**, 1195-1202.
- 101) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivas, R.; Madhuri, C. and Ramalingam, T. "Lithium perchlorate/diethylether catalyzed aza-Diels-Alder reaction: an expeditious synthesis of pyrano, indenoquinolines and phenanthridines". *Synlett* **2001**, 240-242.
- 102) Kobayashi, S. and Nagayama, S. "A New Methodology for Combinatorial Synthesis. Preparation of Diverse Quinoline Derivatives Using a Novel Polymer-Supported Scandium Catalyst". *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8977-8978.
- 103) (a) Kiselyov, A.; Smith, L. and Armstrong, R. "Solid support synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines *via* three-component condensation catalyzed by Yb(OTf)₃". *Tetrahedron* **1998**, 54, 5089-5096. (b) Kiselyov, A.; Smith, L.; Virgilio, A. and

Armstrong, R. "Immobilized aldehydes and olefins in the solid support synthesis of tetrahydroquinolines *via* a three component condensation". *Tetrahedron* **1998**, *54*, 7987-7996.

104) Kouznetsov, V.V.; Ochoa Puentes, C.; Zachinno, S.A.; Gupta, M.; Romero Bohórquez A. R.; Sortino, M.; Vásquez, Y.; Bahsas, A. and Amaro-Luis, J. "A straightforward synthetic approach to antitumoral pyridinyl substituted 7H-indeno[2,1-*c*]quinoline derivatives *via* three-component imino Diels-Alder reaction". *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 300-304.

105) a) Seltzer V. "Cancer in women: prevention and early detection". *J. Womens Health Gen Based Med.* **2000**, *9*, 483-488.

106) a) Torres, D.; Umaña. A. and Robledo R., T "Estudio de factores genéticos para cáncer de mama en Colombia". *Univ. Med.* **2009**, *50*, 297-301. b) Engel, L.W.; Young, N.A.; Tralka, T. S.; Lippman, M. E.; O'Brien, S.J.; Joyce, M. J. "Establishment and characterization of three new continuous cell lines derived from human breast carcinomas". *Cancer Res.* **1978**, *38*, 3352-3364.

107) Grieco, P. A. and Bahsas, Ali. "Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: Synthesis of novel tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5855-5858.

108) Posson, H.; Hurvois, J-P. and Moinet, C. "Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[*c*]Quinoline Derivatives". *Synlett* **2000**, 209-212.

109) Mellor, J. M.; Merriman, G. D. and Mitchell, P. L. "Reaction of *ortho*-Phenylenediamines with Electron Rich Alkenes and Formaldehyde". *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12383-12392.

- 110) Katritzky, A; Rachwal, B. and Rachwal, S. "Reactions of N-alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino) tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3993-4001.
- 111) Katritzky, A.; Rachwal, B. and Rachwal, S. "Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazole to Enamines, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 812-813.
- 112) Katritzky, A.; Rachwal, B. and Rachwal, S. "A Versatile Method for the preparation of Substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines". *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7631-7640.
- 113) Talukdar, S.; Chen, C-T. and Fang, J-M. "A Stereoselective Route to Polysubstituted Tetrahydroquinolines by Benzotriazole-Promoted Condensation of Aliphatic Aldehydes and Aromatic Amines". *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3148-3153.
- 114) Beifuss, U.; Herde, A. and Ledderhose, S. "Highly diastereoselective synthesis of octahydroacridines by domino imine condensation-intramolecular polar $[4\pi^++2\pi]$ -cycloaddition of anilines and ω -unsaturated aldehydes". *Chem. Commun.* **1996**, 1213-1214.
- 115) Gonzalez-Zamora, E.; Fayol, A.; Bois-Choussy, M.; Chiaroni, A. and Zhu, J. "Three component synthesis of oxa-bridged tetracyclic tetrahydroquinoline". *Chem. Commun.* **2001**, 1684-1685.
- 116) Chen, R. and Qian, C. "One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ in aqueous solution". *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 2543-2548.
- 117) Beifuss, U. and Ledderhose, S. "Intermolecular Polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions of Cationic 2-Azabutadienes from Thiomethylamines: A New and Efficient Method for the Regio- and Diastereo-selective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 2137-2138.

- 118) Beifuss, U.; Kunz, O.; Ledderhose, S.; Taraschewski, M. and Tonko, C. "Cationic 2-Azabutadienes from α -Arylamino-sulfonates and α -Arylamino-nitriles: Intermolecular Polar $[4\pi^++2\pi]$ Cycloadditions for the Regio- and Diastereo-selective Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *Synlett* **1996**, 34-36.
- 119) Yang, X.; Xi, C. and Jiang, Y. "CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines and Vinyl Ethers in the Presence of *t*-butylhydroperoxide". *Molecules* **2006**, *11*, 978-987.
- 120) Dehnhardt, C. M.; Espinal, Y. and Venkatesan A. M. "Practical One-Pot Procedure for the Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines by the Imino-Diels-Alder Reaction". *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 796-802.
- 121) a) Kim, Y.; Shin, E-K.; Beak, P. and Park, Y-S. "Asymmetric Syntheses of 3,4-Substituted Tetrahydroquinoline Derivatives by (-)-Sparteine-Mediated Dynamic Thermodynamic Resolution of 2-(α -Lithiobenzyl)-*N*-pivaloylaniline". *Synthesis* **2006**, 3805-3808. b) Gogte, V. N.; Mukhedkar, V. A.; Nanaky, H. M-El.; Salama, M. A. and Tilak, B. D. *Ind. J. Chem.* **1974**, *12*, 1234. c) Gogte, V. N.; Salama, M. A. and Tilak, B. D. "Synthesis of nitrogen heterocyclics-VI: Stereochemistry of hydride transfer in acid-catalyzed disproportionation of 3,4-disubstituted 1,2-dihydroquinolines". *Tetrahedron* **1970**, *26*, 173-181. d) Tilak, B. D.; Ravindranathan, T. and Subbaswami, K. N. *Ind. J. Chem.* **1968**, *6*, 422. e) Beifuss, U.; Lederhosen, S. and Onrush, V. "Generation of cationic 2-azabutadienes from *N,S*-acetyls and their use for the region- and diastereoselective synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by intermolecular $[4\pi^++2\pi]$ cycloadditions". *ARKIVOC* **2005**, *5*, 147-173. f) Katritzky, A. B.; Nichols, D. A.; Qi, M. and Yang, B. "Lewis Acid Assisted Reactions of *N*-(α -Aminoalkyl)benzotriazoles and Unactivated Alkenes for the Facile Synthesis of 4-, 2,4-, and 3,4-Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines". *J. Heterocyclic Chem.* **1997**, *34*, 1259-1262.

- 122) a) Kouznetsov, V. V.; Merchan A., D. and Romero B., A. R. "PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole". *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3097-3100. b) Kouznetsov, V. V.; Romero B., A. R.; Stashenko, E. E. "Three-component imino Diels–Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8855-8860. c) Kouznetsov, V. V.; Bello, J. S.; Amado-Torres, D. F. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5855.
- 123) Bial-Aristegui. "El reino de los hongos". *Rev Iberoam Micol.* **2002**, 1-4.
- 124) http://www.saludalia.com/starmedia/temas_de_salud/doc/infecciosas/doc/hongos.htm revisado el 15 de mayo de **2010**.
- 125) Zacchino, S.; Rodríguez, G.; Orellana, G.; Enriz, R. and González, M. "In Vitro Evaluation of Antifungal Properties of 8.O.4'-Neolignans". *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 659-662.
- 126) Taiz, L. and Zeiger, E. "Secondary Metabolites and Plant Defense". En: *Plant Physiology, Tercera Edición*. Sinauer Associates, Inc. **2002**. Capítulo 13.
- 127) Knaggs, A. R. "The biosynthesis of shikimate metabolites". *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 119-136.
- 128) Moss, G.P. "Nomenclature of lignans and neolignans (IUPAC Recomm. 2000)". *Pure Appl. Chem.* **2000**, *8*, 1493-1523.
- 129) Donnelly, B. J.; Donnelly, D. M. X.; O'Sullivan, A. M. and Prendergast, J. P. "Dalbergia species-VII The isolation and structure of melanoxin a new dihydrobenzofuran from *Dalbergia melanoxylon* guill. and perr. (Leguminosae)". *Tetrahedron* **1969**, *25*, 4409-4414.

- 130) Tsai, I. -L.; Hsieh, C. -F. and Duh, C. -Y. "Additional Citotoxic Neolignans from *Persea Obovatifolia*". *Phytochemistry* **1998**, *48*, 1371-1375.
- 126) Kuo, Y.-H. and Wu, C.-H. "Synthesis of 5-(3-Hydroxypropyl)-7-methoxy-2-(3'-methoxy-4'-hydroxyphenyl)-3-benzo[*b*]furancarbaldehyde, a Novel Adenosine A₁ Receptor Ligand from the Root of *Salvia miltiorrhiza*". *J. Nat. Prod.* **1996**, *59*, 625-628.
- 131) Lopes, L. M. X. and Nascimento, I. R. "2,3-Dihydrobenzofuran neolignans from *Aristolochia pubescens*". *Phytochemistry* **1999**, *52*, 345-350.
- 132) Benavides, P. J. C.; Sartorelli, P. and Kato, M. J. "Phenylpropanoids and neolignans from *Piper regnellii*". *Phytochemistry* **1999**, *52*, 339-343.
- 133) Melo, F. N. ; Navarro, V. R.; Da silva, M. S.; Da-cunha, E. V. L.; Barbosa-Filho, J. M. and Braz-Filho, R. "Bowdenol, a new 2,3-dihydrobenzofuran constituent from *Bowdichia Virgilioides*". *Nat. Prod. Lett.* **2001**, *15*, 261-266.
- 134) Chen, C. -H.; Shaw, C. -Y.; Chen, C. -C. and Tsai, Y. -C. "2,3,4-Trimethyl-5,7-dihydroxy-2,3-benzofuran, a Novel Antioxidant, from *Penicillium citrinum* F5". *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 740-741.
- 135) Yoshikawa, K.; Eiko, K.; Mimura, N.; Kondo, Z. and Arihara, S. "Hovetrichosides C-G, Five New Glycosides of Two Auronols, Two Neolignans, and a Phenylpropanoid from the Bark of *Hovenia trichocarea*". *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 786-790.
- 136) Braca, A.; De Tommasi, N.; Morelli, I. and Pizza, C. "New Metabolites from *Onopordum illyricum*". *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1371-1375.
- 137) Seca, A. M. L.; Silva, A. M. S.; Silvestre, A. J. D.; Cavaleiro, J. A. S.; Domingues, F. M. J. and Pascoal-Neto, C. "Phenolic constituents from the core of Kenaf (*Hibiscus cannabinus*)". *Phytochemistry* **2001**, *56*, 759-767.

- 138) Baker, R.; Cooke, N.; Humphrey, G.; Wright, S. and Hirshfield, J. "Stereoselective Synthesis of the Dihydrobenzo[*b*]furan Segments of the Ephedradine Alkaloids". *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1987**, 1102-1104.
- 139) Tamada, M.; Endo, K.; Hikino, H. and Kabuto, C. "Structure of ephedradine A, a hypotensive principle of Ephedra roots". *Tetrahedron Lett.* **1979**, 873-876.
- 140) Kurosawa, W.; Kobayashi, H.; Kan, T. and Fukuyama, T. "Total Síntesis of (-)-ephedradine A: an efficient construction of optically active dihydrobenzofuran-ring via C-H insertion reaction". *Tetrahedron* **2004**, *60*, 9615-9628.
- 141) a) Dewick, P. M. "Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach". Second edition. John Wiley & Sons, Ltd. **2002**, 132-141. b) Gang, D. R.; Costa, M. A.; Fujita, M.; Dinkova-Kostova, A. T.; Wang, H. -B.; Burlat, V.; Martin, W.; Sarkanen, S.; Davin, L. B. and Lewis, N. G. "Regiochemical control of monolignol radical coupling: a new paradigm for lignin and lignan biosynthesis" *Chemistry & Biology* **1999**, *6*, 143-151.
- 142) a) Shiba, T.; Xiao, L., Miyakoshi, T. and Chen, C.-L. "Oxidation of isoeugenol and coniferyl alcohol catalyzed by laccases isolated from *Rhus Vernicifera* Stokes and *Pycnoporus coccineus*". *J. Mol. Cat. B: Enzym.* **2000**, *10*, 605-615. b) Ralph, J.; Garcia-Conesa, M. T. and Williamson, G. "Simple Preparation of 8-5-Coupled Diferulate". *J. Agric. Food Chem.* **1998**, *46*, 2531-2532.
- 143) Pieters, L.; Van-Dyck, S.; Gao, M. Bai, R.; Hamel, E.; Vlietinck, A. and Guy Lemie`re. "Synthesis and Biological Evaluation of Dihydrobenzofuran Lignans and Related Compounds as Potential Antitumor Agents that Inhibit Tubulin Polymerization". *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 5475-5481.

- 144) Syrjänen, K. and Brunow, G. "Oxidative cross coupling of *p*-hydroxycinnamic alcohols with dimeric arylglycerol β -aryl ether lignin model compounds. The effect of oxidation potentials". *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* **1998**, 3425–3429.
- 145) Juhász, L.; Kürti, L. and Antus, S. "Simple Synthesis of Benzofuranoid Neolignans from *Myristica fragrans*". *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 866-870.
- 146) Wang, E.-C.; Wein, Y.-S. and Kuo, Y.-H. "A concise and efficient synthesis of salvinal from isoeugenol via a phenoxenium ion intermediate". *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9195-9197.
- 147) Wang, S.; Gates, B.D. and Swenton, J.S. "A convergent Route to Dydhydrobenzofuran Neolignans via a Formal 1,3-Cycloaddition to Oxidized Phenols". *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1979-1981.
- 148) Chiba, K.; Fukuda, M.; Kim, S.; Kitano, Y. and Tada, M. "Dihydrobenzofuran Synthesis by an Anodic [3+2] Cycloaddition of Phenols and Unactivated Alkenes". *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7654-7656.
- 149) Snider, B.; Han, L. and Xie, C. "Synthesis of 2,3-Dihydrobenzofurans by Mn(OAc)₃-Based Oxidative Cycloaddition of 2-Cyclohexenones with Alkenes. Synthesis of (\pm)-Conocarpan". *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6978-6984.
- 150) Ponpipom, M. M.; Yue, B. Z.; Bugianesi, R. L. Brooker, D. R.; Chang, M. N. and Shen, T. Y. "Total synthesis of kadsurenone and its analogs". *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 309-312.
- 151) Detterbeck, R. and Hesse, M. "An Improved and Versatile Method for the Rapid Synthesis of Aryldihydrobenzofuran Systems by a Boron Tribromide-Mediated Cyclization Reaction". *Helv. Chim. Acta.* **2003**, *86*, 247-531.

- 152) Park, N. -S.; Jung, Y, -S.; Park, C. -H.; Seong, C. -M. and Lim, H. -J. "Synthesis of Novel 2-Aryl-2-methyl-2,3-dihydrobenzofurans". *Bull. Korean Chem. Soc.* **2001**, *22*, 139-140.
- 153) Kao, C. -L. and Chern, J. -W. "A Novel Strategy for the Synthesis of Benzofuran Skeleton Neolignans: Application to Ailanthoidol, XH-14, and Obovaten". *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6772-6787.
- 154) Kuethe, J. T.; Wong, A.; Journet, M. and Davies, I. W. "A Rapid Synthesis of 2-Aryl-5-substituted-2,3-dihydrobenzofurans". *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3727-3729.
- 155) Bartolli, G.; Bosco, M.; Caretti, D.; Delpazzo, R. and Tudesco, P. E. "Highly chemoselective addition of (o-nitrobenzyl)silanes to non-enolizable aldehydes". *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4381-4384.
- 156) Park, D. Y.; Gowrisankar, S. and Kim, J. N. "Synthesis of 3,3-disubstituted 2,3-Dihydrobenzofuran Derivatives from Baylis-Hillman adducts". *Bull. Korean Chem. Soc.* **2005**, *26*, 1440-1442.
- 157) Lee, K. Y.; Gowrisankar, S.; Lee, Y. J. and Kim, J. N. "Synthesis of 2-amino-2,3-dihydrobenzofurans and fully substituted furans from modified Baylis-Hillman adducts". *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8798-8804.
- 158) Para más ejemplos de ciclación en la síntesis de 2,3-dihidrobenzofuranos: a) Pelly, S. C.; Govender, S.; Fernández, M. A.; Schmalz, H. -G. and Koning, C. B. "Stereoselective Syntheses of the 2-Isopropenyl-2,3-dihydrobenzofuran Nucleus: Potential Chiral Building Block for the Syntheses of Tremetone, Hydroxytremetone, and Rotenone". *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2857-2864. b) Zhang, H.; Ferreira, E. M. and Stoltz, B. M. "Direct Oxidative Heck Cyclizations: Intramolecular Fujiyama-Moritani Arylations for the Synthesis of Functionalized Benzofurans and Dihydrobenzofurans". *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*,

6144-6148. c) Katoch-Rouse, R. and Benbow, J. W. "A Biomimetic Approach to Dihydrobenzofuran Synthesis". *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4965-4972.

159) a) Engler, T. A.; Letavic, M. A.; Combrink, K. D. and Takusagawa, F. "Selective Control of the Various Cycloaddition Products from Reactions of Styrenes and 1,4-Benzoquinones: Optimization of the Formal 5+2 Cycloadducts". *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5810-5812. b) Engler, T.; Meduna, S.; LaTessa, K. and Chai W. "Lewis Acid-Promoted Reactions of Styrenyl Systems with Benzoquinone Bisimines: New Regioselective Syntheses of Substituted 2-Aryl-2,3-dihydroindoles and 2-Arylindoles". *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8598-8603.

160) Engler, T. A.; Letavic, M. A. and Reddy, J. P. "Asymmetric Induction in Reactions of Styrenes with 1,4-benzoquinones Utilizing Chiral Ti(IV) Complexes". *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5068-5070.

161) Engler, T. and Lyenyar, R. "Lewis Acid-Directed Reactions of Quinones with Styrenyl Systems: The Case of 2-Methoxy-3-methyl-1,4-benzoquinone". *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1929-1934.

162) a) Ohara, H.; Kiyokane, H. and Itoh, T. "Cycloaddition of styrene derivatives with quinone catalyzed by ferric ion; remarkable acceleration in an ionic liquid solvent system". *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3041-3044. b) Itoh, T.; Kawai, K.; Hayase, S. and Ohara, H. "Synthesis of optically active 2,3-dihydrobenzofuran derivatives through a combination strategy of iron(III)-catalyzed reaction and enzymatic reaction". *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 4081-4084.

163) Yadav, J.S.; Reddy, B. V. S. and Kondaji, G. "InCl₃-Catalyzed [3+2] Cycloaddition Reactions: A Facile Synthesis of trans-Dihydrobenzofurans and Substituted Cyclobutane Derivatives". *Synthesis* **2003**, 1100-1104.

164) Dubac, J.; Garrigues, B.; Gonzaga, F. and Robert, H. "Bismuth(III) Chloride or Triflate-Catalyzed Dienophilic Activity of α -Ethylenic Aldehydes and Ketones". *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4880-4882.