

**ESTUDIO CINÉTICO DE LA REACCIÓN DE NITRACIÓN DE
QUINOLINAS 2-(4-PIRIDIL) SUSTITUIDAS**

MÓNICA ELIANA NIÑO PORRAS

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2008**

**ESTUDIO CINÉTICO DE LA REACCIÓN DE NITRACIÓN DE
QUINOLINAS 2-(4-PIRIDIL) SUSTITUIDAS**

MÓNICA ELIANA NIÑO PORRAS

Trabajo de Grado presentado como requisito
parcial para optar al título de *Magíster* en
Química

Directores
JAIRO RENÉ MARTÍNEZ
Químico, Ph. D.

VLADIMIR V. KOUZNETSOV
Químico, Ph. D, D. Sc

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
ESCUELA DE QUÍMICA
BUCARAMANGA
2008

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer de una manera especial y particular a cada una de las personas que contribuyeron de alguna manera a la culminación de este proyecto.

Al doctor Vladimir V. Kouznetsov, Director de la investigación, por sus valiosas orientaciones y consejos, por la motivación y apoyo en la realización del proyecto.

Al doctor Jairo René Martínez, Director de la investigación por su constante colaboración, orientación sobre el tema trabajado y su contribución a mi desarrollo como docente universitario.

A la doctora Elena E. Stashenko por creer en mí, por permitirme trabajar en el Laboratorio de Cromatografía y darme la oportunidad de tener una excelente formación profesional.

A cada uno de mis amigos y compañeros.

A COLCIENCIAS, por el auspicio financiero en la realización del presente proyecto, (1102-03-11429).

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	4
2.1. SÍNTESIS DE QUINOLINAS.....	7
2.1.1. Síntesis de quinolinas a partir de arilaminas o aldiminas.....	7
2.1.1.1. Síntesis de Skraup.....	7
2.1.1.2. Síntesis de Combes.....	8
2.1.1.3. Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr.....	9
2.1.1.4. Síntesis de quinolinas a partir de las N-arilaluminas (reacción de Povarov):	9
2.1.2. Obtención de quinolinas a partir de anilinas o-sustituidas	11
2.1.2.1. Síntesis de Friedländer	11
2.1.2.2. Síntesis de Pfitzinger	12
2.1.3. Síntesis de 2-piridinilquinolinas.....	13
2.1.4. Síntesis de quinolinas a partir de la C-alilación de aldiminas y la posterior ciclación 6-exo-trig de los 4-N-arilamino-1-butenos	13
2.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS	14
2.2.1. Síntesis mediante reducción de quinolinas.....	14
2.2.2. Reacciones tipo imino Diels-Alder	15
2.2.2.1. Construcción del anillo tetrahidroquinolínico empleando como herramienta sintética el benzotriazol.....	15
2.2.2.2. Síntesis a partir de iminas de la anilina (reacción de Povarov).....	16
2.2.3. Otras síntesis de tetrahidroquinolinas.....	17
2.3. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA	18
2.3.1. Reacción de nitración	20
2.3.2. Estudio mecanístico de la reacción de nitración	23
2.4. CINÉTICA QUÍMICA.....	24

2.4.1. La ecuación de Arrhenius	26
2.4.2. Teoría del estado de transición.....	27
2.4.3. Evaluación de ΔH^* y ΔS^*	29
2.4.4. Postulado de Hammond.....	30
2.4.5. Perfiles de reacción	30
2.4.6. Diagramas de superficie de energía potencial	31
2.5. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (NITRACIÓN) A PARTIR DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL	32
3 METODOLOGÍA.....	36
3.1. Procedimiento general para la síntesis de quinolinas	37
3.1.1. Síntesis de iminas	37
3.1.2. Síntesis de homoalilaminas	38
3.1.3. Síntesis de tetrahydroquinolinas	39
3.1.4. Síntesis de quinolinas	40
3.2. Procedimiento general para la sustitución electrofílica aromática (nitroación) de quinolinas sustituidas.....	41
3.3. Procedimiento para el estudio cinético de la reacción de nitroación de quinolinas sustituidas.....	44
3.3.1. Estudio cinético de la reacción de nitroación de 4,6-dimetil-2-(4- piridil)quinolina	45
3.3.1.1. Análisis de las bandas de absorción por espectrofotometría UV-VIS.	45
3.3.1.2. Curva de calibración de 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina	45
3.3.1.3. Cálculo del pseudo-orden de la reacción de nitroación	45
3.3.1.4. Cálculo de la energía de activación aparente de la reacción y algunos otros parámetros termodinámicos.....	46
3.3.1.5. Cálculo del orden de la reacción	46
3.3.2. Estudio cinético de la reacción de nitroación de 4,8-dimetil-2-(4- piridil)quinolina	46
3.4. Estudio de la quinolina empleando química computacional	46
4 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	47

4.1. Caracterización de las quinolinas y sus precursores	47
4.1.1. Síntesis y caracterización de las iminas.....	47
4.1.2. Síntesis y caracterización de las homoalilaminas	48
4.1.3. Síntesis y caracterización de las tetrahydroquinolinas.....	54
4.1.4. Síntesis y caracterización de quinolinas sustituidas	55
4.2. Reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de quinolinas sustituidas.....	57
4.3. Estudio cinético de la reacción de nitración de quinolinas	61
4.3.1. Análisis cinético de la reacción de nitración de 4,6-dimetil-2-(4- piridil)quinolina	63
4.3.2. Estudio de la reacción de nitración de 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4- piridil)quinolina	76
4.4. Estudio de la quinolina empleando química computacional.....	84
5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	89
6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Estructuras de algunos derivados de quinolina y su aplicación a nivel biológico reportado.	6
Tabla 2. Resultados de la constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina	72
Tabla 3. Resultados de la constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes temperaturas.....	73
Tabla 4. Constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes cantidades de agente nitrante.....	76
Tabla 5. Constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina.	80
Tabla 6. Constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes temperaturas.....	81
Tabla 7. Resultados de la constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes concentraciones de agente nitrante.	83
Tabla 8. Energías totales para el complejo de Wheland de la quinolina en diferentes posiciones empleando RHF/ 6-31G.	84
Tabla 9. Energías totales y relacionadas de las especies involucradas en la formación del complejo de Wheland.	86
Tabla 10. Calculo de la energía de activación, E_a , a partir del IRC de la quinolina.	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Quinolinas con actividad biológica.....	4
Figura 2. Derivados quinolínicos con actividad biológica.....	5
Figura 3. Perfiles de energía para (a) reacción de un solo paso, (b) reacción de dos pasos.	31
Figura 4. Representación esquemática del diagrama de energía potencial para la sustitución electrofílica aromática (nitración) [63].	34
Figura 5. Sistema donde se estudió la cinética de la reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de quinolinas sustituidas.	44
Figura 6. Espectro infrarrojo de N-(4-piriliden)-4-metilanilina (2).	49
Figura 7. Espectro de masas de N-(4-piriliden)-4-metilanilina (2).	50
Figura 8. Espectro infrarrojo de 4-N-(fenil)amino-4-(4-piridil)-1-buteno (3).	52
Figura 9. Espectro de masas de 4-N-(4-metilfenil)amino-4-(4-piridil)-1-buteno (4).	53
Figura 10. Análisis de CG-EM de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8).	56
Figura 11. Análisis CG-EM de la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11).	59
Figura 12. Espectro de RMN- ¹ H de la nitroquinolina (11)	60
Figura 13. Espectro de absorción UV-VIS de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8)	64
Figura 14. Espectro de absorción UV-VIS de la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11).	64
Figura 15. Curva de calibración obtenida por espectrofotometría UV-VIS de la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11) a diferentes concentraciones.	65
Figura 16. Variación en la absorbancia del compuesto 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11)) formado a partir de la nitración de la respectiva quinolina sustituida, a diferentes concentraciones y con una longitud de onda de 264 nm.....	66

Figura 17. Variación de la concentración en el tiempo, del producto de la nitración a partir de la quinolina (8) a una concentración de 21 μM .	67
Figura 18. Gráfica lineal de los cambios en la concentración del producto como una función del tiempo.	71
Figura 19. Variación en la absorbancia del compuesto 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11) formado a partir de la nitración de la respectiva quinolina sustituida a una concentración constante y a una longitud de onda de 264 nm.	73
Figura 20. Gráfica experimental de $\ln k$ observada versus $1/T$.	74
Figura 21. Gráfica experimental de $\ln k$ versus \log concentración molar del agente nitrante.	76
Figura 22. Curva de calibración obtenida por espectrofotometría UV-VIS de la 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes concentraciones.	77
Figura 23. Variación en la absorbancia del compuesto 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (13) formado a partir de la nitración de la respectiva quinolina sustituida a diferentes concentraciones.	78
Figura 24. Gráfica lineal de los cambios en la concentración del producto (13) como una función del tiempo.	79
Figura 25. Variación de la absorbancia (264 nm) con el tiempo a una concentración constante de quinolina sustituida (12), a diferentes temperaturas.	80
Figura 26. Gráfica experimental de $\ln k$ observada versus $1/T$.	82
Figura 27. Gráfica experimental de $\ln k$ versus \ln concentración molar del agente nitrante.	83
Figura 28. Estructuras calculadas para el estudio de la formación del complejo de Wheland en la posición 8 de la quinolina.	85
Figura 29. Representación esquemática de un diagrama de energía potencial para la reacción de nitración de la quinolina.	87
Figura 30. Calculo IRC para el estado de transición propuesto.	88

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntesis de <i>Skraup</i>	8
Esquema 2. Síntesis de Combes para la obtención de quinolinas.	8
Esquema 3. Obtención de quinolinas a partir de la síntesis de Conrad-Limpach-Knorr.....	9
Esquema 4. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de una aldimina y un éter insaturado.....	10
Esquema 5. Intentos de Kametani hacia la síntesis de quinolinas.....	11
Esquema 6. Mecanismo propuesto para la reacción de Friedländer.	11
Esquema 7. Síntesis de Friedländer a partir de cetonas asimétricas con dos grupos α -metilénicos.	12
Esquema 8. Síntesis de Pfitzinger.	12
Esquema 9. Síntesis de la 2-(2'-piridil)quinolinas.	13
Esquema 10. Síntesis de quinolinas a partir de aldiminas.....	14
Esquema 11. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de reducción de quinolinas.	15
Esquema 12. Síntesis de tetrahydroquinolina a partir del benzotriazol.....	15
Esquema 13. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de tetrahydroquinolinderivados del benzotriazol.....	16
Esquema 14. Síntesis a partir de bencilidenanilinas.....	16
Esquema 15. Síntesis de tetrahydroquinolinas vía cicloadición $[4\pi^* + 2\pi]$	17
Esquema 16. Formación de hexafluorofosfatos de N,N-dimetiltetrahidrolepidinio.	17
Esquema 17. Primer mecanismo propuesto para la reacción de S_EAr	18
Esquema 18. Mecanismo generalizado para la S_EAr	19
Esquema 19. Mecanismo de la reacción de S_EAr para la nitración propuesto por Kochi.....	22

Esquema 20. Ruta sintética para la 4-metil-2-(4-piridil)quinolina. y 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina.	37
Esquema 21. Ruta sintética para la nitración de algunas quinolinas sustituidas. .	42
Esquema 22. Nitración de 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (7).	58
Esquema 23. Nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8).	58
Esquema 24. Nitración de 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (12).	61
Esquema 25. Posible ruta para la nitración de la quinolina.	63

ABREVIATURAS

- A: Factor de frecuencia
ArH: Compuesto aromático o areno
DFT: Teoría del funcional de la densidad
 E_a : Energía de activación
ET: Estado de transición
HF: Hartree-Fock
 h : Constante de Planck
HRGC/MSD: Cromatografía de gases con detector selectivo de masas
IR: Infrarrojo
K: Constante de equilibrio
 k : Constante de velocidad
K : Kelvin
k: Constante de Boltzmannz
 k_{obs} : Constante de velocidad observada
 K^* : Constante de equilibrio para el estado de transición
R : Constante universal de los gases
RMN: Resonancia magnética nuclear
 S_{EAr} : Sustitución electrofílica aromática
TSC: Tránsito sincrónico cuadrático
TSL: Tránsito sincrónico lineal
UV-VIS: Ultra violeta – visible
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana
 ΔG^* : Energía libre de activación
 ΔH^* : Entalpía de activación
 ΔS^* : Entropía de activación

RESUMEN:**TITULO: ESTUDIO CINÉTICO DE LA REACCIÓN DE NITRACIÓN DE QUINOLINAS 2-(4-PIRIDIL) SUSTITUIDAS***

Autor: Mónica Eliana Niño Porras **.

Palabras claves: quinolinas, nitración, estudio cinético..

En este trabajo se realizó el estudio cinético de la reacción de nitración de las quinolinas sustituidas 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina y 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina como una fuente potencial para el estudio de nuevos compuestos con actividad biológica.

Los estudios experimentales se realizaron a través de espectrofotometría ultravioleta-visible (UV-VIS), midiendo las variaciones de la absorbancia en un rango de longitudes de onda del producto formado en el tiempo bajo condiciones controladas de la reacción de sustitución electrofílica (nitración) de estos compuestos, determinando las constantes de velocidad para cada uno de ellos y diferentes parámetros termodinámicos tales como: ordenes de reacción, energía de activación E_a , energía libre de activación ΔG^* , entalpía de activación ΔH^* y entropía de activación ΔS^* .

También se realizó un estudio mecanístico del estado de transición de la reacción a partir de los resultados obtenidos empleando el método *Hartree-Fock* restringido (RHF) y un conjunto base 6-31G donde se encontró un estado de transición, caracterizado por un mínimo de energía y su frecuencia imaginaria, para la formación del complejo de Wheland (paso determinante de la reacción) de la quinolina en la posición 8 del anillo y se comprobó la conexión entre los reactivos de partida y el complejo de Wheland a través de un cálculo de coordenadas intrínsecas de reacción (IRC), lo cual permitió calcular la energía de activación hacia los reactivos y hacia el complejo de Wheland.

* Trabajo de investigación.

** Facultad de Ciencias, Escuela de Química, Vladimir Kouznetsov, Jairo René Martínez.

ABSTRACT:**TITLE: KINETICS STUDY OF THE NITRATION REACTION OF SUBSTITUTED 2-(4-PYRIDYL) QUINOLINES****Author:** Mónica Eliana Niño Porras **.**Key words:** Quinolines, nitration, study kinetics.

In this paper we study kinetics of the reaction of substituted quinolines nitration of 4,6-dimethyl-2 - (4-pyridyl) quinoline and 4,8-dimethyl-2 - (4-pyridyl) quinoline as a potential source to study new compounds with biological activity.

Experimental studies were conducted via spectrophotometry ultraviolet-visible (UV-VIS), measuring changes in absorbance in the range of wavelengths of the product formed at the time under controlled conditions of the reaction replacement electrophilic (nitration) these compounds, determining the rate constants for each different thermodynamic parameters such as orders of reaction, activation energy E_a , free energy of activation ΔG^* activation enthalpy ΔH^* and entropy of activation ΔS^* .

It also conducted a mechanistic study of the state of transition from reaction from the results obtained using the method restricted Hartree-Fock (RHF) and a 6-31G basis set where he found a state of transition, characterized by a low energy and often imaginary, to the formation of complex Wheland (determining step of the reaction) of quinoline in position 8 of the ring and found the connection between reagents and starting complex Wheland through a calculating coordinates intrinsic reaction (IRC), which enabled calculation of the activation energy to reagents and to the complex Wheland.

* Work of investigation.

** Faculty of Sciences, School of Chemistry, Vladimir Kouznetsov, Jairo René Martínez.

INTRODUCCIÓN

El estudio de las quinolinas y de sus productos derivados ha sido objeto de investigaciones intensas por muchos años, debido a que estas sustancias presentan una potente actividad biológica [1-5]. El estudio de estos compuestos y, en especial, de su reactividad es una materia muy interesante de explorar. El principal tipo de reacción que experimentan las quinolinas es la sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) [6]. Un mejor entendimiento de esta reacción nos conduce al estudio de su mecanismo, el cual aún es sujeto de estudio y nos proporciona un interesante campo para explorar.

En este trabajo se realizó un estudio cinético de la reacción de nitración de quinolinas, no solo porque esta reacción es muy importante desde el punto de vista de su actividad biológica, sino porque puede ser el camino para obtener otros tipos de compuestos con importancia biológica. Teniendo en cuenta que las quinolinas poseen grupos cromóforos debido a la presencia de sus electrones π y que por lo tanto pueden ser vistos en el ultravioleta-visible (UV-VIS) [6], se puede usar la espectrofotometría como una herramienta para estudiar su cinética llevando a cabo la reacción de nitración en el interior de un dispositivo especial para portamuestra y determinando las variaciones de absorbancia del compuesto nitrado en un rango de longitudes de onda específico para determinar la concentración de éste en el transcurso del tiempo. En este trabajo se determinaron de esta manera las constantes de velocidad de la reacción, y otros parámetros termodinámicos.

Los resultados experimentales de la reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina y 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina determinaron que la reacción se comporta de manera reversible.

Los datos obtenidos para la nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina determinaron un orden de reacción, no entero, de 0.8 con respecto a la quinolina y de 0.7 con respecto al agente nitrante, para un orden total de 1.5. La $E_a = 27 \pm 6$ kCal mol⁻¹, $A = 1.4 \times 10^{14}$, $\Delta H^* = 27 \pm 6$ kCal mol⁻¹, $\Delta S^* = 2 \pm 0.8$ Cal mol⁻¹ y $\Delta G^* = 26$ kCal mol⁻¹. Los valores encontrados para la nitración de 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina determinaron un orden de reacción de 0.7 con respecto a la quinolina y de 0.5 con respecto al agente nitrante, para un orden total de 1.2. La $E_a = 22 \pm 14$ kCal mol⁻¹, $A = 5.7 \times 10^8$, $\Delta H^* = 21 \pm 14$ kCal mol⁻¹, $\Delta S^* = 6 \pm 7$ Cal mol⁻¹ y $\Delta G^* = 19$ kCal mol⁻¹.

El estudio mecanístico de la reacción implica además la determinación de los estados de transición (ET). La identificación de los ET se puede realizar a través de programas computacionales como *Gaussian*, empleando cálculos *ab initio*, los cuales permiten determinar diversos parámetros para los reactivos, productos, e intermediarios. A partir de los resultados obtenidos empleando el método *Hartree-Fock* restringido (RHF) y un conjunto base 6-31G se encontró un estado de transición, caracterizado por un mínimo de energía y su frecuencia imaginaria, para la formación del complejo de Wheland (paso determinante de la reacción) de la quinolina en la posición 8 del anillo y se comprobó la conexión entre los reactivos de partida y el complejo de Wheland a través de un cálculo de coordenadas intrínsecas de reacción (IRC), lo cual permitió la determinación de la energía de activación obteniendo valores de 56 kJ mol⁻¹ hacia los reactivos (adelante) y 47 kJ mol⁻¹ hacia atrás (complejo de Wheland). Estos valores sugieren que las barreras en ambas direcciones para la reacción presentan un error de 10 kJ mol⁻¹.

Este estudio es una continuación de una serie de trabajos realizados en el Grupo de Orgánica de la Universidad Industrial de Santander hacia la búsqueda del entendimiento de las propiedades y reactividad de las quinolinas con el fin de ser

utilizadas para la búsqueda y el diseño de nuevos derivados de quinolinas con una potente actividad biológica [8,9].

2. MARCO TEÓRICO

La quinolina fue aislada por primera vez del alquitrán de hulla en 1834 por Runge; es un líquido incoloro que hierve a 238°C, con un olor parecido al de la piridina. La palabra quinolina es derivada de la palabra quina. La corteza de las quinas, que proviene de las *Rubiaceas*, del género *Cinchona*, fue usada para combatir la malaria. El análisis detallado del extracto de quina permitió a los químicos identificar más de 20 alcaloides, de los cuales la quinina (1), la cinchonidina (2), la quinidina (3) y la cinconina (4) (**Figura 1**) son las sustancias de mayor actividad biológica.

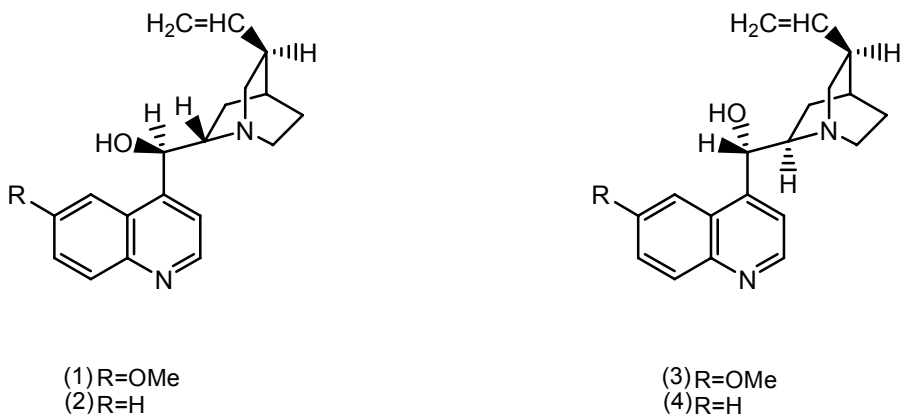


Figura 1. Quinolinas con actividad biológica.

La quinina aislada en 1820 por *Pelletiev* y *Caventou*, fue usada para combatir la malaria, y la quinidina se empleó como agente antiarrítmico [6,10-11]. A pesar de su alta actividad, la quinina no es un fármaco ideal contra la malaria porque presenta un alto grado de toxicidad y, además, porque su fuente natural es bastante limitada. Debido al interés extraordinario que ha despertado la lucha contra el paludismo, los químicos han sintetizado varios compuestos que pueden sustituir y aún superar, por su acción biológica, a la quinina; tal es el caso de los derivados quinolínicos cloroquina (5) (usada también en el tratamiento de la

malaria y la disentería), pentaquina (6), y primaquina (7) (**Figura 2.**) que arrojan los mejores resultados en el tratamiento del paludismo.

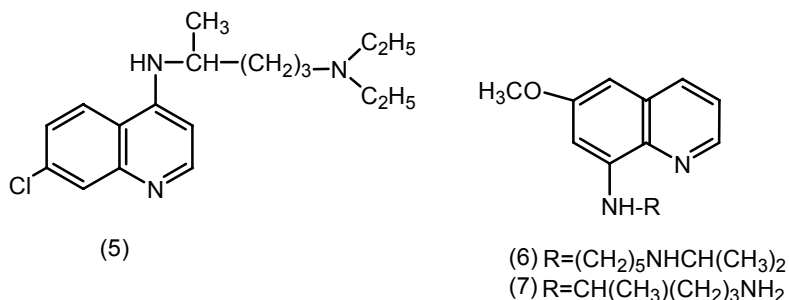


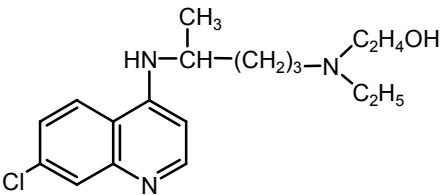
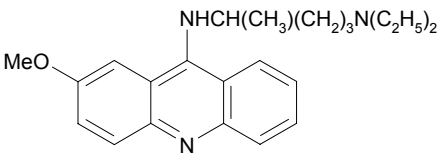
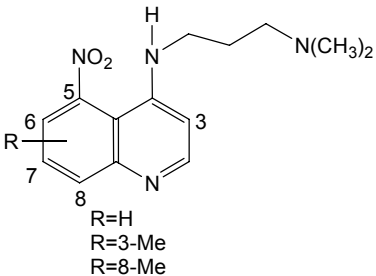
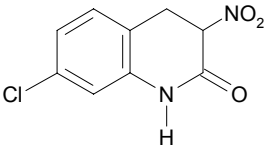
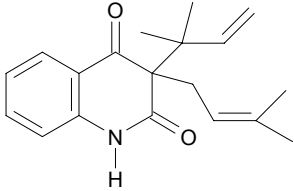
Figura 2. Derivados quinolínicos con actividad biológica.

Los derivados quinolínicos, su síntesis y el estudio de sus propiedades, han estado en el centro de atención de los químicos orgánicos durante los últimos años. La quinolina es empleada comúnmente en el laboratorio como una base. Además, las quinolinas y, en general, las poliiminas aromáticas, son ampliamente usadas en la química de coordinación debido a la accesibilidad de sus primeros orbitales π^* , una vez se han unido a los metales de transición. La quinolina también se ha empleado como grupo terminal en los éteres corona; estos éteres sirven de transportadores de sustancias a través de diversas membranas biológicas [8].

El interés científico por las quinolinas y sus derivados, en gran parte, se debe al amplio rango de actividad biológica que presentan. Entre algunos ejemplos de actividad biológica se encuentran: antipalúdicas, antiprotozoicas, antiinflamatorias, antialérgicas, antimicrobianas y antivirales [1-5, 12-21].

En la **Tabla 1** se presentan algunas estructuras de derivados de la quinolina y su aplicación a nivel biológico.

Tabla 1. Estructuras de algunos derivados de quinolina y su aplicación a nivel biológico reportado.

Compuesto	Actividad	Ref
	Antimalaria	[10]
	Antiarrítmica	[10]
 <p>R=H R=3-Me R=8-Me</p>	Agente antitumoral	[4]
	Anticonvulsiónante	[3]
	Inhibidores de VIH	[2]

En el grupo de Química Orgánica y Biomolecular de la Escuela de Química de la Universidad Industrial de Santander se han desarrollado varios trabajos de investigación en los cuales se han obtenido compuestos derivados de la quinolina con una alta actividad antifúngica contra algunos dermatofitos y anti-chagásica; como es el caso de algunas homoalilaminas, tetrahydroquinolinas y quinolinas sustituidas. Estos compuestos son sustancias potenciales para el desarrollo de nuevas drogas más potentes y seguras [8,9].

2.1. SÍNTESIS DE QUINOLINAS

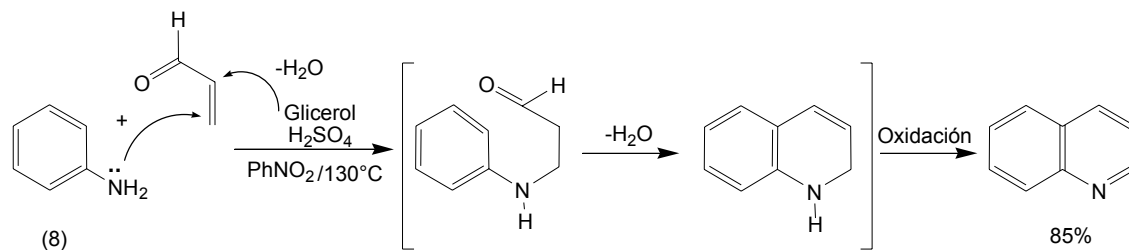
Existen varias rutas para la síntesis de quinolinas. Entre las que, más se destacan, están: las síntesis de Skraup, Combes, Conrad-Limpach-Knorr, Friedländer, y Pfitzinger. La gran mayoría de estos métodos emplea las combinaciones entre las arilaminas y los compuestos carbonílicos que tienen los átomos necesarios para completar el anillo quinolínico.

Los métodos de síntesis de las quinolinas se pueden clasificar de acuerdo con la manera como se construya el anillo y según los precursores que se empleen.

2.1.1. Síntesis de quinolinas a partir de arilaminas o aldiminas

2.1.1.1. Síntesis de Skraup:

El autor de esta síntesis produjo la quinolina a partir de la anilina (8) y el glicerol, empleando el ácido sulfúrico concentrado como catalizador y el nitrobenzeno como agente oxidante, bajo condiciones drásticas de reacción (**Esquema 1**).

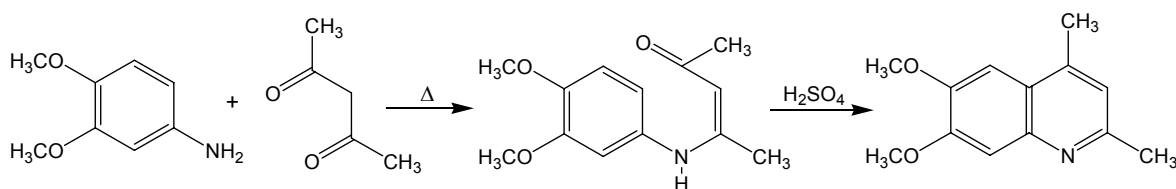


Esquema 1. Síntesis de *Skraup*.

El primer paso de esta reacción implica el ataque nucleofílico de la anilina al compuesto carbonílico α,β -insaturado en la posición β , produciendo posteriormente un ataque electrofílico al anillo aromático por parte del carbono deficiente de electrones del compuesto carbonílico protonado, formando la dihidroquinolina que posteriormente sufre deshidratación y oxidación, convirtiéndola en la quinolina deseada. Es un método adecuado para la síntesis de quinolinas sin sustituir en el anillo heteroaromático. Algunos autores han propuesto modificaciones a esta ruta sintética.

2.1.1.2. Síntesis de Combes:

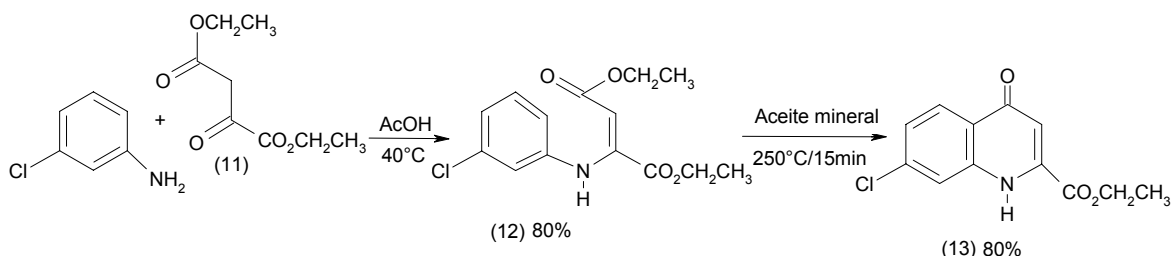
Esta síntesis consiste en la condensación de un compuesto dicarbonílico con una arilamina, dando altos rendimientos de la β -amino-enona (9), la cual puede posteriormente ser ciclada con ayuda del catalizador; ácido sulfúrico concentrado. El paso de ciclación es una sustitución electrofílica por la amino-enona O-protonada, seguida por la pérdida de agua para dar la quinolina aromática (10) (**Esquema 2**).



Esquema 2. Síntesis de Combes para la obtención de quinolinas.

2.1.1.3. Síntesis de Conrad-Limpach-Knorr:

Esta síntesis utiliza β -cetoésteres y produce quinolonas. Los cetoésteres (11) reaccionan con anilinas por el grupo carbonilo (C=O) más reactivo para dar un éster β -aminoacrílico (12), el que luego puede ser térmicamente ciclado a 250°C para dar una 4-quinolona (13) (**Esquema 3**).



Esquema 3. Obtención de quinolinas a partir de la síntesis de Conrad-Limpach-Knorr.

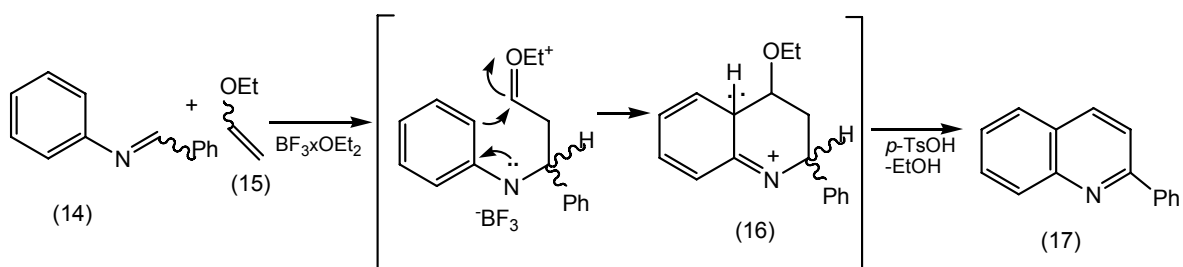
Aunque se produce la condensación con el grupo carbonílico cetónico a baja temperatura (control cinético), esta reacción es reversible, y a elevadas temperaturas la amida estable (control termodinámico) es formada después de la interacción de la arilamina con el grupo éster. Este segundo tipo de producto de condensación puede ser ciclado a una 2-quinolona isomérica, y así se puede controlar la orientación de la ciclación.

2.1.1.4. Síntesis de quinolinas a partir de las N-arilaldiminas (reacción de Povarov):

La utilización de las N-feniliminas como sustratos azadiénicos que, a su vez, pueden ser considerados como una aldimina, fueron utilizados, por primera vez, por el químico ruso Povarov en 1965, en la síntesis de quinolinas 2-sustituidas. La síntesis de la 2-fenilquinolina se logró haciendo reaccionar la bencilidenanilina (14) y el éter etilvinílico (15), bajo la influencia del dieterato trifluoruro de boro seguido

del tratamiento con el ácido p-toluensulfónico. Formalmente, la quinolina final (17) resultó ser un producto de cicloadición (4+2), aducto de la reacción de Diels-Alder.

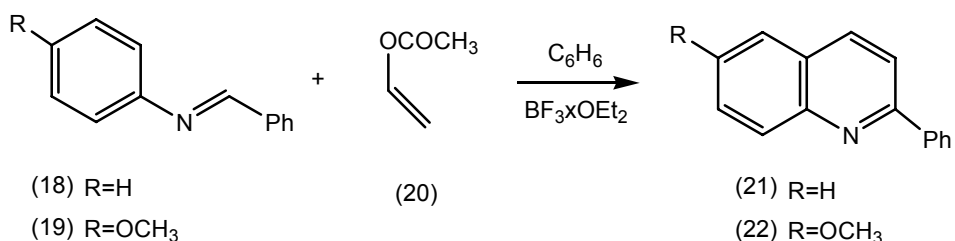
Povarov propuso un esquema para esta reacción, en donde hay una adición del éter insaturado sobre el carbono imínico de la aldimina coordinada con el ácido de Lewis ($\text{BF}_3 \cdot \text{xOEt}_2$) y una ciclación del producto obtenido a partir de la bencilidenanilina y el éter etilvinílico, para dar un derivado insaturado y, luego, por medio de varios procesos electrocíclicos se forma el anillo quinolínico (**Esquema 4**).



Esquema 4. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de una aldimina y un éter insaturado.

Algunos estudios de la síntesis de Povarov cambiando condiciones de reacción (disolventes, temperatura, tiempos de reacción, dienos, dienófilos y catalizadores) fueron realizados por Kametani con el fin de mejorar el rendimiento e intentar obtener alcaloides quinolínicos por esta ruta. Los primeros intentos por Kametani fueron los de sintetizar la quinolina a partir de la base de Schiff (18,19) y el acetato de vinilo en benceno seco y adicionando cantidades catalíticas del dieterato trifluoruro de boro, a temperatura ambiente y aumentando la temperatura, pero esta quinolina se obtuvo solo en cantidades de trazas.

Kametani obtuvo la quinolina (21-22) con buenos rendimientos, pero empleando acetato de vinilo (20), benceno seco a reflujo y cantidades catalíticas de $\text{BF}_3 \cdot \text{xOEt}_2$ con agitación durante 48 horas. (**Esquema 5**).



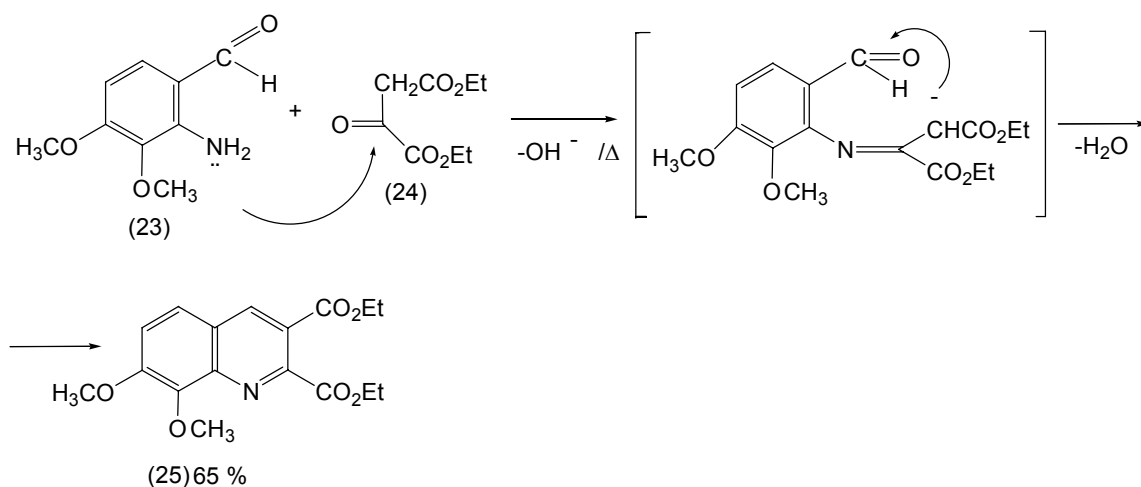
Esquema 5. Intentos de Kametani hacia la síntesis de quinolinas.

2.1.2. Obtención de quinolinas a partir de anilinas *o*-sustituidas

Este tipo de quinolinas es obtenido empleando la combinación (4+2), algunos ejemplos típicos son la síntesis de Friedländer (1882), la síntesis de Pfitzinger (1886), la cual es una modificación de la anterior, y algunas otras variaciones como los trabajos de Streckowski, Baine y Kametani.

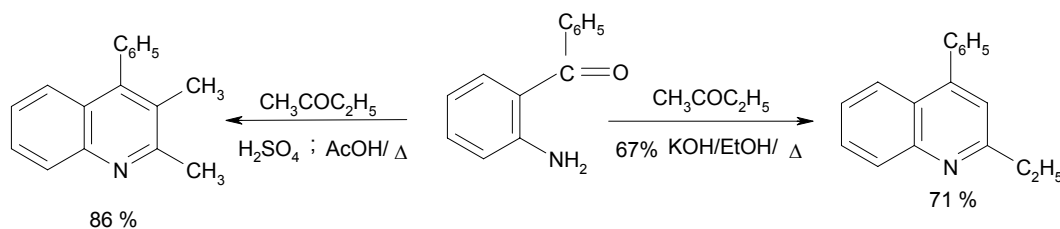
2.1.2.1. Síntesis de Friedländer:

Consiste en la reacción entre anilinas *orto*-acil(formil) sustituidas (23) y compuestos dicarbonílicos (24) con un grupo α -metilénico no sustituido. Por esta ruta, por ejemplo, se sintetiza el diéster del ácido 7,8-dimetoxiquinolono-2,3-dicarboxílico (25) (**Esquema 6**).



Esquema 6. Mecanismo propuesto para la reacción de Friedländer.

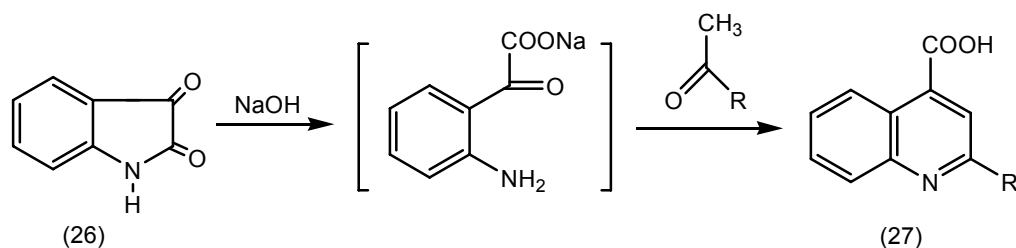
Cuando se usan cetonas asimétricas con dos grupos α -metilénicos se puede obtener dos productos diferentes, cuya formación va a depender de las condiciones en las cuales transcurre la condensación (**Esquema 7**).



Esquema 7. Síntesis de Friedländer a partir de cetonas asimétricas con dos grupos α -metilénicos.

2.1.2.2. Síntesis de Pfitzinger:

Es una modificación de la síntesis de Friedländer, en la que se utiliza como producto de partida la isatina estable (26) en lugar del *orto*-aminobenzaldehído inestable; el producto que se forma en esta reacción es el ácido quinolin-4-carboxílico (27) (**Esquema 8**).

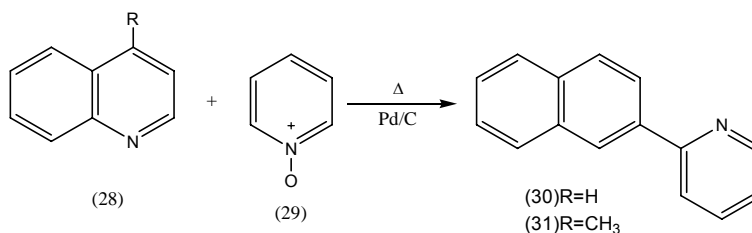


Esquema 8. Síntesis de Pfitzinger.

El ácido 2-fenilquinolin-4-carboxílico, conocido como atofan o cincofeno, también se prepara de manera similar, empleando la acetofenona ($R=Ph$). Este compuesto se utilizó en el tratamiento de la gota y el reumatismo.

2.1.3. Síntesis de 2-piridinilquinolinas

Esta síntesis se basa en la unión de dos compuestos: la quinolina y la piridina. La primera síntesis de la 2-(2'-piridinil)quinolina (30) fue realizada por Smirnoff, quien aplicó el método de Friedländer. Este compuesto y su análogo metílico fueron preparados también por Kametani, vía la ciclación térmica del 2-azahexatrienopiridil sustituido. Se reportó también la síntesis de la quinolina (30) haciendo reaccionar la 4-metilquinolina (28) con el N-óxido de piridina (29) (**Esquema 9**).



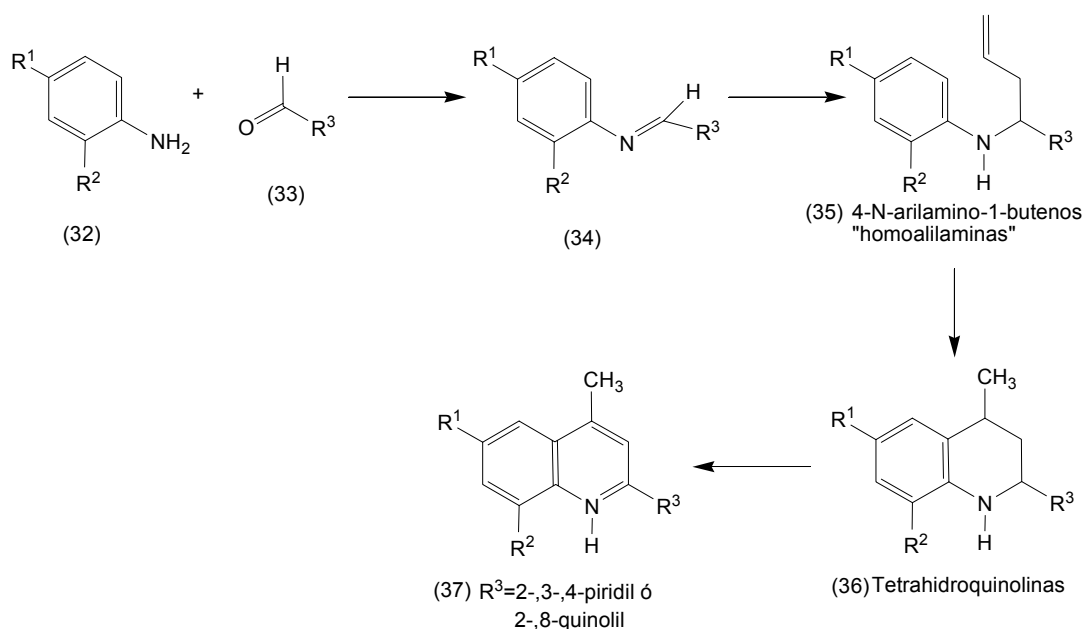
Esquema 9. Síntesis de la 2-(2'-piridil)quinolinas.

2.1.4. Síntesis de quinolinas a partir de la C-alilación de aldiminas y la posterior ciclación 6-exo-trig de los 4-N-arilamino-1-butenos.

Esta metodología fue propuesta en 1991 y está basada en la estrategia de la C-alilación de aldiminas y la posterior ciclación 6-exo-trig de los 4-N-arilamino-butenos (**Esquema 10**) [9].

Esta síntesis fue el objetivo principal de un trabajo de investigación realizado en el grupo de Química Orgánica, teniendo en cuenta la experiencia adquirida por este mismo grupo, en la síntesis de tetrahydroquinolinas mediante la ciclación de Friedel-Crafts usando homoalilaminas. Los resultados de este trabajo desarrollaron una metodología nueva y efectiva para la preparación de las 4-metil-2-piridilquinolinas 6-y/o 8-sustituidas a partir de aldiminas asequibles, derivadas de piridincarboxaldehídos; esta metodología comprendió tres pasos: alilación de

iminas (35), alquilación-ciclación intramolecular electrofílica de alquenos (36) y aromatización (deshidrogenación) de las tetrahydroquinolinas (37). Empleando esta ruta sintética se obtuvieron 50 nuevos compuestos de naturaleza heterocíclica [6,8-11,22].



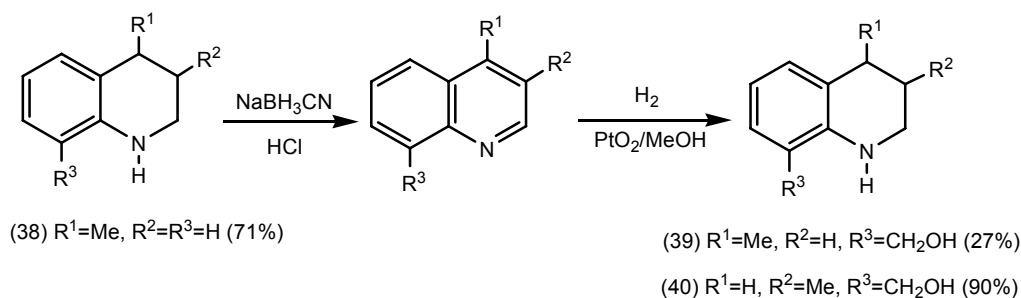
Esquema 10. Síntesis de quinolinas a partir de aldiminas.

2.2. SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS

La síntesis de tetrahydroquinolinas se realiza principalmente mediante la reducción de derivados quinolínicos o mediante la construcción de un anillo piperidínico a partir de derivados de la anilina (reacciones tipo imino Diels-Alder).

2.2.1. Síntesis mediante reducción de quinolinas

Las quinolinas pueden experimentar reducción catalítica con dióxido de platino en metanol y producir las correspondientes tetrahydroquinolinas (39,40) o también pueden reducirse por la acción de ciertos borohidruros, como, el cianoborohidruro de sodio, en condiciones fuertemente ácidas (**Esquema 11**).

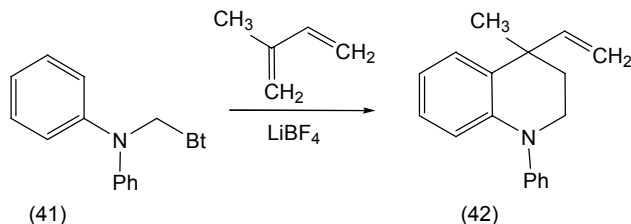


Esquema 11. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de reducción de quinolinas.

2.2.2. Reacciones tipo imino Diels-Alder

2.2.2.1. Construcción del anillo tetrahydroquinolínico empleando como herramienta sintética el benzotriazol.

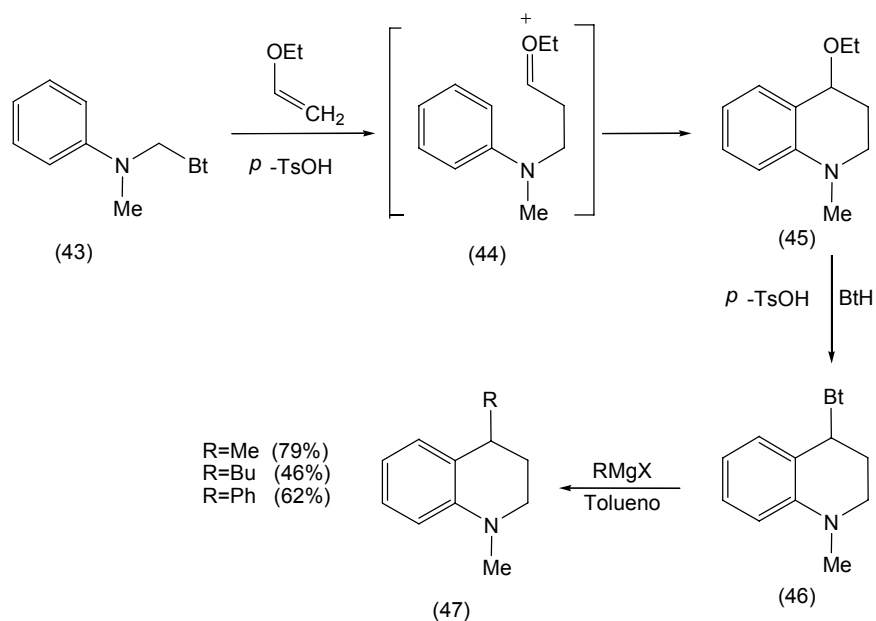
Empleando la metodología elaborada por el profesor Katritzky y sus colaboradores, se puede sintetizar, por ejemplo, el difenilaminoderivado (41), que se obtiene por condensación de la fenilamina con el formaldehído y el benzotriazol, reaccionando con el isopreno y produciendo el 1-feniltetrahydroquinolina (42) que se muestra en el **esquema 12** [8].



Esquema 12. Síntesis de tetrahydroquinolina a partir del benzotriazol.

Además, la reacción del N-metilánilinderivado (43) con el etilviniléter produce el aducto intermedio estabilizado por el grupo etoxi (44), el cual eventualmente se cicla para formar la 4-etoxitetrahydroquinolina (45). El compuesto puede aislarse cuando la reacción se detiene en esta etapa. Sin embargo, el grupo etoxi es usualmente sustituido por el benzotriazol; así se obtiene el producto más estable. Empleando este procedimiento se obtienen las tetrahydroquinolinas 4-alkil(aril)

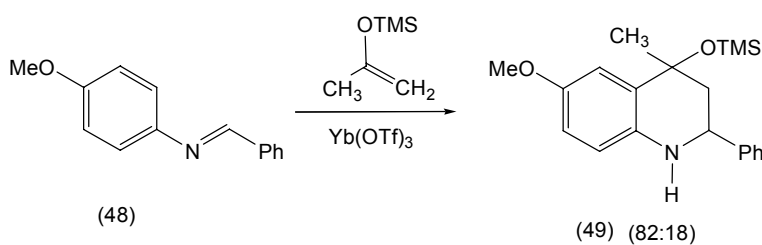
sustituidas mediante una simple sustitución nucleofílica S_N2 del radical benzotriazolilo del derivado (46) con reactivos de Grignard (**Esquema 13**).



Esquema 13. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de tetrahydroquinolinderivados del benzotriazol.

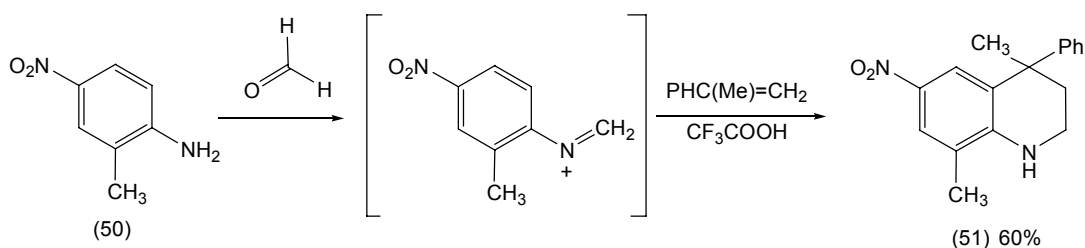
2.2.2.2. Síntesis a partir de iminas de la anilina (reacción de Povarov)

Las tetrahydroquinolinas se pueden obtener a partir de la reacción de la base de Schiff (48) con olefinas activadas en presencia de ácidos de Lewis, gracias a un ataque electrofílico de la base sobre la olefina seguido de la posterior ciclación directa (**Esquema 14**). La relación mostrada en paréntesis corresponde a los dos isómeros cis/trans de la tetrahydroquinolina formada (49) [8].



Esquema 14. Síntesis a partir de bencilidenanilinas.

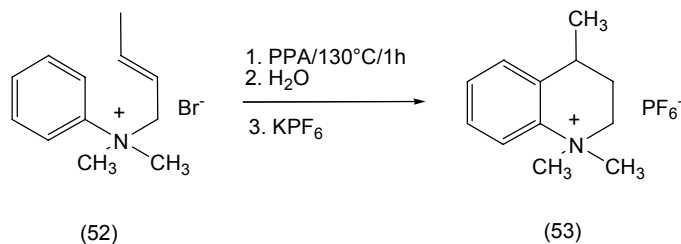
También se pueden sintetizar tetrahidroquinolinas a partir de iminas, productos de la condensación de anilinas con formaldehído, y un alqueno en presencia de ácidos próticos. De esta manera, la mezcla inicial de la anilina con el formaldehído genera el catión N-arilmetileniminio, intermedio que posteriormente se adiciona de manera fácil al alqueno generando un carbocatión que, a su vez, ataca al anillo aromático mediante una alquilación intramolecular tipo Friedel-Crafts. Así, cuando la 2-metil-4-nitroanilina (50) se hace reaccionar con formaldehído y el 2-fenilpropeno en presencia de ácido trifluoroacético se convierte en la tetrahidroquinolina (51) (**Esquema 15**).



Esquema 15. Síntesis de tetrahidroquinolinas vía cicloadición [$4\pi^* + 2\pi$].

2.2.3. Otras síntesis de tetrahidroquinolinas

Existen otras alquilaciones intramoleculares de Friedel-Crafts en la síntesis de tetrahidroquinolinas que emplean la anilina como producto de partida. De esta manera, en presencia de ácido polifosfórico el bromuro de (2-butenil)dimetilfenilamonio (52) se convierte en el hexafluorofosfato de N,N-dimetiltetrahidroquinolinio (53) (**Esquema 16**).



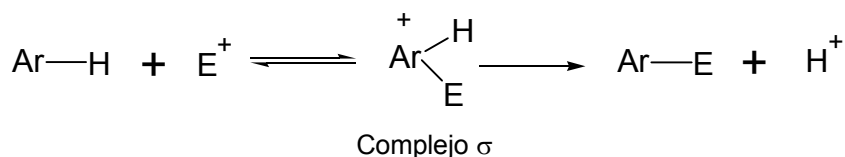
Esquema 16. Formación de hexafluorofosfatos de N,N-dimetiltetrahidrolepidinio.

Como podemos ver, la anterior revisión es solo una pequeña parte del potencial de síntesis de las quinolinas y tetrahydroquinolinas, y este tipo de compuestos es un importante precursor para la síntesis de nuevos compuestos de gran importancia, tanto desde el punto de vista químico como biológico [6,8-11].

2.3. SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA

La sustitución electrofílica aromática (S_{EAr}) es una de las reacciones fundamentales de la química orgánica. Desde los primeros trabajos de Kekulé, los compuestos aromáticos han estado implicados en el desarrollo de los conceptos químicos. La reactividad de estos compuestos y, en especial, la reacción de S_{EAr} ha sido ampliamente estudiada. La S_{EAr} fue empíricamente clasificada aproximadamente en 1925, de acuerdo con las reglas de Holleman [23-25]. El progreso de la teoría electrónica de moléculas ha permitido la aparición progresiva de explicaciones a esta reacción. La relación entre el experimento y la teoría fue ilustrada por Hückel [23,26] en los años treinta, Wheland [23,27] e Ingold [23,28] en los años cincuenta, Coulson, Streitwieser, Salem y Dewar en los años sesenta y Epiotis en los años setenta. Hoy en día, la descripción mecanística de esta reacción aún sigue siendo estudiada [23].

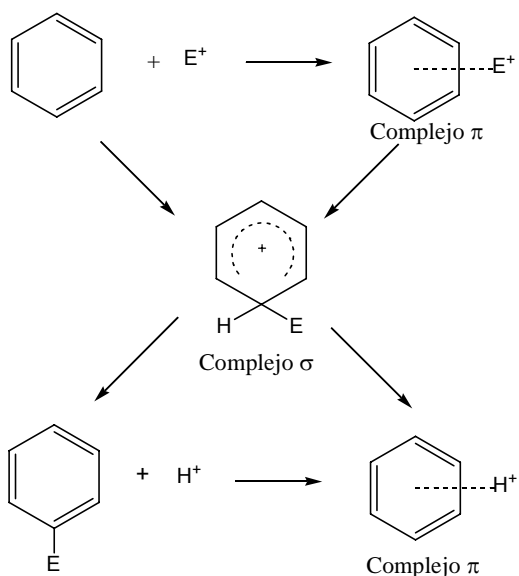
El mecanismo tradicional para la sustitución electrofílica aromática puede ser representado por un esquema de dos pasos (S_{EAr}) (**Esquema 17**).



Esquema 17. Primer mecanismo propuesto para la reacción de S_{EAr} .

Donde el areno ArH es un sustrato aromático y E^+ es un electrófilo. En el primer paso el electrófilo ataca el sustrato aromático para formar un complejo σ (también

llamado intermediario de Wheland), y en el segundo paso el intermediario elimina el H^+ para dar el producto sustituido (**Esquema 17**). Sin embargo, un grupo, o varias características de esta reacción fueron reevaluadas, y sugirieron que este mecanismo de dos pasos requería refinamiento (**Esquema 18**).



Esquema 18. Mecanismo generalizado para la S_{EAr} .

Por lo tanto, la reacción de un areno con un electrófilo, frecuentemente, presenta la generación de dos complejos (no solamente uno) entre los reactivos. Así, la adición del complejo σ mencionado arriba, evidencia la formación del complejo π entre el electrófilo y el sustrato aromático. Una interacción no específica del electrófilo con el sistema π del anillo aromático es el primer paso. El complejo π es una especie tipo aceptor-donor de electrones; éste puede estar implicado directamente en el mecanismo de la S_{EAr} .

Los heterociclos aromáticos también sufren este tipo de reacciones. Su reactividad química frente a los electrófilos varía mucho dependiendo de la estructura molecular del heterociclo y el tipo de heteroátomo.

Las reacciones de S_EAr de las quinolinas se pueden explicar de manera análoga a la de la piridina; como consecuencia de la deficiencia electrónica π que experimenta el anillo piridínico, la cual puede acentuarse aún más por la protonación o cuaternización, los reactivos electrófilos atacan preferentemente las posiciones C-5 y C-8 del anillo bencénico de la quinolina, especialmente si se usan condiciones ácidas.

El estudio del comportamiento químico de las quinolinas y tetrahydroquinolinas en reacciones de sustitución electrofílica aromática es una nueva posibilidad hacia la búsqueda de nuevos compuestos que presenten actividad biológica y de esta manera obtener precursores sintéticos de gran valor [10,29].

2.3.1. Reacción de nitración

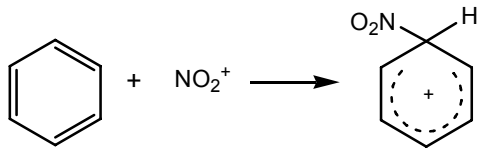
La reacción de nitración es una de las reacciones de S_EAr más estudiadas desde el punto de vista mecanístico. Los primeros estudios realizados por Ingold [30,31] y sus colaboradores demostraron que el agente nitrante era usualmente el ion nitronio (NO₂⁺) y que la reacción implicaba un intermediario denominado complejo σ (intermediario de Wheland).

Los análisis mecanísticos, incluyen estudios de energía, cinética de la reacción, efectos isotópicos, estudios de selectividad, entre otros. Los resultados obtenidos permiten determinar cual es el electrófilo activo, el paso determinante en la velocidad, orientación y selectividad. El mecanismo de la S_EAr comprende tres pasos distintos a saber:

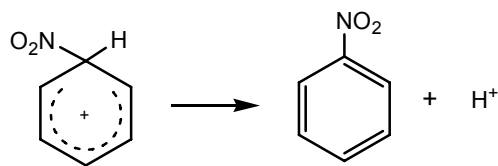
1. Generación del electrófilo



2. Ataque del anillo aromático



3. Deprotonación

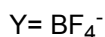
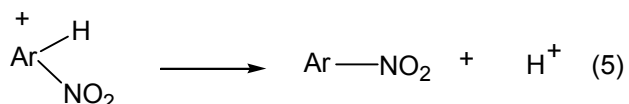
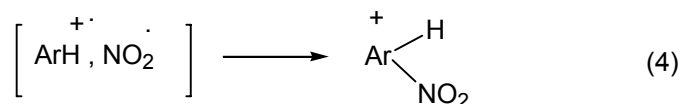
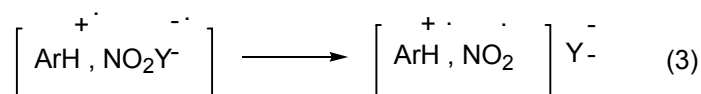
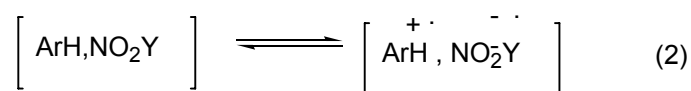
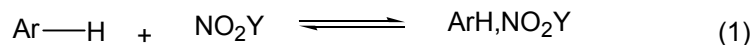


Los dos primeros pasos son usualmente reconocidos como los determinantes de la velocidad. El tercer paso es usualmente muy rápido, aunque se han determinado casos donde el impedimento estérico hace que la deprotonación sea el paso lento.

Algunas situaciones cinéticas observadas para la nitración aromática implican que los compuestos aromáticos de reactividad moderada exhiben cinética de segundo orden en mezclas de ácido nítrico con ácidos fuertes como el sulfúrico o el perclórico. Si la reacción se lleva a cabo en solventes inertes, tales como nitrometano o tetracloruro de carbono, en la ausencia de un ácido fuerte, la formación del ión nitronio es lenta y llega a ser la velocidad limitante. Por lo tanto, la velocidad determinante de la reacción va a depender de diferentes factores.

A pesar del enorme banco de datos que ha sido acumulado, el mecanismo de la nitración aromática continúa siendo objeto de activas investigaciones y algunas controversias [32-38]. Una de estas investigaciones en la química de la sustitución electrofílica aromática (Kochi y colaboradores) propone que la reacción

térmica que conduce a la formación del intermediario de Wheland puede, en ciertos casos, ser iniciada por un paso de transferencia de electrón (**Esquema 19**)



Esquema 19. Mecanismo de la reacción de $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ para la nitración propuesto por Kochi.

La idea de transferencia de carga en la nitración aromática con el ion nitronio fue sugerida, por primera vez en 1945, por Kenner [39,40], quien concibió un paso inicial que incluye la transferencia de un electrón π ; después Brown postuló un complejo de transferencia de carga como un intermediario, y Nakagura proporcionó soporte teórico adicional para la transferencia de un electrón entre un donador aromático (ArH) y un electrófilo tal como NO_2^+ . Otros trabajos elaborados al respecto fueron realizados por Pederson, Perrin [38], Ebersson [41] y Radner, entre otros. Esto fue comprobado experimentalmente por Kochi [39,42-43], siguiendo las observaciones que la nitración aromática puede llevarse a cabo a través de excitación fotoquímica de una transferencia de carga del complejo π de un sustrato aromático y un agente nitrante como por ejemplo NO_2Y (para una variedad de grupos Y diferentes, por ejemplo, BF_4^-). La característica clave del trabajo

realizado por Kochi es que para un buen número de sistemas estudiados, la distribución isomérica de la ruta fotoquímica fue la misma que la observada en la nitración térmica convencional. Si la excitación fotoquímica inicia la reacción por una transferencia de electrón inducida entre el compuesto aromático y el agente nitrante (**Esquema 19**), entonces la distribución del producto para el camino térmico y fotoquímico puede sugerir que el camino térmico también procede vía un paso inicial de transferencia de electrón.

2.3.2. Estudio mecanístico de la reacción de nitración

El conocimiento del mecanismo de reacción es esencial para hacer algunas predicciones con respecto a su reactividad química, y de esta manera se convierte en el “corazón” de la investigación química. La expresión “conocimiento de la reacción” ha sido definida por varios autores. Bunnett [44,45] anotó al respecto: “Un mecanismo de reacción es una descripción detallada del progreso de un sistema de reactantes a productos, incluyendo la identificación de todos los intermediarios que están implicados, valoración de las características de los estados de transición a través de los cuales progresa la reacción y el reconocimiento de los factores que afectan la reactividad. Uno no puede esperar el conocimiento de un mecanismo de reacción en un sentido absoluto. El químico puede frecuentemente rechazar mecanismos sobre las bases de evidencia experimental y de esta manera limitar el campo de posibilidades quizás solamente hasta unos pocos”.

El estudio del mecanismo de reacción implica la especificación del número de pasos elementales, identificación de la velocidad determinante, y caracterización de los intermediarios que son formados en cada uno de los pasos elementales.

La identificación de la velocidad determinante de la reacción permite predecir la rapidez con la que una mezcla de reacción se aproxima al equilibrio. Esta

velocidad podría depender de variables controladas, como la presión, la temperatura, el medio del solvente, la presencia de un catalizador, entre otras. De esta manera se podría optimizar la velocidad mediante una elección apropiada de las condiciones.

2.4. CINÉTICA QUÍMICA

Los datos básicos en cinética química son las concentraciones de los reactivos y productos a diferentes tiempos. El método utilizado para controlar las concentraciones depende de las sustancias implicadas y de la rapidez con la que cambian. Muchas reacciones llegan al final (es decir, alcanzan el equilibrio termodinámico) en períodos de minutos u horas [44,46]. Estudios acerca de la sustitución electrofílica aromática (nitrición) sobre el anillo quinolínic empleando una mezcla nitrante de ácido nítrico disuelto en ácido sulfúrico, determinaron que esta reacción se desarrollaba fácilmente y en un período de tiempo menor que 1 hora [9].

La sustitución electrofílica aromática ocurre, como se mencionó anteriormente, a través de la formación de diferentes complejos (π y σ -complejo). Algunos de estos intermediarios han sido caracterizados estructuralmente; existen varias herramientas instrumentales para determinar estas estructuras: resonancia magnética nuclear (RMN), cristalografía de rayos X a bajas temperaturas, espectroscopia Raman, espectrometría de masas. Una de las últimas técnicas instrumentales no solo para el estudio estructural de todos los intermediarios sino del análisis cinético detallado de todos los pasos de la reacción son los métodos espectroscópicos, y en particular la espectroscopia UV/VIS, la cual no solo proporciona resolución en tiempo ultra-rápido (hasta de femtosegundos) sino que tiene una alta exactitud para la determinación de concentraciones de intermediarios. Las reacciones pueden ser monitoreadas en solución usando espectroscopía de tiempo resuelto y el perfil resultante de la concentración en el

tiempo puede ser evaluado para determinar los diferentes parámetros en un estudio cinético [47].

Hay tres modos de utilizar estas técnicas analíticas. Uno es el análisis en tiempo real, en el que se analiza la composición del sistema mientras está transcurriendo la reacción (separando una pequeña muestra o supervisando la totalidad). Otro es el método de extinción, en el que se detiene la reacción después de haberla dejado transcurrir durante cierto tiempo y luego se analiza su composición, según se desee. El tercero es el método de flujo, en el que los reactivos se mezclan a medida que fluyen conjuntamente en una cámara. La reacción continúa según van fluyendo las disoluciones completamente mezcladas a través del tubo de salida, de modo que la observación de la composición en diferentes puntos a lo largo del tubo (por ejemplo, espectroscópicamente) es equivalente a la observación de la mezcla de reacción a tiempos diferentes después de haberse mezclado. De este modo se pueden estudiar reacciones que se completan en tiempos cortos. Todas las reacciones son rápidas. Al menos las etapas individuales de una reacción, cuando se reorganizan las moléculas en una etapa unimolecular o intercambian átomos durante un encuentro bimolecular, transcurren en una escala atómica de tiempo y se completan en menos de unos 10^{-9} s. La lentitud de la reacción neta se debe a la lentitud con la que se activan o encuentran las moléculas, pero incluso la reacción neta puede resultar muy rápida cuando se puede superar fácilmente la barrera de activación y cuando las moléculas se encuentran con frecuencia [48-52].

Una de las más importantes herramientas en el estudio del mecanismo de reacción es la cinética química. El estudio cinético proporciona información directa con respecto a la energía del estado de transición, como se describirá más adelante.

2.4.1. La ecuación de Arrhenius

La velocidad de una reacción química es una medición cuantitativa de reactividad química. El medio más directo del establecimiento experimental de la altura de la barrera energética para una reacción dada es determinar la velocidad de la reacción k para esta reacción. A partir de la cinética simple se conoce que la velocidad de una reacción química depende de su constante de velocidad k y de las concentraciones de los reactantes. Por ejemplo, la descripción de la ecuación de velocidad para una reacción de segundo orden es:

$$V = K [A] [B] \quad \text{Ecuación (1)}$$

Las altas barreras son mejor relacionadas con la constante de velocidad que con las velocidades de cada una de las especies implicadas, porque el perfil de energía para una reacción puede ser característico de la reacción e independiente de la concentración de los reactivos.

La relación simple entre la constante de la velocidad de la reacción y la energía de activación está dada por la ecuación de Arrhenius.

$$k = A \exp (-E_a/RT) \quad \text{Ecuación (2)}$$

Donde A es el término preexponencial o factor de frecuencia, E_a es denominada la energía de activación de Arrhenius (o energía de activación), R es la constante universal de los gases, y T es la temperatura en Kelvin (K). Las bases para la ecuación de Arrhenius son empíricas.

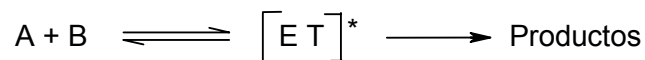
La determinación experimental de los dos parámetros de Arrhenius A y E_a es simple y los parámetros pueden ser obtenidos por mediciones de la constante de

velocidad k para una reacción a diferentes temperaturas. Los dos parámetros de Arrhenius A y E_a pueden ser extraídos a través de un gráfico experimental de $\ln k$ versus $1/T$ [44].

2.4.2. Teoría del estado de transición

Para una reacción elemental de un solo paso los reactantes pueden cambiar a través de una estructura crítica, denominada estado de transición (ET), el cual es un punto de alta energía a lo largo del perfil de reacción.

La principal explicación de la teoría del estado de transición es que para algún proceso elemental el estado de transición es un equilibrio termodinámico con los reactantes. Esto puede ser expresado como:



Donde la constante de equilibrio para la formación del estado de transición K^* , por analogía con una constante de equilibrio, está dada por:

$$K^* = \frac{[ET]^*}{[A][B]}$$

La teoría del estado de transición puede ser derivada a partir de la mecánica estadística; la constante de velocidad del estado de transición k^* se expresa como:

$$k^* = kT/h$$

Donde h es la constante de Planck, k es la constante de Boltzmann y T es la temperatura.

La ecuación de Eyring se puede expresar como una relación directa entre la constante de velocidad para una reacción elemental y su energía libre de activación.

$$\Delta G^* = -RT \ln (kh/kT) \quad \text{Ecuación (3)}$$

Expresado en forma exponencial se tiene:

$$k = (kT/h) \exp (-\Delta G^*/RT) \quad \text{Ecuación (4)}$$

La energía libre de activación en el estado de transición ΔG^* puede también ser definida en términos de entalpía de activación ΔH^* y entropía de activación ΔS^* . Así, por analogía con la correspondiente ecuación termodinámica viene la siguiente ecuación:

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ \quad \text{Ecuación (5)}$$

Por analogía se puede escribir:

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^* \quad \text{Ecuación (6)}$$

Sustituyendo ΔG^* en la ecuación (3) se obtiene:

$$\Delta H^* - T\Delta S^* = -RT \ln (kh/kT) \quad \text{Ecuación (7)}$$

Reordenando en términos de la constante de velocidad k , se obtiene una forma alternativa de la ecuación de Eyring:

$$k = (kT/h) \exp (-\Delta H^*/RT) \exp (\Delta S^*/R) \quad \text{Ecuación (8)}$$

En la cual k está relacionada a dos parámetros de activación ΔH^* y ΔS^* .

2.4.3. Evaluación de ΔH^* y ΔS^*

La analogía entre la ecuación de Arrhenius (ecuación 2) y la forma de la ecuación de Eyring mostrada en la ecuación (8), puede ser usada para relacionar los parámetros de Arrhenius E_a y A con ΔH^* y ΔS^* . Esta analogía es útil porque a partir de los valores experimentales E_a y A se pueden obtener los valores ΔH^* y ΔS^* . Expresando la ecuación de Eyring y la ecuación de Arrhenius en forma logarítmica se obtiene:

$$\ln k = \ln (k/h) + \ln T - \Delta H^*/RT + \Delta S^*/R \quad \text{Ecuación (9)}$$

y

$$\ln k = \ln A - E_a/RT \quad \text{Ecuación (10)}$$

Diferenciando las ecuaciones (9) y (10) con respecto a $1/T$ se obtiene:

$$d(\ln k) / d(1/T) = - T - \Delta H^*/R = - E_a/R \quad \text{Ecuación (11)}$$

Reordenando la ecuación (11) tenemos:

$$E_a = \Delta H^* + RT \quad \text{Ecuación (12)}$$

La ecuación (12) es una manera de evaluar ΔH^* a partir de los valores experimentales obtenidos de E_a . En la práctica, sin embargo, la diferencia entre E_a y ΔH^* es pequeña, cerca de $0.6 \text{ kcal mol}^{-1}$ a temperatura ambiente.

La magnitud ΔS^* puede ser obtenida a partir de mediciones empíricas de valores de A. La relación entre las dos es obtenida por sustitución de la ecuación (12) dentro de la ecuación de Arrhenius (ecuación 2), y comparando el resultado con la ecuación (8) se obtiene:

$$A = (e k T / h) \exp (\Delta S^* / R) \quad \text{Ecuación (13)}$$

Las ecuaciones (12) y (13) permiten evaluar los parámetros termodinámicos ΔH^* y ΔS^* a partir de parámetros experimentales tales como: E_a y A [44].

2.4.4. Postulado de Hammond

El entendimiento de la reactividad requiere la comprensión del estado de transición. Infortunadamente, el estado de transición, se ubica en un punto transitorio sobre la superficie de reacción, lo cual es difícil para caracterizar. A través de la teoría del estado de transición se pudo ver cómo se relacionan la energía del estado de transición y la constante de velocidad para una reacción. Sin embargo, la consideración de la estructura del estado de transición es difícil. Una regla general postulada por Hammond al respecto dice: “Si dos estados, como por ejemplo, un estado de transición y un intermediario inestable, ocurren consecutivamente durante un proceso de reacción y tienen las mismas o cercanas energías, su interconversión implicará solo una pequeña reorganización de la estructura molecular”[44].

2.4.5. Perfiles de reacción

La manera para representar el camino de reacción para un proceso dado es a partir del perfil de reacción o perfil de energía. El perfil de reacción ilustra el camino en el cual la energía del sistema reaccionante varía como una función de

la coordenada de reacción (**Figura 3**).

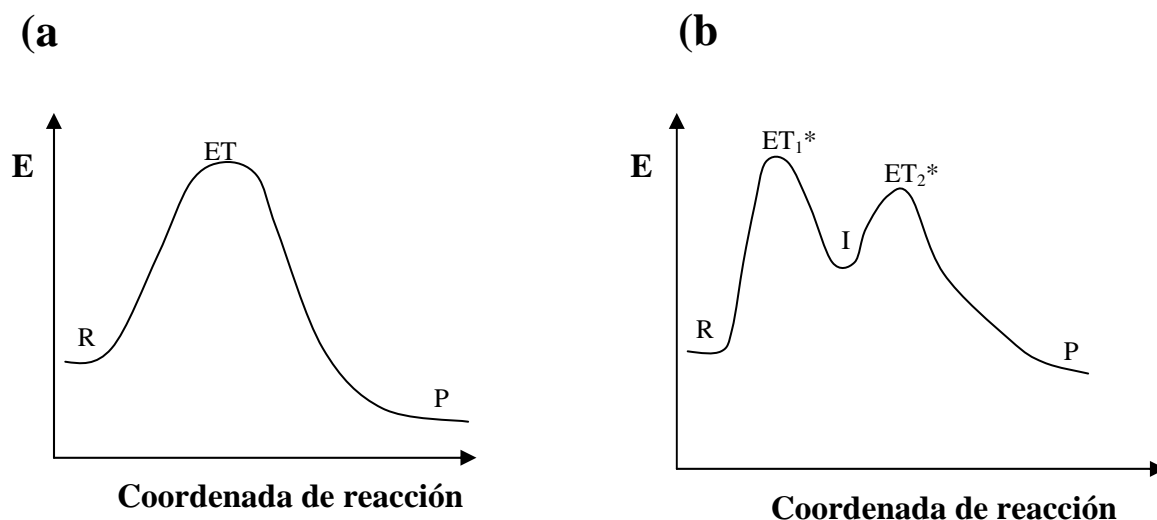


Figura 3. Perfiles de energía para (a) reacción de un solo paso, (b) reacción de dos pasos.

El término energía es usado aquí de manera general porque puede referirse a diferentes mediciones de energía termodinámica: entalpía (H); energía libre (G); o energía interna (E). La coordenada de reacción es un término general que representa la reorganización nuclear; el cambio geométrico en la posición de los átomos en el cual los reactantes son convertidos a productos (**Figura 3**).

Una de las partes centrales en reactividad orgánica es determinar los factores que gobiernan la forma del perfil de reacción. Esta forma determina la altura de las barreras energéticas, así como las posibles formación y energía de intermediarios en la reacción.

2.4.6. Diagramas de superficie de energía potencial

Los perfiles de reacción, a pesar de su utilidad como una representación pictórica del camino de la reacción, presentan dificultades en la coordenada de reacción debido a que cuantitativamente no están bien definidos. Una completa descripción

de la energía de un sistema, en términos de cada uno y de todos los grados de libertad disponibles del sistema, requiere una superficie multidimensional. Un método alternativo para describir el camino de la reacción es a través del uso de diagramas de superficie de energía potencial. Éste tiene la ventaja de dar información geométrica adicional comparada con los perfiles de reacción, pero tiene el inconveniente de representar la energía del sistema con menos claridad [44,53].

2.5. ESTUDIO DE LA REACCIÓN DE SUSTITUCIÓN ELECTROFÍLICA AROMÁTICA (NITRACIÓN) A PARTIR DE LA QUÍMICA COMPUTACIONAL

La química computacional utiliza el desarrollo de las computadoras y las herramientas de la química teórica para la obtención de resultados relevantes a la solución de problemas de interés químico [53-56].

El desarrollo de la química orgánica teórica ha estado íntimamente relacionado con el desarrollo de aspectos particulares que tienen que ver con la sustitución electrofílica aromática. El mecanismo de la nitración ha sido estudiado desde los últimos cincuenta años. Los fundamentos del mecanismo de nitración fueron mencionados por primera vez por Ingold y Hughes, quienes concluyeron que generalmente el agente nitrante era el ion nitronio NO_2^+ . Su presencia como especie activa fue confirmada a través del estudio del espectro Raman.

El mecanismo de nitración depende de los reactantes y de las condiciones a las cuales se lleve a cabo la reacción; por tanto a pesar de la cantidad de trabajos reportados, la nitración aún sigue siendo estudiada.

En los años ochenta, Politzer y colaboradores [33] calcularon las propiedades de algunos posibles estados intermedios en las reacciones de benceno y tolueno

con NO_2^+ por congelamiento de la longitud del enlace N-O del grupo NO_2 utilizando niveles de teoría HF/STO-6G y HF/6-31G. Gleghorn [57] optimizó cinco complejos seleccionados benceno- NO_2^+ por HF/4-31G//HF/STO-3G, así como cálculos RMP2/4-31G//HF/4-31G. En los años noventa Szabo y colaboradores [35] obtuvieron dos perfiles de energía en el nivel HF/3-21FG, para la nitración de benceno con dos posibles isómeros nitrato metil protonados. La distancia entre el átomo de nitrógeno del ión nitronio y el átomo de carbono atacado fue escogida como la coordenada de reacción. Los puntos del perfil de reacción fueron localizados al congelar la coordenada de reacción y optimizar el resto de las simultáneas coordenadas internas. En años más recientes se ha estudiado la nitración aromática procedente de un mecanismo denominado sustitución aromática oxidativa [58-60] en el cual se incorpora una transferencia de electrón prioritariamente a un paso de sustitución. Esto se estudió a nivel *ab initio*, empleando cálculos híbridos B3LYP y Hartree-Fock/funcional de densidad (HF/DF). Otros estudios sobre el mecanismo de nitración del benceno fueron realizados por Chen y colaboradores [30], quienes determinaron un perfil de reacción para la nitración de benceno con ion nitronio donde los puntos estacionarios se localizaron y caracterizaron por procedimientos DFT en el nivel B3LYP/6-311G**.

Mediante programas de computadora [44,53-56] se pueden evaluar diferentes parámetros (geometría, órdenes de enlace, energías, frecuencias vibracionales y momentos dipolares, entre otros). Las frecuencias vibracionales y la energía de activación E_a constituyen la materia prima para determinar teóricamente a partir de cálculos de orbital molecular o DFT algunas características para el estudio del estado de transición que este implicado en el estudio del mecanismo de la reacción. A través de éstos se evalúa la energía de puntos estacionarios, los cuales son caracterizados como mínimos o puntos de silla de primer orden de acuerdo con sus frecuencias vibracionales. Por tanto, lo que se considera realmente importante es el conocimiento de las superficies de energía potencial y

las frecuencias vibracionales asociadas con los puntos estacionarios para las reacciones de interés.

Gwaltney y colaboradores, en una de sus publicaciones [63], exploraron la superficie de energía potencial con cálculos *ab initio* de la estructura electrónica para interacciones intermoleculares de la pareja C_6H_6/NO_2^+ . Este procedimiento reveló la existencia de una pareja cercana que se mantenía con mínimos de -25 y -27 Kcal mol⁻¹ por debajo de los reactantes ($C_6H_6 + NO_2^+$), como se muestra en la **Figura 4**. La línea roja representa la relación gráfica de la superficie de orbital molecular derivada de la teoría de Marcus a partir de la superposición del complejo π - y σ con el complejo en estado basal [ArH, NO_2^+] y en estado excitado [ArH^+, NO_2^-].

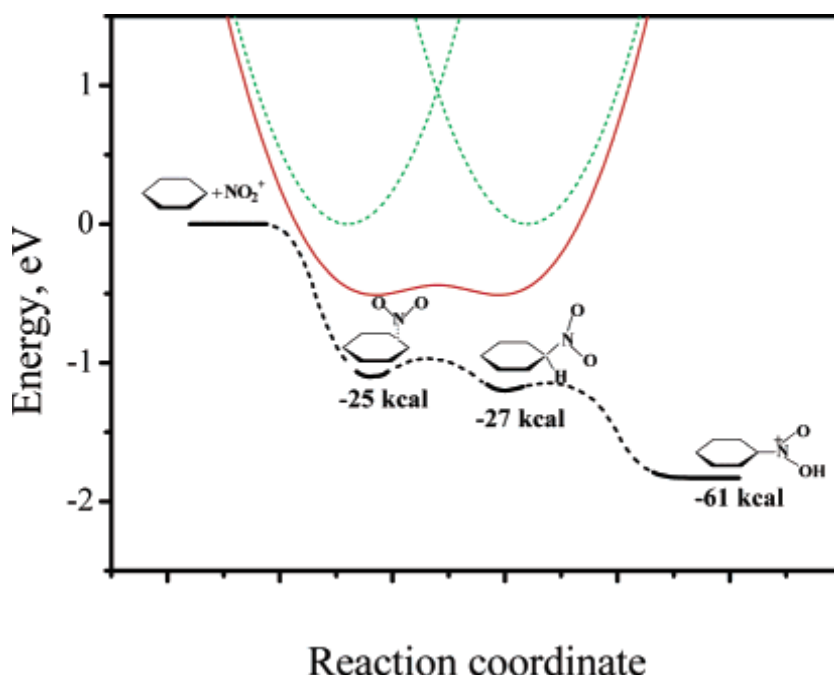


Figura 4. Representación esquemática del diagrama de energía potencial para la sustitución electrofílica aromática (nitración) [63].

El primer mínimo en la **Figura 4** es claramente identificado como el π -complejo

porque el NO_2^+ se mantiene en la mitad directamente encima del borde del anillo, formando un enlace no-covalente. El segundo mínimo corresponde al σ -complejo, en la cual el anillo bencénico con la especie NO_2^+ forma un enlace covalente. El último mínimo identificado a lo largo de la coordenada de reacción es el nitrobenzeno (protonado) como el producto final de la nitración aromática.

3 METODOLOGÍA

La supervisión del curso de la reacción se realizó empleando cromatografía en capa fina (CCF), la purificación y separación se llevaron a cabo por cromatografía en columna (CC) con alúmina y gel de sílice; utilizando como fase móvil diferentes tipos de solventes en mezclas de polaridad creciente.

Los reactivos y disolventes utilizados en las diferentes síntesis fueron de las marcas ALDRICH, MERCK y J.T.Baker, todos de grado para síntesis.

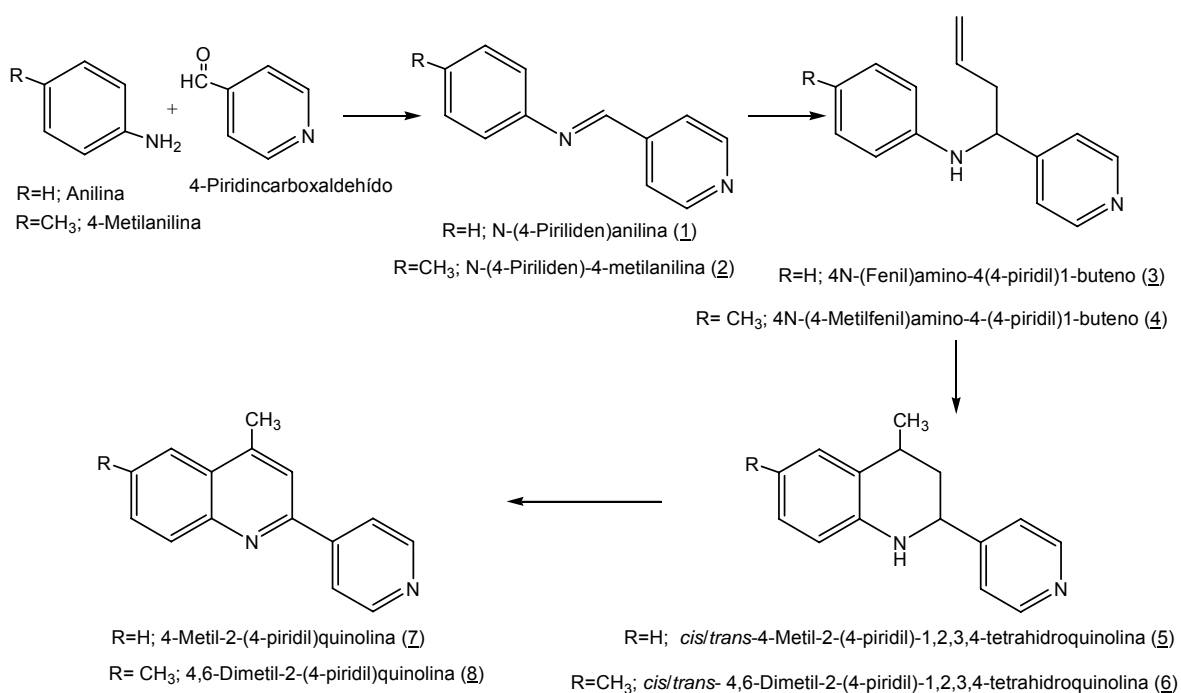
La determinación estructural de los compuestos sintetizados, se realizó con ayuda de métodos de análisis instrumental. Los espectros de infrarrojo (IR) fueron realizados en un espectrofotómetro con transformada de Fourier, Bruker, modelo tensor 27. Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard HP 5890A Serie II (Palo Alto, C.A, U.S.A), equipado con un inyector *split/splitless*, inyector automático HP 6890, un sistema de datos HP ChemStation 61701BA (versión B.01.00), incluyendo bases de datos NBS75K y Wiley 138K, y un detector selectivo de masas Hewlett-Packard 5972 con sistema de ionización por impacto de electrones (70 ev), con una temperatura de la cámara de ionización de 180° C y un analizador másico cuadrupolar. Los espectros de RMN de ^1H , y de correlación heteronuclear, se registraron en el espectrómetro Bruker AM-400 (Universidad Nacional de Colombia); se utilizó cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

El estudio cinético de las reacciones de sustitución electrofílica aromática (nitración) se realizó en un espectrofotómetro *Perkin Elmer Lambda Bio 10* con una cubeta fluorimétrica de cuarzo; en un rango de longitudes de onda de 200 -

400 nm.

3.1. Procedimiento general para la síntesis de quinolinas

Las síntesis de la 4-metil-2-(4-piridil)quinolina y de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina se realizaron según los procedimientos descritos en la literatura [9]. La síntesis implica tres pasos: alilación de iminas, alquilación-ciclación intramolecular electrofílica de alquenos y aromatización (deshidrogenación).



Esquema 20. Ruta sintética para la 4-metil-2-(4-piridil)quinolina. y 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina.

3.1.1. Síntesis de iminas

La reacción se llevó a cabo empleando una mezcla equimolar de la anilina y la 4-metilnilina (0.037 moles) y el 4-piridincarboxaldehído (0.037 moles) en 30 mL de etanol anhidro el cual fue calentado a reflujo durante 10 horas; posteriormente el disolvente se retiró y las iminas sólidas sin purificar fueron caracterizadas para ser

usadas en el siguiente paso de la síntesis.

N-(4-Piriliden)anilina (1)

Se tomaron 3.5 g de anilina (0.037 moles) y 4.0 g de 4-piridincarboxaldehído (0.037 moles) obteniendo el producto (1) con un rendimiento cuantitativo (6.7 g, 0.037 moles). Se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo. **IR** ($\nu_{C=N}$) 1621 cm^{-1} . **CG-EM**: t_R 19.03 min., (m/z , %): 182 (M^+ , 100). **Fórmula empírica**: $C_{12}H_{10}N_2$ (**P.M.** : 182 g/mol).

N-(4-Piriliden)-4-metilanilina (2)

Se tomaron 4.0 g de 4-metilanilina (0.037 moles) y 4.0 g de 4-piridincarboxaldehído (0.037 moles) obteniendo el producto (2) con un rendimiento cuantitativo (7.2 g, 0.037 moles). Se obtuvo un sólido cristalino de color amarillo. **IR** ($\nu_{C=N}$) 1623 cm^{-1} . **CG-EM**: t_R 22.71 min., (m/z , %): 196 (M^+ , 100). **Fórmula empírica**: $C_{13}H_{12}N_2$ (**P.M.** : 196 g/mol).

3.1.2. Síntesis de homoalilaminas

Al bromuro de alilmagnesio, preparado a partir de una solución etérea (80 mL) de 6 mL (8 g, 0.06 moles) de bromuro de alilo y 3 g (0.1 moles) de magnesio, se le adicionó lentamente a una temperatura de aproximadamente 0°C la respectiva imina (0.02 moles) disuelta en 15 mL de éter absoluto. Posteriormente se dejó a reflujo (50°C) por 12 horas con agitación. Después se enfrió hasta 0°C y se adicionó lentamente una solución concentrada de cloruro de amonio. Posteriormente se extrajo con éter (3 x 50 mL); los extractos orgánicos se recogieron sobre sulfato de sodio. El extracto obtenido fue destilado para eliminar los residuos de solventes y reactivos presentes.

4-N-(Fenil)amino-4-(4-piridil)1-buteno (**3**)

Compuesto preparado a partir de N-(4-piriliden)anilina (**1**) (4.0 g, 0.02 moles), el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna sobre alúmina (éter de petróleo/acetato de etilo, 30:1), obteniendo el compuesto (**3**) (2.8 g, 0.015 moles, 70%) como cristales amarillos. **p.f.:** 46°C. **IR** (ν_{NH}) 3291; ($\nu_{\text{C=C}}$) 921 cm^{-1} . **CG-EM:** t_{R} 17.20 min., (m/z , %): 224 (M^+ , 5), 183 (100). **Fórmula empírica:** $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (**P.M.:** 224 g/mol).

4-N-(4-Metilfenil)amino-4-(4-piridil)1-buteno (**4**)

Compuesto preparado a partir de N-(4-piriliden)-4-metilanilina (**2**) (4 g, 0.02 moles), el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna sobre alumina (éter de petróleo/acetato de etilo, 30:1), obteniendo el compuesto (**4**) (3 g, 0.015 moles, 75%) como cristales amarillos. **p.f.:** 97°C. **IR** (ν_{NH}) 3273; ($\nu_{\text{C=C}}$) 907 cm^{-1} . **CG-EM:** t_{R} 19.61 min., (m/z , %): 238 (M^+ , 6), 197 (100). **Fórmula empírica:** $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2$ (**P.M.:** 238 g/mol).

3.1.3. Síntesis de tetrahydroquinolinas

A una solución de homoalilaminas disueltas en cloroformo (la mínima cantidad necesaria) se adicionó a 0°C, 1.2 mL de ácido sulfúrico al 96 % (p/p); empleando una relación molar de homoalilamina/ácido (1:3). La mezcla se calentó a 100°C durante 6-8 horas (con control cromatográfico) con agitación. El producto crudo de la reacción fue tratado con una solución saturada de hidróxido de sodio hasta pH 12 y posteriormente fue extraída con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos fueron secados sobre sulfato de sodio y el solvente fue extraído empleando destilación. El producto crudo se pasó por una columna de gel de sílice para ser aislado.

4-Metil-2-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (5)

Se preparó a partir de la homoalilamina (3) (1.5 g, 0.007 moles). **CG-EM:** El análisis del crudo de reacción mostró dos señales con tiempos de retención 41.13 y 41.62 min., en relación 1:5. El isómero minoritario con t_R 41.13 min., (m/z , %): 224 (M^+ , 100), 209 (45), 146 (90), 130 (20); el isómero mayoritario con t_R 41.62 min., (m/z , %): 224 (M^+ , 100), 209 (45), 146 (85), 130 (20). El producto (5) (0.94 g, 0.004 moles, 63 %) fue obtenido como cristales amarillos, en forma de mezcla diaestereomérica, luego de ser purificados por cromatografía en columna (éter/acetato de etilo 10:1). **Fórmula empírica:** $C_{15}H_{16}N_2$ (**P.M.** : 224 g/mol).

4,6-Dimetil-2-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6)

Se preparó a partir de la homoalilamina (4) (1.5 g, 0.006 moles). **CG-EM:** El análisis del crudo de reacción mostró dos señales con tiempos de retención 42.84 y 43.38 min., en relación 1:5. El isómero minoritario con t_R 42.84 min., (m/z , %): 238 (M^+ , 100), 223 (42), 207 (9), 160 (75), 144 (16), 130 (10); el isómero mayoritario con t_R 43.38 min., (m/z , %): 238 (M^+ , 100), 223 (42), 207 (9), 160 (75), 144 (13), 130 (12). El producto (6) (1.1 g, 0.005 moles, 73 %) fue obtenido como cristales amarillos, en forma de mezcla diaestereomérica, luego de ser purificados por cromatografía en columna (éter/acetato de etilo 10:1). **Fórmula empírica:** $C_{16}H_{18}N_2$ (**P.M.** : 238 g/mol).

3.1.4. Síntesis de quinolinas

La tetrahidroquinolina (4 mmoles) se mezcló con el azufre (0.012 moles) en un balón de 50 mL adaptando un condensador sin agua y a éste tres trampas de gases en serie compuestas por soluciones acuosas saturadas de cal sodada, bicarbonato de sodio e hidróxido de sodio, respectivamente. El balón fue calentado en un baño de arena a 250-280°C durante 20 minutos (hasta que cesó

el desprendimiento de ácido sulfhídrico), se dejó enfriar y el producto se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina.

4-Metil-2-(4-piridil)quinolina (7)

Compuesto preparado a partir de la 4-metil-2-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (5) (0.9 g, 4 mmoles). La cromatografía en columna (éter/acetato de etilo 4:1) del crudo rindió el producto (7) (0.65 g, 3 mmoles, 72 %) como cristales amarillos. **CG-EM:** t_R 30.43 min., (m/z , %): 220 (M^+ , 100). **Fórmula empírica:** $C_{15}H_{12}N_2$ (**P.M.** : 220 g/mol).

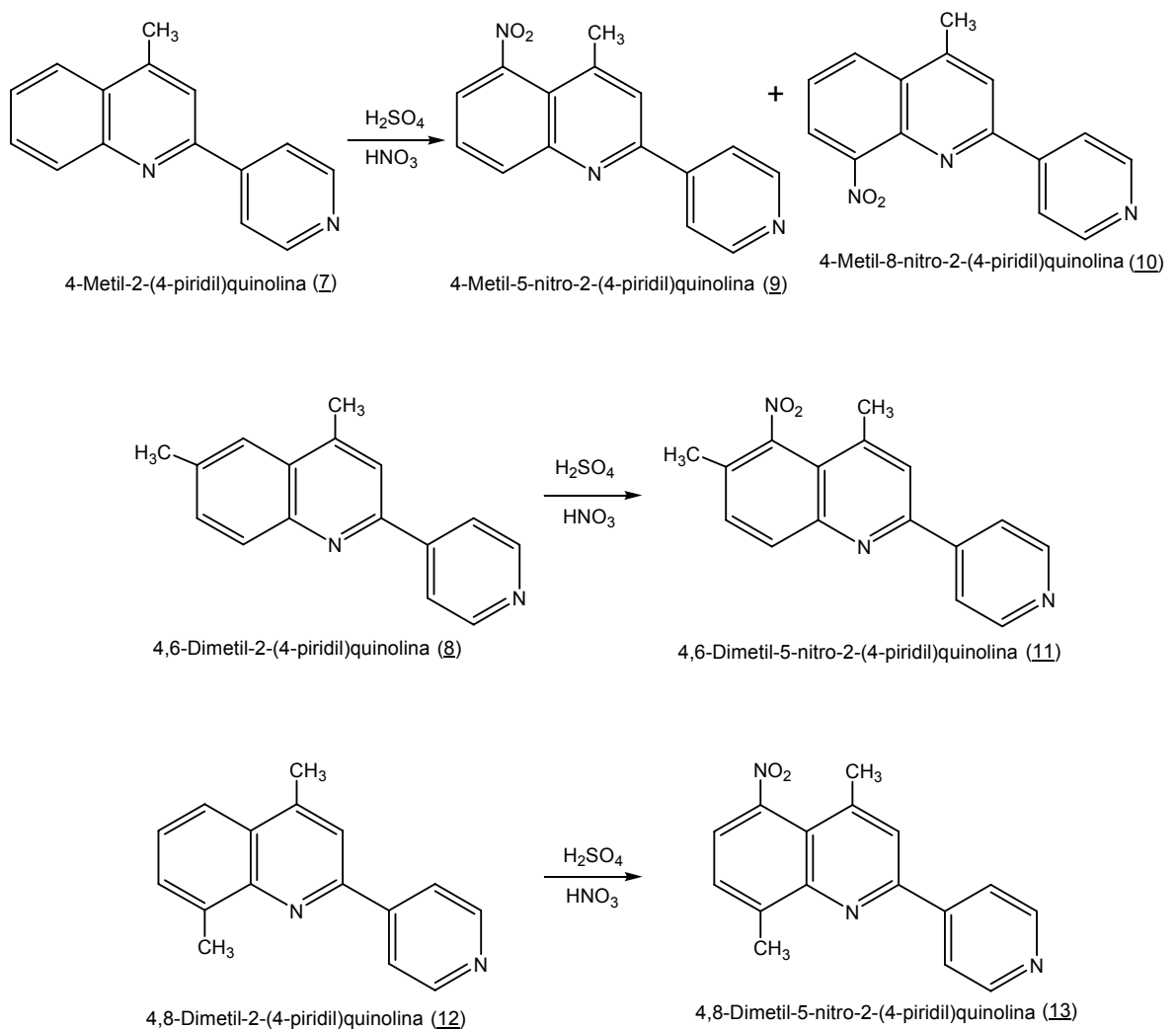
4,6-Dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8)

Compuesto preparado a partir de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (6) (1 g, 4 mmoles). La cromatografía en columna (éter/acetato de etilo 4:1) del crudo rindió el producto (8) (0.77 g, 0.003 moles, 77 %) como cristales amarillos. **CG-EM:** t_R 33.28 min., (m/z , %): 234 (M^+ , 100). **Fórmula empírica:** $C_{16}H_{14}N_2$ (**P.M.** : 234 g/mol).

3.2. Procedimiento general para la sustitución electrofílica aromática (nitración) de quinolinas sustituidas.

A cada una de las quinolinas (0.5 g) disueltas en ácido sulfúrico concentrado (10 mL) (la mínima cantidad) se le adicionó lentamente gota a gota la mezcla nitrante preparada a partir de ácido nítrico (0.33 g, 5.2 mmoles) disuelto en ácido sulfúrico concentrado (2 mL) (la adición se realizó a una temperatura de aproximadamente -10°C , sumergiendo el balón en un baño de hielo / cloruro de sodio en una relación 3:1). Una vez terminada la adición se agitó por 15 minutos y posteriormente la masa de reacción se vertió sobre hielo y se neutralizó con una solución de

hidróxido de sodio concentrado y se extrajo con cloroformo (3 x 10 mL). Los extractos orgánicos se secaron sobre sulfato de sodio y posteriormente el disolvente se separó por destilación a presión reducida. Se realizó cromatografía en columna sobre alúmina, utilizando como disolventes de elución una mezcla de éter de petróleo–acetato de etilo con un aumento gradual de la polaridad para purificar el crudo. En el **Esquema 21** se presentan las quinolinas sustituidas que se nitraron y los productos obtenidos.



Esquema 21. Ruta sintética para la nitración de algunas quinolinas sustituidas.

4-Metil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (9)

Compuesto preparado a partir de la 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (7) (0.5 g, 2.3 mmoles). **CG-EM:** t_R 35.87 min., (m/z , %): 265 (M^+ , 54), 248 (100). **Fórmula empírica:** $C_{15}H_{11}N_3O_2$ (**P.M.** : 265 g/mol).

4-Metil-8-nitro-2-(4-piridil)quinolina (10)

Compuesto preparado a partir de la 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (7) (0.5 g, 2.3 mmoles). **CG-EM:** t_R 41.33 min., (m/z , %): 265 (M^+ , 100). **Fórmula empírica:** $C_{15}H_{11}N_3O_2$ (**P.M.** : 265 g/mol).

La nitración a partir de la 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (7) no fue empleada en el estudio cinético porque se obtuvieron dos compuestos.

4,6-Dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11)

Compuesto preparado a partir de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8) (0.5 g, 2.1 mmoles). La cromatografía en columna (éter/acetato de etilo) del crudo rindió el producto (11) cuantitativamente (0.54 g, 1.9 mmoles) como cristales amarillos. **CG-EM:** t_R 57.73 min., (m/z , %): 279 (M^+ , 100). **1H RMN** (400 MHz) δ 8.79 (2H, dd, $J=6.15$; $J=1.65$, 2'-H), δ 8.22 (1H, d, $J=8.64$, 8-H), δ 8.04 (2H, dd, $J=6.16$, $J=1.66$, 3'-H), δ 7.78 (1H, s, 3-H), δ 7.62 (1H, d, $J=8.68$, 7-H), δ 2.68 (3H,s,6-H), δ 2.49 (3H,s,4-H). **Fórmula empírica:** $C_{16}H_{13}N_3O_2$ (**P.M.** : 279 g/mol).

4,8-Dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (13)

Compuesto preparado a partir de la 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (12) (este compuesto fue suministrado por el Laboratorio de Orgánica y Biomolecular) (0.5 g, 2.1 mmoles). La cromatografía en columna (éter/acetato de etilo) del crudo rindió

el producto **(13)** cuantitativamente (0.51 g, 1.8 mmoles) como cristales amarillos. **CG-EM:** t_R 37.72 min., (m/z , %): 279 (M^+ , 100). **Fórmula empírica:** $C_{16}H_{13}N_3O_2$ (**P.M. :** 279 g/mol).

3.3. Procedimiento para el estudio cinético de la reacción de nitración de quinolinas sustituidas

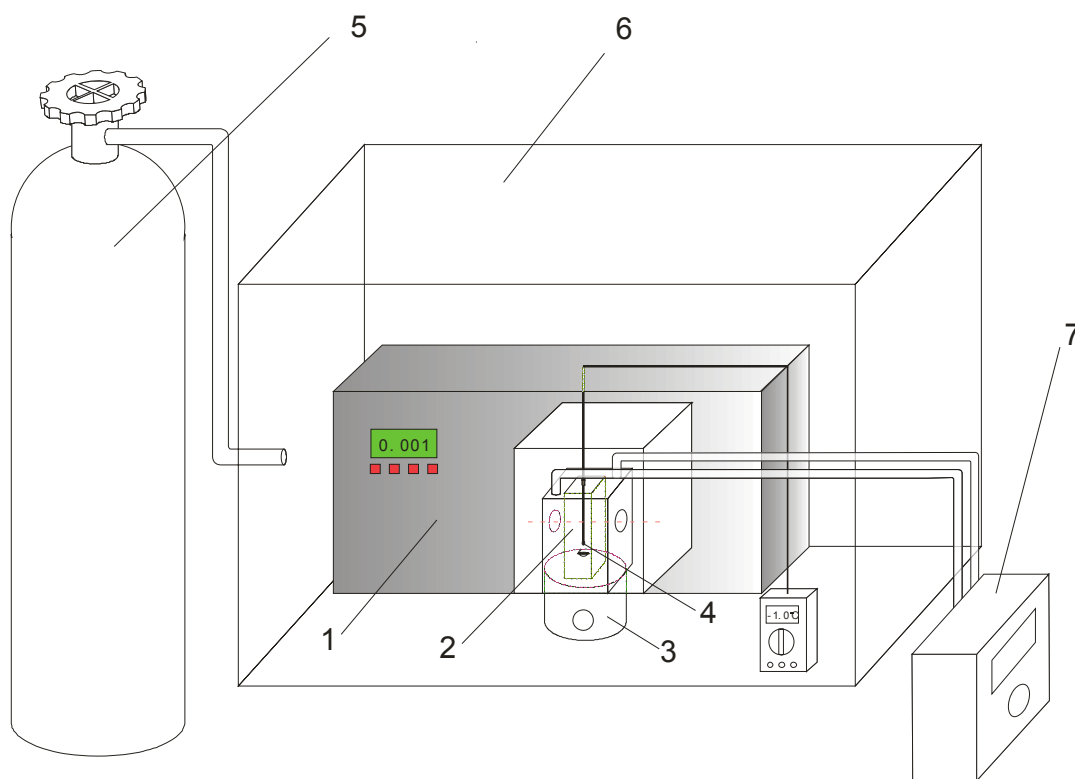


Figura 5. Sistema donde se estudió la cinética de la reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de quinolinas sustituidas.

Para el estudio cinético de las reacciones de nitración de quinolinas sustituidas se diseñó un sistema especial como lo ilustra la **figura 5**. El sistema consta de un espectrofotómetro *Perkin Elmer Lambda Bio 10* (1), con una cubeta fluorimétrica de cuarzo de 1 cm (2) (lugar donde se llevó a cabo la reacción), el cual posee un sistema de agitación (3) y una termocupla (4) para medir la temperatura. Al

sistema se le introdujo una corriente de nitrógeno (5) creando una atmósfera inerte dentro de la cámara (6). Para realizar la reacción fue necesario emplear temperaturas bajas, para lo cual se empleó un baño de recirculación Cole-Parmer (7) con una mezcla refrigerante (agua:propilenglicol) en relación 1:1, recirculando a través del portamuestra del espectrofotómetro.

3.3.1. Estudio cinético de la reacción de nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina

3.3.1.1. Análisis de las bandas de absorción por espectrofotometría UV-VIS.

Se identificaron las principales bandas de absorción por espectrofotometría UV-VIS, a temperatura constante (274 K) de la quinolina (4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina) y su compuesto nitrado (4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina); con el fin de monitorear la formación del producto (compuesto nitrado) a partir de su banda de absorción característica.

3.3.1.2. Curva de calibración de 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina

Se prepararon soluciones de calibración del compuesto nitrado en balones aforados de 2 mL, disolviendo en ácido sulfúrico concentrado, a partir de un patrón *stock* de 400 ppm (en ácido sulfúrico concentrado). Las concentraciones de las soluciones se encontraron entre 1,8-22 μ molar.

3.3.1.3. Cálculo del pseudo-orden de la reacción de nitración

Para calcular el pseudo orden de la reacción (tomando el agente nitrante en exceso pero a una concentración constante de 0.02 molar) se varió la concentración de la quinolina (4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina) en un rango de 8-21 μ molar.

3.3.1.4. Cálculo de la energía de activación aparente de la reacción y algunos otros parámetros termodinámicos.

Se efectuó la reacción de nitración a diferentes temperaturas (272-278 K) empleando una concentración constante de quinolina (17 μ molar) y un exceso de agente nitrante (0.02 Molar).

3.3.1.5. Cálculo del orden de la reacción

Para calcular el orden total de la reacción se realizó la reacción de nitración a diferentes concentraciones del agente nitrante (0.01-0.03 molar) pero a una concentración constante de quinolina (17 μ molar) y manteniendo la temperatura a 273 K.

3.3.2. Estudio cinético de la reacción de nitración de 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina

El estudio cinético de la reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de la quinolina sustituida (4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina) se realizó de la misma manera que lo descrito en el numeral 3.3.1.

3.4. Estudio de la quinolina empleando química computacional

Todos los cálculos se llevaron a cabo mediante el programa de computadora *Gaussian 03* [7]. Los parámetros geométricos para todos los reactantes, los estados de transición y los productos de la reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de quinolina fueron completamente optimizados empleando cálculos semi-empíricos (PM3) y cálculos *ab initio* (HF6-31G).

4 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La nitración de compuestos orgánicos ha sido una muy activa y gratificante área de investigación. Los compuestos nitroaromáticos o sus derivados han sido ampliamente usados como solventes, reactivos analíticos y son importantes intermedios en la preparación de perfumes, drogas, pesticidas y explosivos [64]. Los compuestos nitroaromáticos pueden también ser reducidos a aminas, los cuáles son valiosos intermedios en la síntesis de colorantes, reveladores fotográficos y antioxidantes [65].

Para el estudio cinético de la reacción de nitración de quinolinas sustituidas se sintetizaron y caracterizaron las quinolinas a partir de la metodología descrita en trabajos anteriores realizados en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular como se describió en la metodología [9,66]. A continuación se analizarán los diferentes compuestos obtenidos para sintetizar las quinolinas sustituidas.

4.1. Caracterización de las quinolinas y sus precursores

4.1.1. Síntesis y caracterización de las iminas

Hugo Schiff (1834-1915) describió por primera vez la reacción entre las aminas primarias y los compuestos carbonílicos; esta reacción dió productos con un doble enlace C=N, conocido como bases de Schiff o, de manera más general, iminas o azometinas [67]. Para la síntesis de las aldíminas en este trabajo se utilizó como componente carbonílico el 4-piridincarboxaldehído y como aminas la anilina y la 4-metilanilina. La respectiva amina y el compuesto carbonílico fueron sometidos a

reflujo en etanol, obteniéndose las respectivas iminas como líquidos muy viscosos que se purificaron por destilación obteniendo N-(4-piriliden)anilina (**1**) y N-(4-piriliden)-4-metilanilina (**2**) en forma de cristales, con rendimientos cuantitativos.

La caracterización de estos compuestos se llevó a cabo por espectroscopia infrarroja y espectrometría de masas. Los espectros infrarrojos de las dos iminas se caracterizaron por la presencia de la banda de vibración de tensión del grupo C=N en la región de 1670-1623 cm^{-1} . Se observa también la desaparición de las bandas características del grupo amino y del grupo carbonilo de los reactivos de partida. En el espectro infrarrojo de la N-(4-piriliden)anilina (**1**) se observa la señal del grupo C=N en 1621 cm^{-1} y para la N-(4-piriliden)-4-metilanilina (**2**) se observa la señal del grupo C=N en 1623 cm^{-1} (**Figura 6**).

Los espectros de masas de las iminas (**1**) y (**2**) presentan como ion pico de base el ión molecular los cuales corresponden a (m/z , %): 182 (M^+ , 100) y (m/z , %): 196 (M^+ , 100) respectivamente, confirmando la fórmula de la masa condensada de las iminas. En la **Figura 7** se presenta el espectro de masas de la imina (**2**).

De esta manera se obtuvieron las N-arilaminas que como se describió en capítulos anteriores son sustratos versátiles en la síntesis de derivados quinolínicos.

4.1.2. Síntesis y caracterización de las homoalilaminas

Las aldiminas pueden ser convertidas a aminas por tratamiento con reactivos de Grignard. Los reactivos de Grignard, los haluros de organomagnesio, reciben su nombre en honor a Víctor Grignard (1871-1935), quien recibió el premio Nobel de Química en 1912 por este hallazgo [68]. La contribución de Grignard fue el descubrimiento de que los haluros de organomagnesio podían ser preparados y usados en gran número de síntesis, a partir de un haluro orgánico y magnesio metálico en un disolvente básico como el éter dietílico.

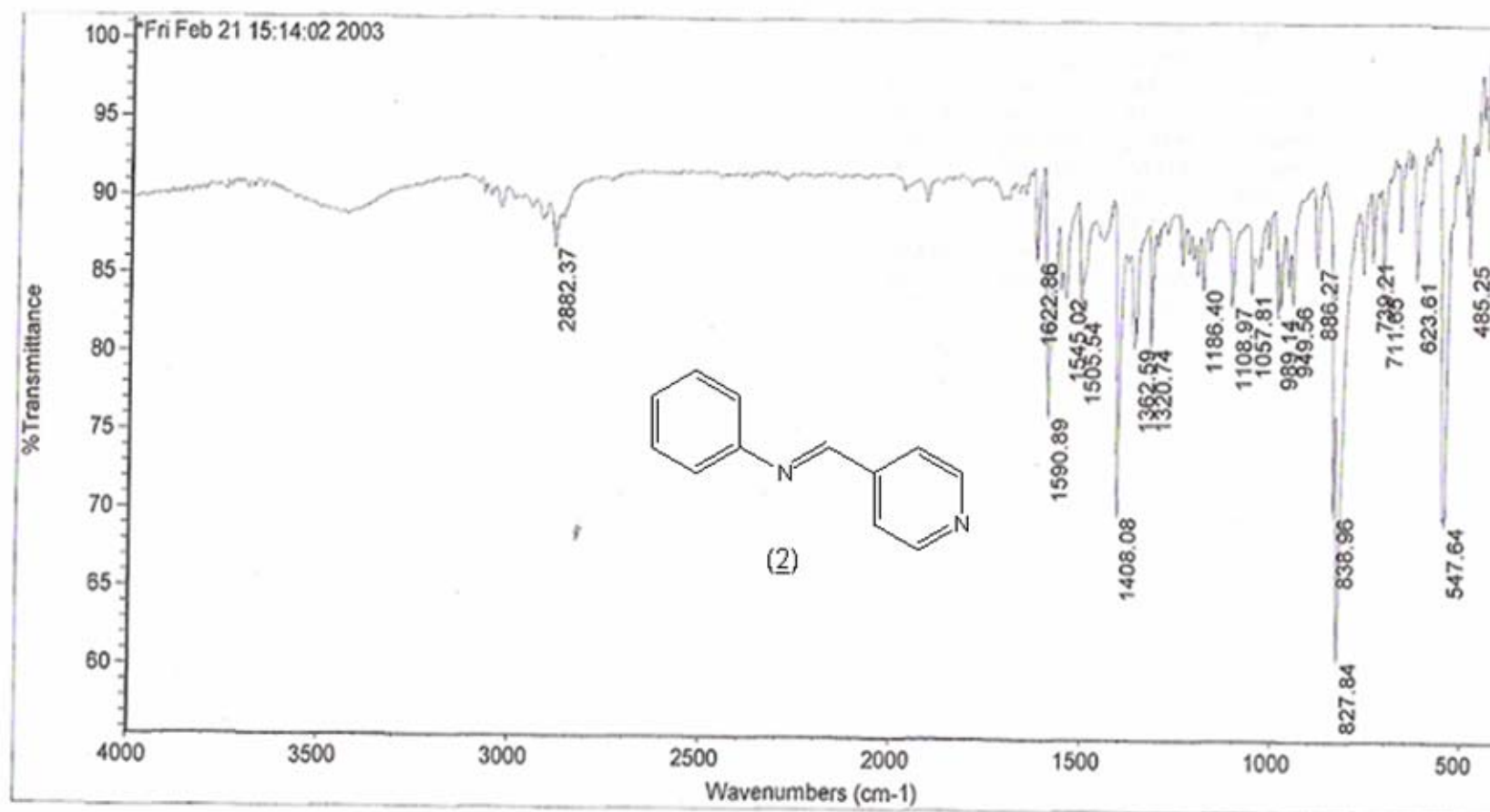


Figura 6. Espectro infrarrojo de N-(4-piriliden)-4-metilanilina (2).

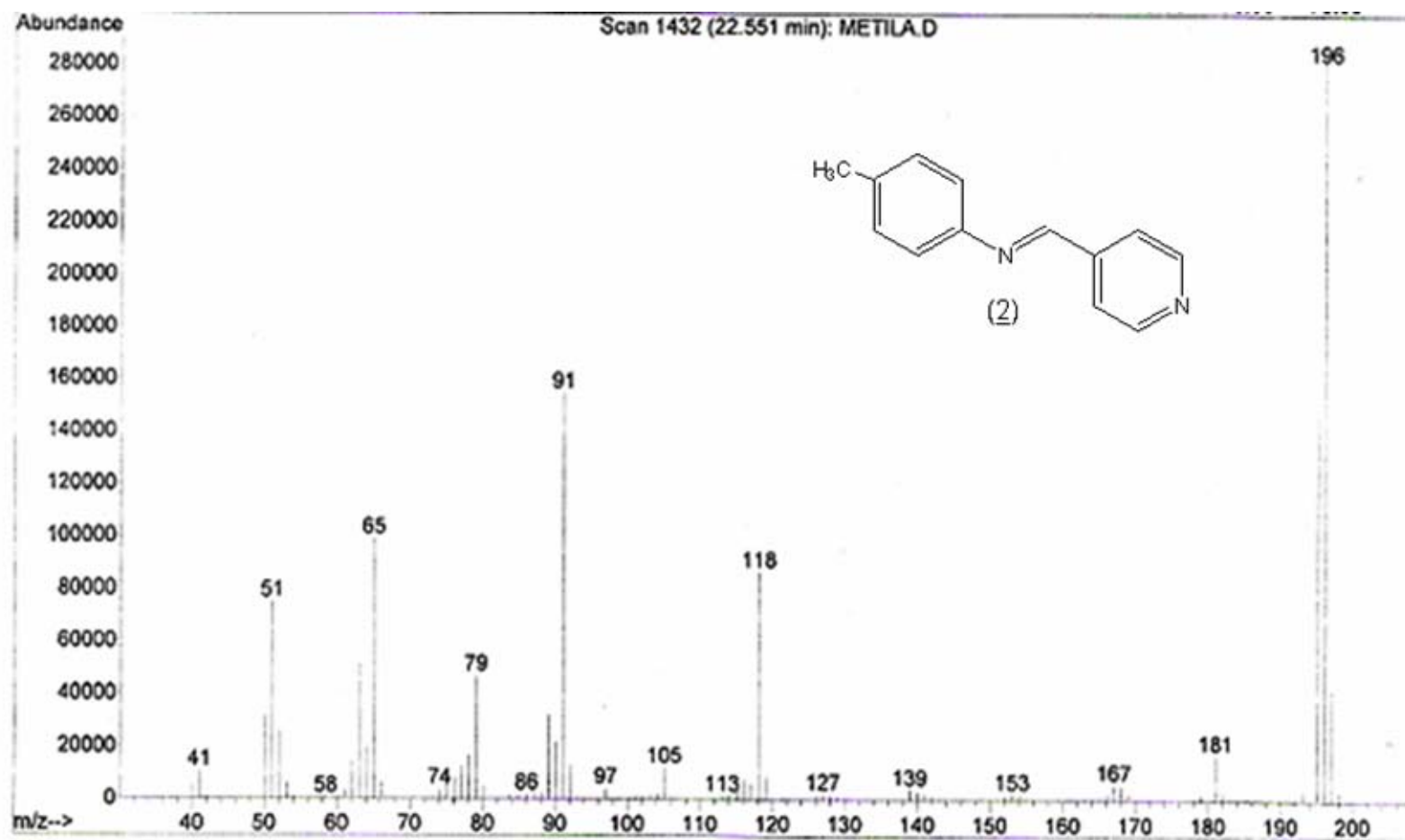


Figura 7. Espectro de masas de N-(4-piriliden)-4-metilanilina (2).

Las homoalilaminas: 4-N-(fenil)amino-4-(4-piridil)1-buteno (**3**) y el 4-N-(4-metilfenil)amino-4-(4-piridil)-1-buteno (**4**) se obtuvieron por la C-alilación del enlace imínico a temperatura ambiente, adicionando las respectivas iminas disueltas en éter etílico anhidro sobre el bromuro de alilmagnesio, preparado inmediatamente antes de su uso por adición del bromuro de alilo a una suspensión agitada de virutas de magnesio y un cristal de yodo, en éter etílico. Después de terminada, la reacción se calentó a ebullición (35°C) con agitación durante toda la noche. Se trató con hielo y cloruro de amonio. Se extrajo con éter y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio. El disolvente y los residuos de reactivos se separaron por destilación.

La espectroscopia infrarroja de las homoalilaminas (**3**) y (**4**) muestra la aparición de una banda intensa en la zona de 3429-3252 cm^{-1} correspondiente a la vibración de tensión del grupo N-H; para el compuesto (**3**) esta vibración aparece como una banda intensa en 3291 cm^{-1} y para el compuesto (**4**) en 3273 cm^{-1} . La presencia del fragmento olefínico terminal es observada en la zona de 930-907 cm^{-1} , correspondiente a la vibración de flexión fuera del plano del enlace simple que contiene el carbono sp^2 (H-C=), ésta vibración es observada en 921 cm^{-1} y 907 cm^{-1} para los compuestos (**3**) y (**4**) respectivamente. En la **Figura 8** se observa el espectro infrarrojo para la homoalilamina (**3**).

En los espectros de masas de las homoalilaminas (**3**) y (**4**) se observó la presencia del ión molecular (m/z , %): 224 (M^+ , 5) para (**3**) y (m/z , %): 238 (M^+ , 5) para el compuesto (**4**) (**Figura 9**); en donde se obtuvieron señales de los iones moleculares de muy baja intensidad. Se observó que el ion pico de base para los dos compuestos corresponde a la pérdida del grupo alilo (ruptura arílica) ($\text{M} - 41$)⁺.

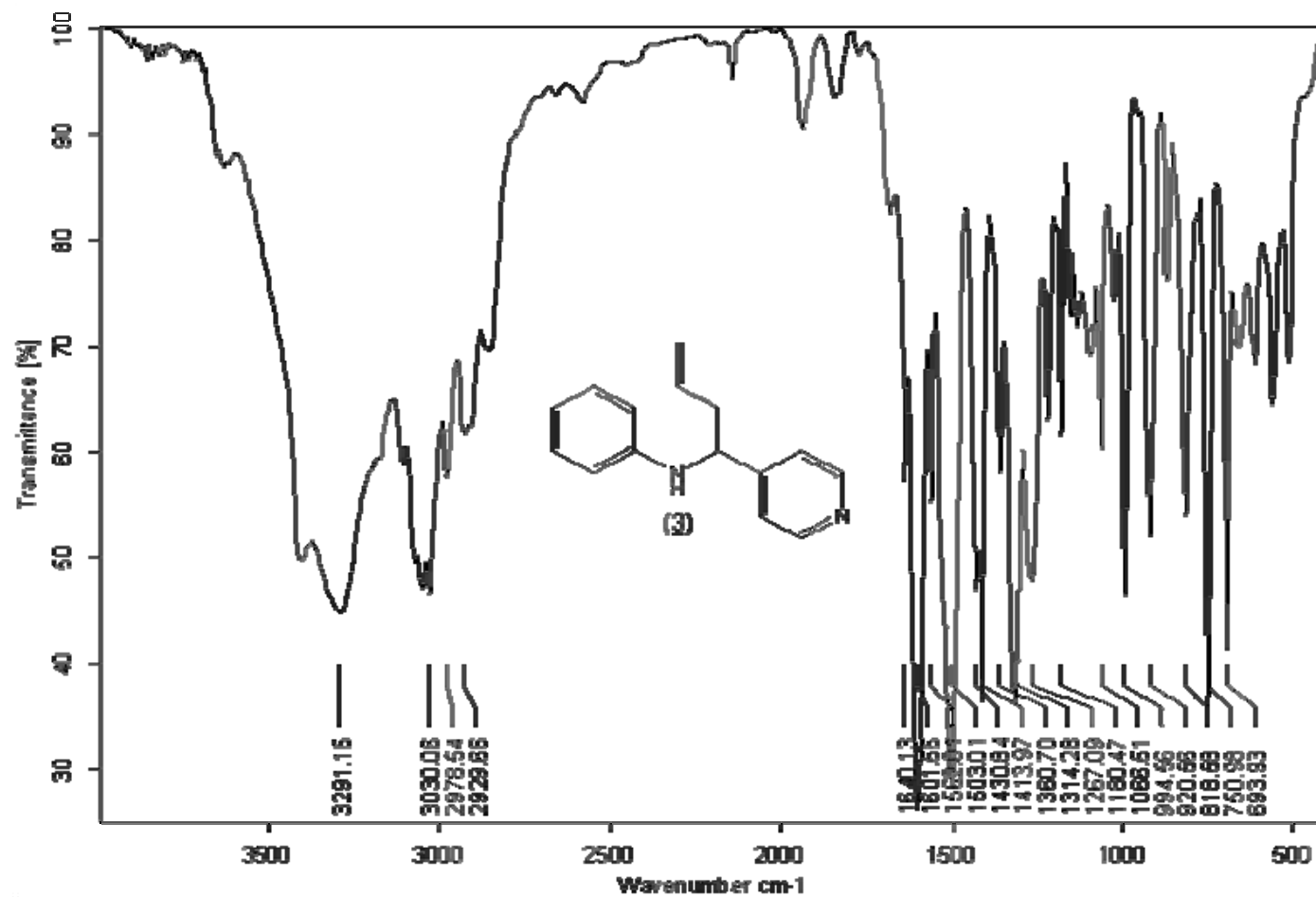


Figura 8. Espectro infrarrojo de 4-N-(fenil)amino-4-(4-piridil)-1-buteno (3).

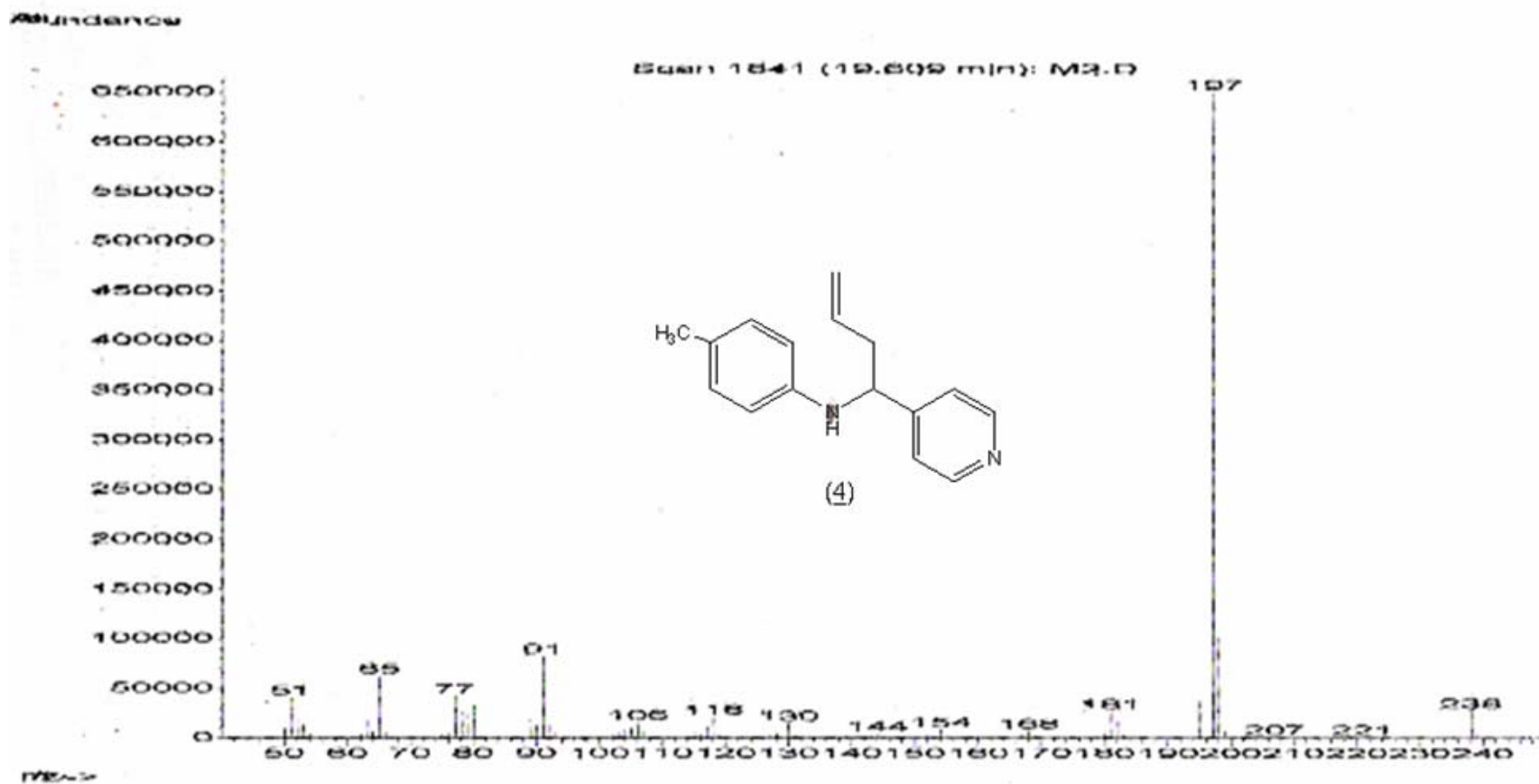


Figura 9. Espectro de masas de 4-N-(4-metilfenil)amino-4-(4-piridil)-1-buteno (4).

4.1.3. Síntesis y caracterización de las tetrahydroquinolinas

Se cree que la formación de las tetrahydroquinolinas a partir de las homoalilaminas inicia por la protonación del nitrógeno y la aparición de un carbocatión secundario, el cual ataca al anillo bencénico, dando lugar a un heterociclo de seis miembros. Esta explicación está de acuerdo con la amplia información acumulada en la literatura sobre las alquilaciones y acilaciones de *Friedel-Crafts*, en sus versiones intramoleculares [69]. Según las reglas de Baldwin esta ciclación iónica se clasifica como la ciclación 6-*Exo-trig* (formación de un anillo a partir de un enlace doble, un sistema trigonal- sp^2) y es permitida [9].

Las tetrahydroquinolinas: la 4-metil-2-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**5**) y la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**6**) se sintetizaron a partir de las respectivas homoalilaminas disueltas en la mínima cantidad de cloroformo y tratadas con ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se calentó con agitación vigorosa a 95-100°C durante 10 horas (supervisando la reacción por CCF). La mezcla se enfrió a 0°C y se llevó a pH 12 por adición de una solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio. Los productos se extrajeron con diclorometano y las capas orgánicas se secaron sobre sulfato de sodio. Los productos crudos se pasaron por una columna corta de gel de sílice y se lavaron con diclorometano, posteriormente se extrajo el solvente por destilación y se aislaron por cromatografía en columna sobre alúmina.

En los espectros infrarrojos de las tetrahydroquinolinas (**5**) y (**6**) se observan las bandas de tensión del grupo N-H que siguen siendo intensas y aparecen en 3291 y 3273 cm^{-1} respectivamente. Las bandas de vibración de flexión fuera del plano del alqueno (compuestos de partida) desaparecen.

Los datos obtenidos a partir de cromatografía de gases acoplada con espectrometría de masas indican que los compuestos (**5**) y (**6**) se formaron como

mezclas de dos isómeros geométricos en los cuales la fragmentación de estos isómeros es muy similar, (el ion molecular corresponde al ion pico de base) aunque la intensidad de algunos es diferente. Estos diastereoisómeros corresponden a la diferente orientación espacial, *cis* y *trans* debido a la presencia del carbono quiral en la posición C-4. Los cromatogramas presentaron la formación preferencial de uno de los isómeros. Con base en estudios anteriores [9] el diastereoisómero en mayor proporción correspondería al *cis*, probablemente como isómero conformacional *ee*, debido a la menor energía que presenta esta conformación.

Se ha encontrado que los derivados de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina presentan actividad analgésica, anticancerígena, anticoagulante, antiarrítmica, siendo por tanto compuestos de interés medicinal [8].

4.1.4. Síntesis y caracterización de quinolinas sustituidas

Para sintetizar las quinolinas, 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (**7**) y 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**8**) se siguió el procedimiento descrito en trabajos anteriores [9, 66], Una rápida fusión de las tetrahydroquinolinas con azufre elemental en polvo a una temperatura entre 270-300°C, durante 10-20 minutos condujo a los compuestos oxidados. La reacción se controló por el desprendimiento de ácido sulfhídrico. Posteriormente se purificó por cromatografía en columna sobre alúmina. Los rendimientos obtenidos de los productos bajo estas condiciones fueron bastante buenos.

En los espectros infrarrojos de las quinolinas (**7**) y (**8**) se presenta la desaparición de la banda correspondiente a la vibración N-H. Los espectros de masas de las quinolinas (**7**) y (**8**) debido a su gran estabilidad, presentan iones moleculares que corresponden al ion pico de base, (*m/z*, %): 220 (M^+ , 100) para (**7**) y (*m/z*, %): 234 (M^+ , 100) para el compuesto (**8**) (Figura 10).

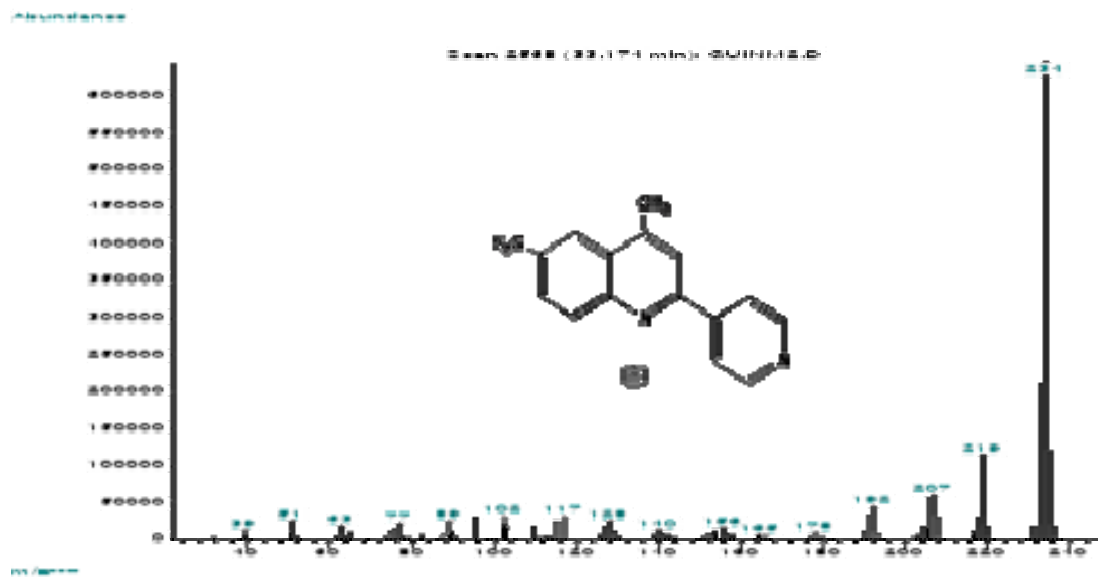
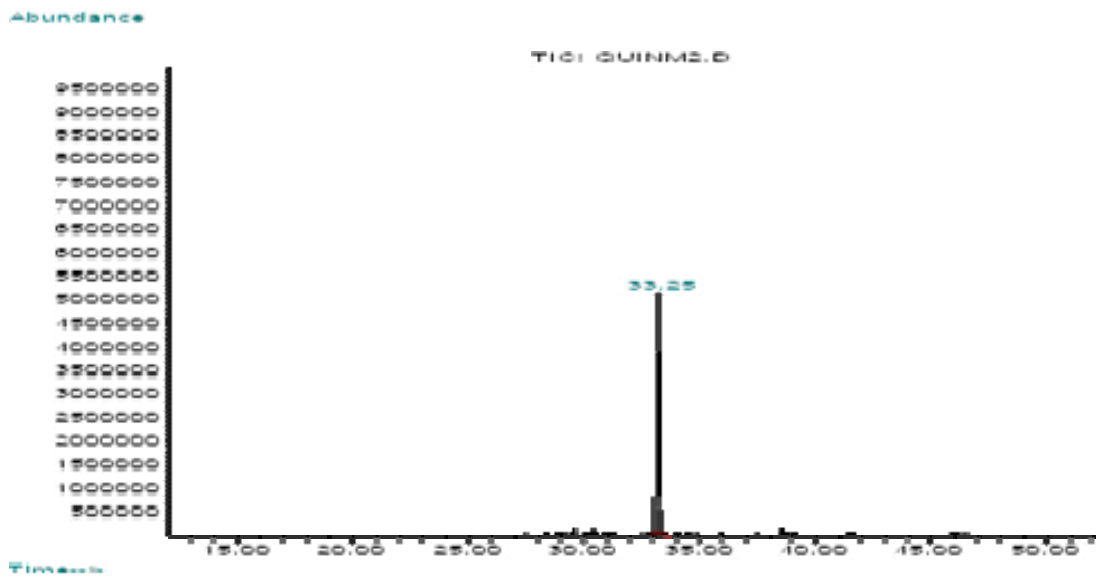


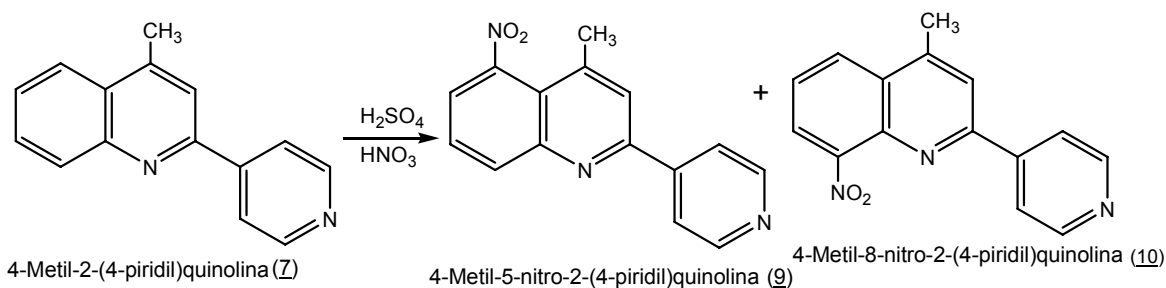
Figura 10. Análisis de CG-EM de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8).

4.2. Reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de quinolinas sustituidas.

Los primeros compuestos aromáticos nitrados fueron obtenidos por Mitscherlich en 1834 por tratamiento del alquitrán de hulla con ácido nítrico fumante [11]. Después en 1845, Hofmann y Muspratt reportaron su trabajo sobre la nitración del benceno para obtener mono y di-nitro bencenos usando una mezcla de ácidos sulfúrico y nítrico. El número de compuestos nitroaromáticos que se encuentran de manera natural es pequeño; el primer compuesto reconocido fue el cloroanfenicol, un importante compuesto extraído a partir de *Streptomyces venezuelae* identificado en 1949; éste descubrimiento estimuló investigaciones en el papel de los grupos nitro en la actividad farmacológica. Recientemente se reportó la síntesis y evaluación de la actividad anti-tripanosoma de las 4-alkilamino-6-nitroquinolinas con muy buenos resultados. También se han desarrollado neurotransmisores como la 6-nitroquipazina, potente y selectivo antagonista de la serotonina [12]. Adicionalmente, la nitración de quinolinas es un paso intermedio en la síntesis de aminoquinolinas que presentan actividad biológica [66, 70].

La nitración de las quinolinas sustituidas: la 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (**7**), la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**8**) y la 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**12**) se llevó a cabo de manera clásica, con mezcla nitrante ($\text{HNO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$) a baja temperatura (-10°C). Los productos se obtuvieron con rendimientos cuantitativos.

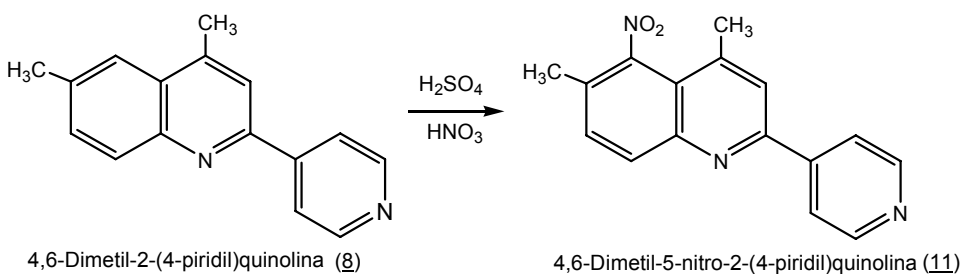
La nitración de 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (**7**) produce dos regioisómeros: la 4-metil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**9**) y la 4-metil-8-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**10**) (**Esquema 22**).



Esquema 22. Nitración de 4-metil-2-(4-piridil)quinolina (7).

Los espectros de masas de los compuestos nitrados (9) y (10) presentan algunas diferencias; en ambos espectros se observa el ion molecular, para el compuesto (10) se tiene (m/z , %): 265 (M^+ , 100), mientras que para el compuesto (9) se presenta (m/z , %): 265 (M^+ , 54), 248 (100), en donde el ion 248 se observa como consecuencia de una pérdida de radical hidroxilo a partir del ion molecular ocasionado por un efecto orto.

La nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8) produjo solo un compuesto, 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11) (**Esquema 23**).



Esquema 23. Nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8).

El análisis por CG-EM del producto mostró la presencia de una sola señal. El análisis del espectro de masas presenta el ion molecular (m/z , %): 279 (M^+ , 100) de masa impar, debido a la regla del nitrógeno. El ion molecular sufre una pérdida de un radical hidroxilo, generando el ion m/z 262 el cual posteriormente sufre una pérdida de NO generando el ion m/z 232 (**Figura 10**).

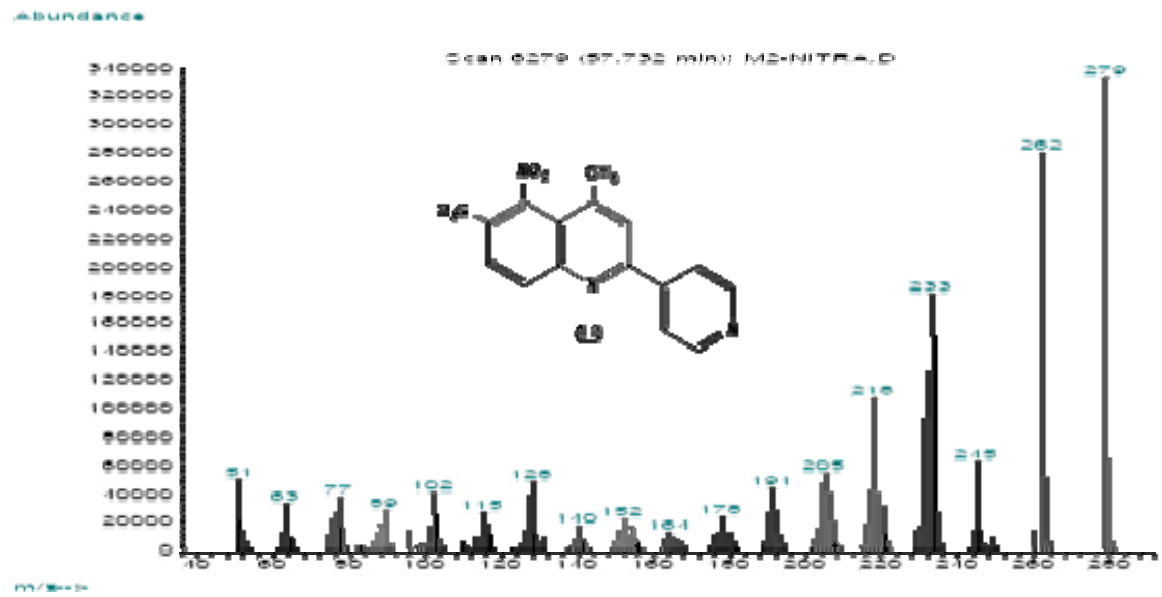
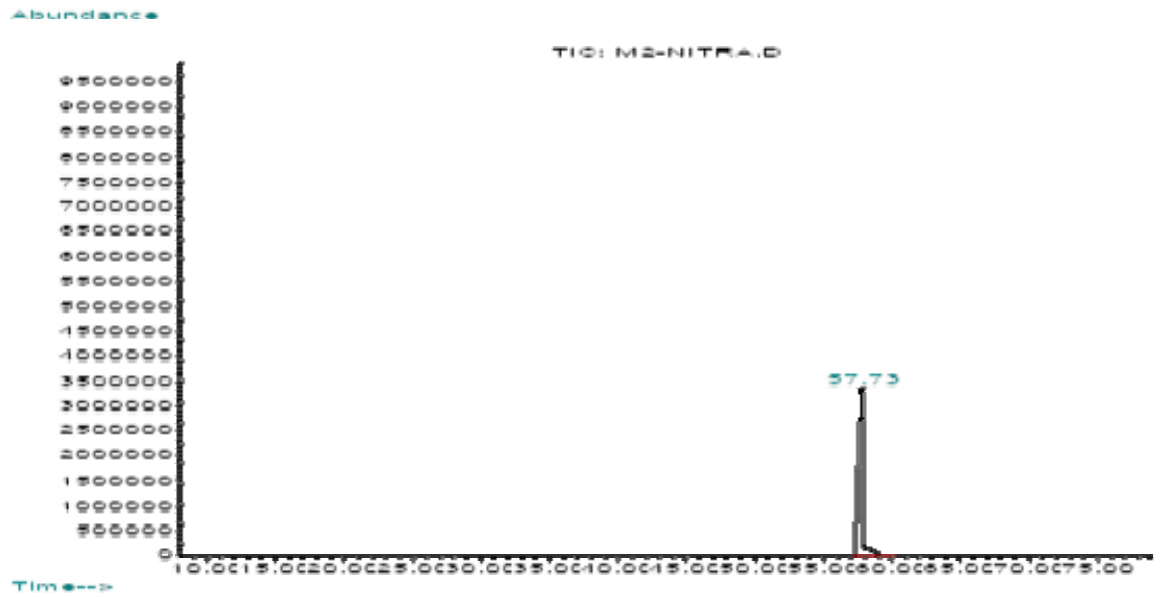


Figura 11. Análisis CG-EM de la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11).

Los análisis de RMN-¹H confirmaron la presencia de un solo isómero y la desaparición de la señal correspondiente al protón cinco (H-5) de la quinolina que indica que la nitración ocurrió regioselectivamente en esta posición, formándose la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) (**Figura 12**).

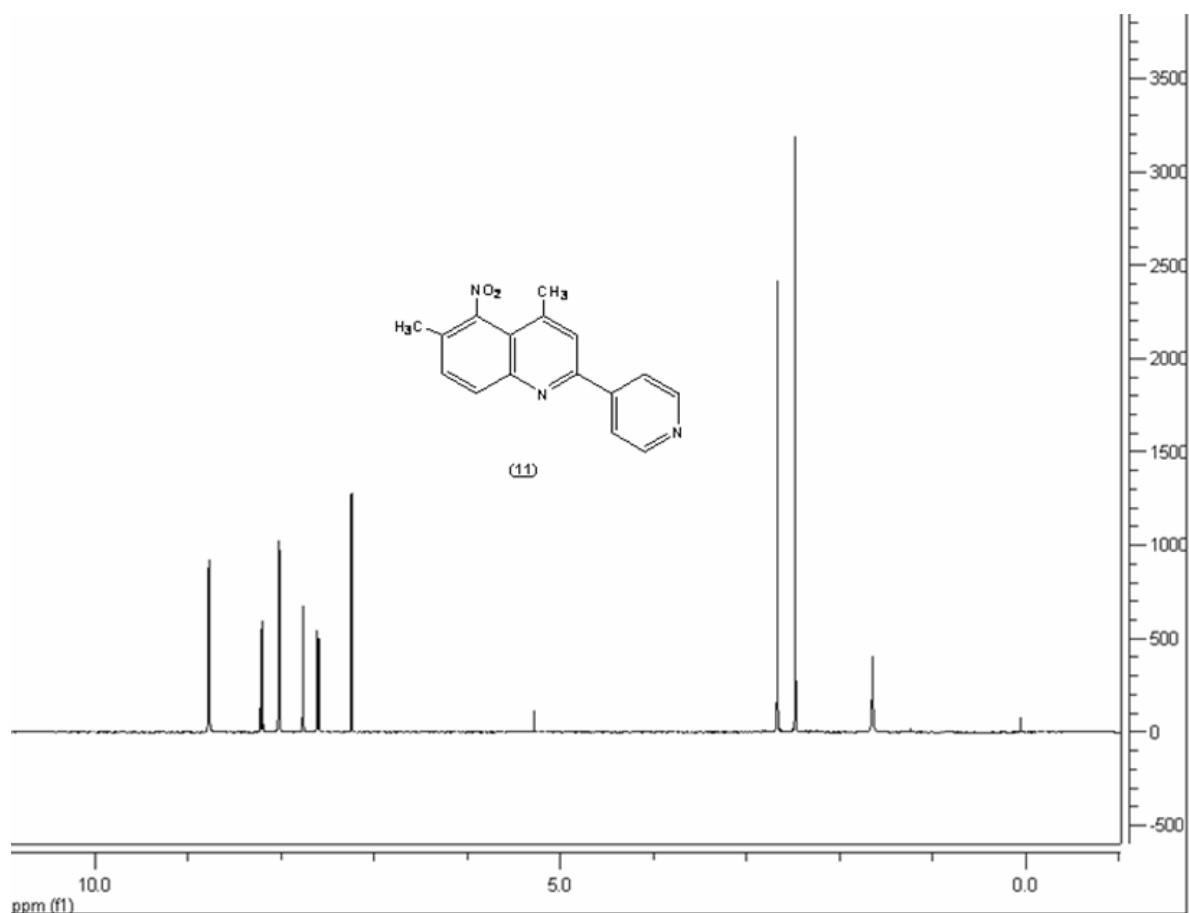
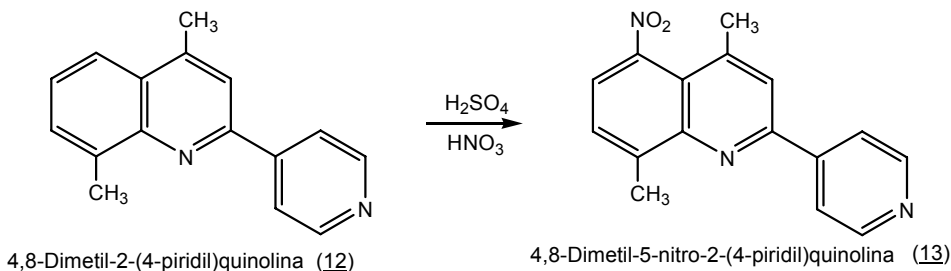


Figura 12. Espectro de RMN-¹H de la nitroquinolina (**11**)

Esta regioselectividad puede ser causada principalmente por la orientación concertada del grupo metilo y el nitrógeno protonado, pero principalmente se debe a la presencia del metilo que es un director *orto* y un grupo dador de electrones,

capaz de estabilizar la carga positiva en el átomo de carbono nuclear adyacente [9].

La nitración de 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**12**) produjo también solo un compuesto, la 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**) (**Esquema 24**).



Esquema 24. Nitración de 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**12**).

El análisis por CG-EM del producto mostró la presencia de una sola señal con el peso molecular correspondiente a la fórmula condensada del nitrocompuesto (m/z , %): 279 (M^+ , 100).

4.3. Estudio cinético de la reacción de nitración de quinolinas

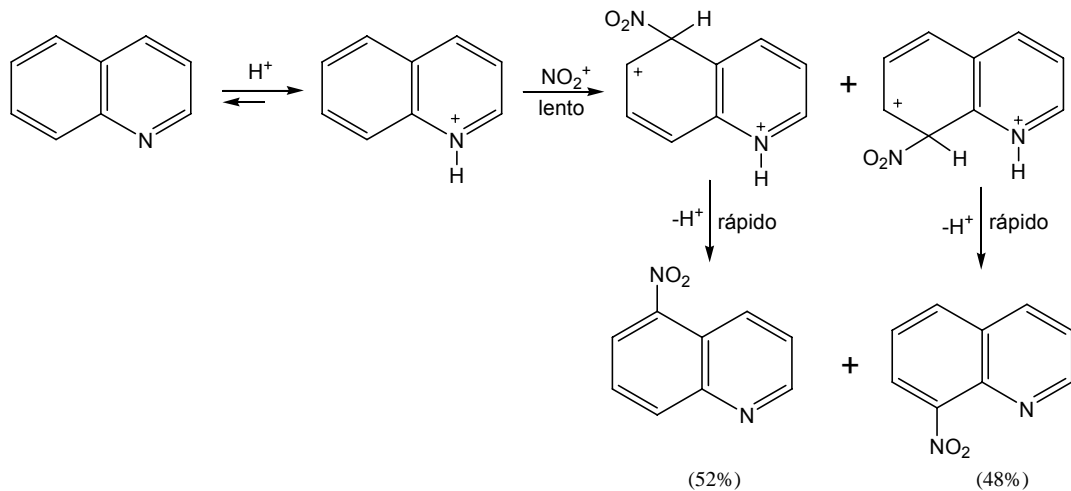
La sustitución electrofílica es una reacción característica de la química del benceno; pero algunos heterociclos π deficientes como la piridina y la quinolina pueden sufrir esta reacción [71].

Muchas reacciones de la quinolina son análogas a las de la piridina. La protonación y las reacciones de otros electrófilos en el nitrógeno son muy similares a las de la piridina: la quinolina ($pK_a = 4.94$) forma sales cristalinas con una amplia variedad de ácidos inorgánicos y orgánicos, y complejos con trifluoruro de boro, trióxido de azufre y otros ácidos de Lewis.

La sustitución electrofílica, que es difícil en la piridina, es mucho más fácil en el caso de la quinolina. El átomo de nitrógeno del anillo, aún cuando está protonado, tiene mucha menos influencia sobre la reactividad de los átomos de carbono del anillo carbocíclico que en los de la piridina (los factores parciales de velocidad de nitración de los cationes son de aproximadamente 10^{-7}); como resultado, la sustitución electrofílica es un método útil para introducir sustituyentes en los anillos carbocíclicos de la quinolina. De igual manera que en el naftaleno, se favorece cinéticamente el ataque electrofílico en los átomos de carbono α (en este caso, las posiciones 5 y 8); los intermediarios están más estabilizados que los que se forman por ataque en las posiciones β (6 y 7) [71].

En condiciones fuertemente ácidas, la quinolina da sales cuaternarias (catión quinolinio) a través de las cuales se efectúa la sustitución electrofílica que tiene lugar preferentemente en los anillos carbocíclicos, por lo general en las posiciones 5 y 8. En el **esquema 25** se presenta una posible ruta para la reacción de nitración de la quinolina empleando ácido nítrico en ácido sulfúrico concentrado.

Para realizar el estudio cinético de la nitración regioselectiva de las quinolinas sustituidas: la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**8**) y la 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**12**) fue necesario construir el sistema mostrado en la metodología (**Figura 5**) para el cual se ajustaron, como se describió anteriormente, todos los parámetros (agitación, temperatura, atmósfera libre de humedad) con el fin de llevar a cabo la reacción dentro del espectrofotómetro y poder medir la cinética de la nitración de cada una de las quinolinas sustituidas de acuerdo con el cambio en las bandas de absorción correspondientes al espectro UV-VIS (200-400 nm) característico de cada una de las nitroquinolinas sustituidas (4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) y 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**)) que se formaron.



Esquema 25. Posible ruta para la nitración de la quinolina.

4.3.1. Análisis cinético de la reacción de nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina

La 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**8**) y su compuesto nitrado, la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**), fueron evaluados por espectrofotometría UV-VIS en el sistema descrito en la **Figura 5** empleando agitación y temperatura (274 K) constantes; bajo estas condiciones se encontraron los respectivos espectros de absorción UV-VIS (**Figuras 13 y 14**).

Como se puede observar, los espectros de absorción UV-VIS para estos dos compuestos son similares, pero se perciben algunos desplazamientos. Para la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**8**) se tienen dos máximos en las longitudes de onda de 342 y 280 nm; mientras que para la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) se presentan dos máximos en las longitudes de onda de 322 y 264 nm. Debido a estas diferencias se monitoreó la formación del producto, 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina en el rango de longitudes de onda cercano a 264 nm.

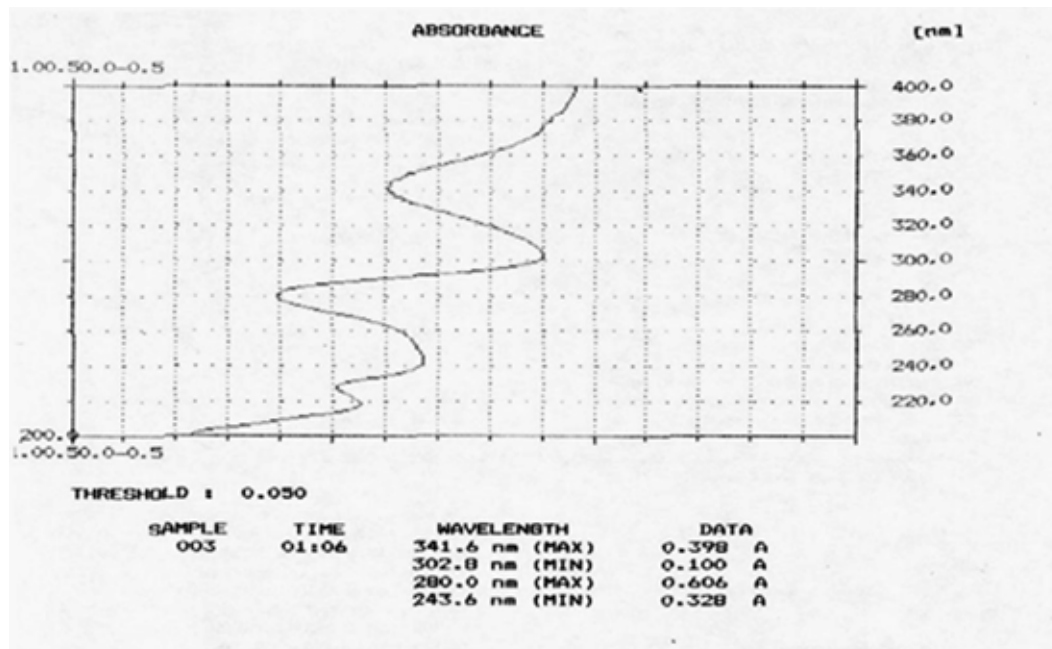


Figura 13. Espectro de absorción UV-VIS de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (8)

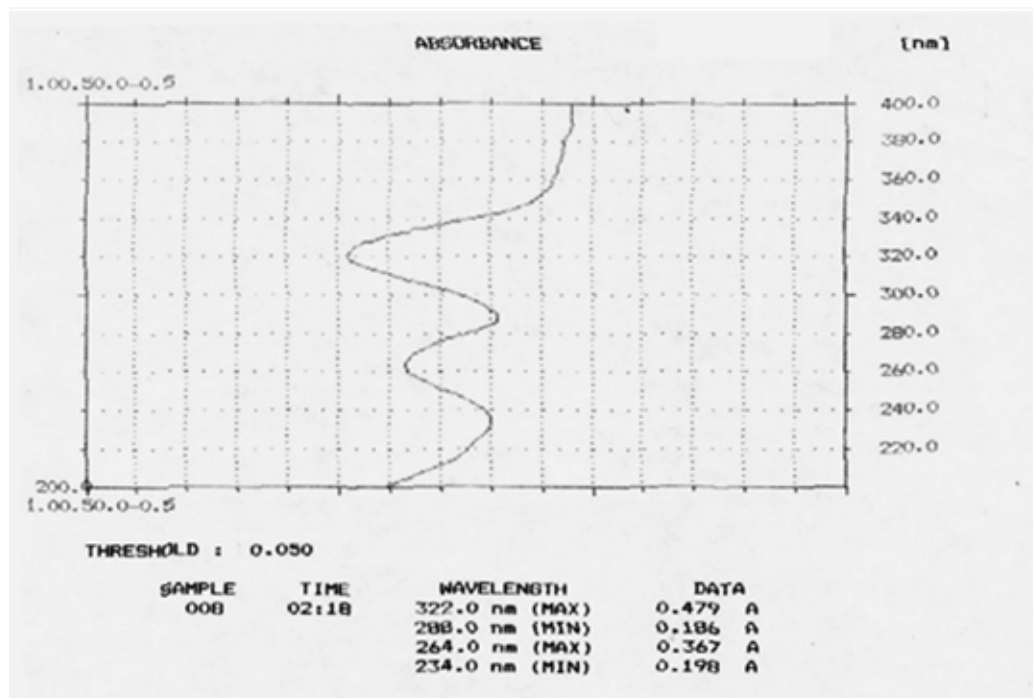


Figura 14. Espectro de absorción UV-VIS de la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (11).

En la **Figura 15** se observa la curva de calibración obtenida bajo condiciones de agitación y temperatura (274 K) constantes, empleando el sistema mostrado en la **Figura 5**. Para la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) se obtuvo una buena correlación en el rango de concentración de 1,8 - 22 μ molar.

La reacción de nitración se realizó empleando el sistema descrito anteriormente (**Figura 5**). Se tomó la quinolina sustituida (a diferentes concentraciones y temperaturas) y se disolvió en ácido sulfúrico concentrado, con posterior adición de una mezcla nitrante preparada a partir de ácido nítrico y ácido sulfúrico concentrado (la cual se encontraba a la misma temperatura del sistema).

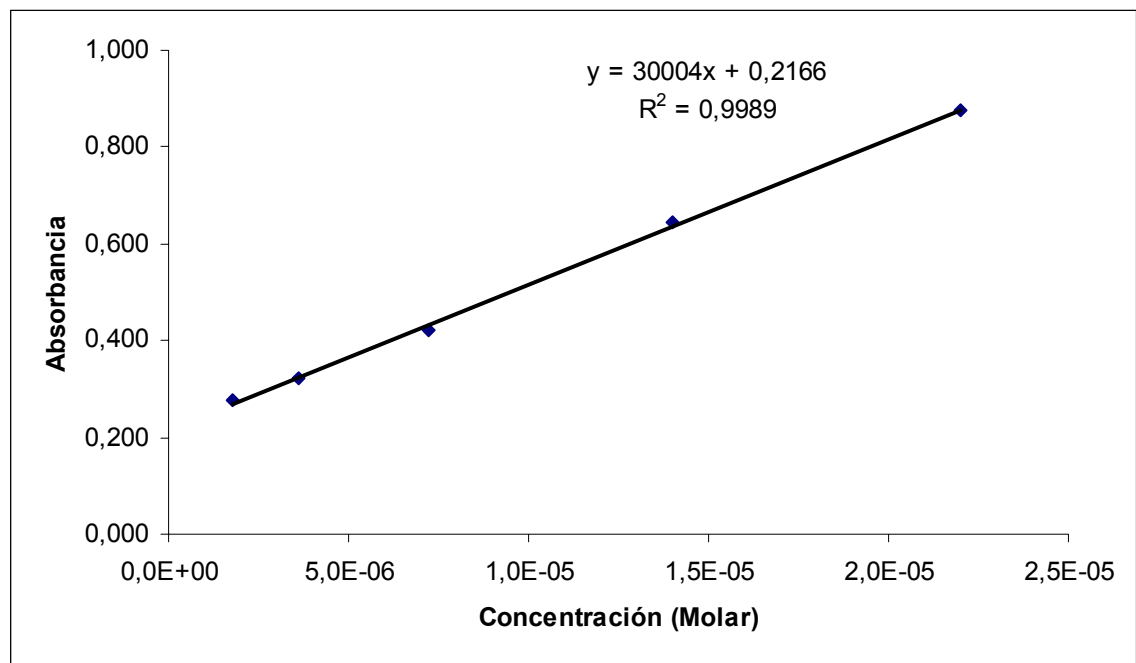


Figura 15. Curva de calibración obtenida por espectrofotometría UV-VIS de la 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) a diferentes concentraciones.

Para poder realizar el estudio cinético se tomó uno de los reactivos (agente nitrante) en exceso (0.02 Molar) y se varió la concentración de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**8**) en un rango de 8 – 21 μ molar; con el fin de calcular el pseudo-

orden de la reacción y la constante de velocidad de la reacción (K).

En la **Figura 16** se presenta la variación en la absorbancia a una longitud de onda aproximada de 264 nm del compuesto formado (4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**)) a partir de la reacción de nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**8**) a diferentes concentraciones y a una concentración de agente nitrante (0.02 Molar), agitación y temperatura (274 K) constantes.

Empleando la curva de calibración del 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) se obtuvo para cada uno de los valores de absorbancia del producto formado un valor de concentración en el tiempo (**Figura 17**).

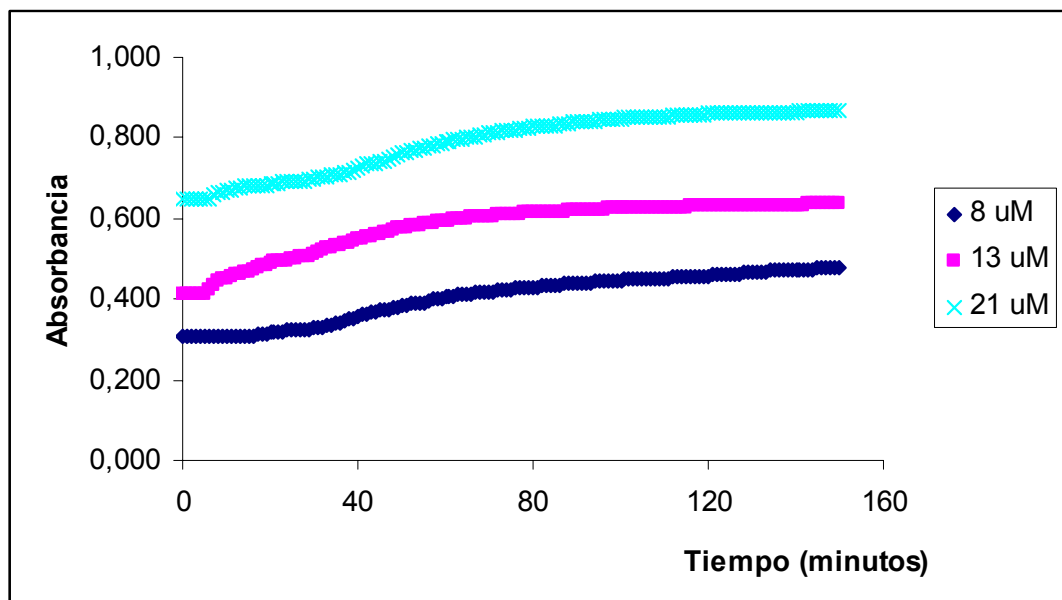


Figura 16. Variación en la absorbancia del compuesto 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) formado a partir de la nitración de la respectiva quinolina sustituida, a diferentes concentraciones y con una longitud de onda de 264 nm.

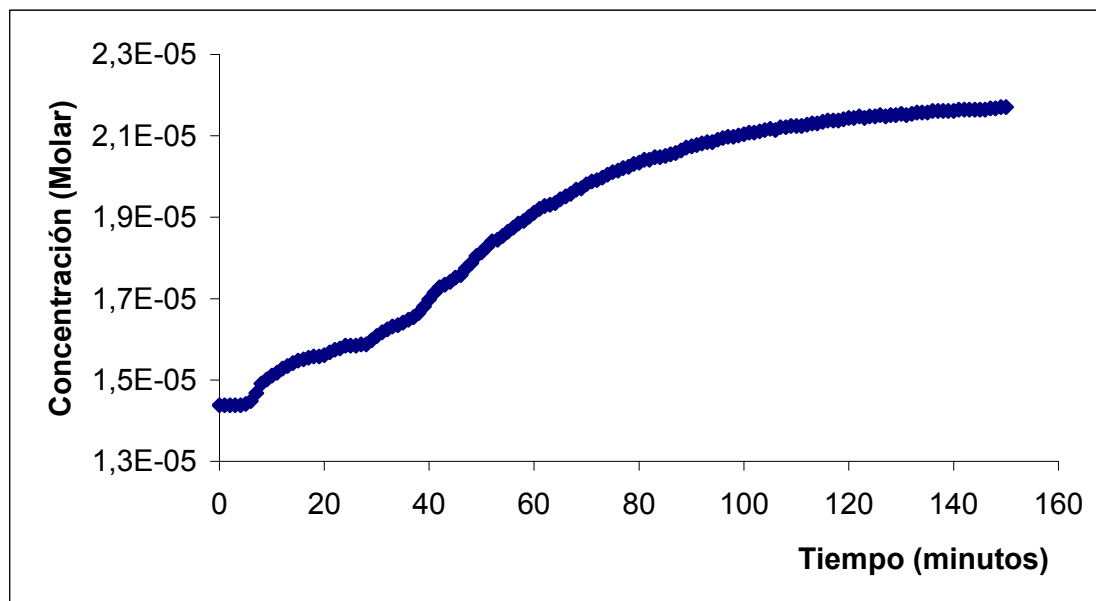


Figura 17. Variación de la concentración en el tiempo, del producto de la nitración a partir de la quinolina (8) a una concentración de 21 μM .

Para determinar el orden y la constante de velocidad (k) de la reacción es necesario suponer un posible mecanismo a través del cual se lleve a cabo la reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración). Si se toma un esquema sencillo en el que los reactivos se transforman directamente en productos, la reacción presenta desviaciones bastante considerables que no permiten determinar su orden o velocidad [72-73]. Esta desviación es ocasionada como consecuencia de una reacción inversa; considerando que todo el reactivo, quinolina sustituida, el cual se denominará Q , con una concentración inicial $[q_0]$, y al cabo de un tiempo t la concentración del producto, nitroquinolina, denominado $[P]$ se tiene que la concentración de $[Q]$ en el tiempo será $[q_0 - P]$. La velocidad de la reacción de izquierda a derecha es $k_1'[q_0 - P]$, donde k_1' es k_1 multiplicado por la concentración del agente nitrante que se encuentra en exceso, denominado, $[N]$ (debido a esto se debe hablar de un pseudo orden de la reacción) y la velocidad de derecha a izquierda está dada por $k_{-1}[P]$; la velocidad total de producto P será:

$$d[P] / dt = k_1'[q_0 - P] - k_{-1}[P]$$

En el equilibrio $d[P] / dt = 0$ y $[P] = [Pe]$

Luego de realizar una serie de aproximaciones y despejes matemáticos se llega a la integral:

$$\int_0^P \frac{dP}{[Pe - P]^n / [Pe]} = (k_1' + k_{-1}) \int_0^t dt$$

Donde, n corresponde al orden de la reacción; si n es igual a 1 la solución a esta integral sería:

$$\ln \frac{[Pe]}{[Pe - Pt]} = (k_1' + k_{-1})t$$

Un dibujo de $\ln [Pe]/[Pe - P]$ versus el tiempo resultaría en una línea recta con pendiente positiva $(k_1' + k_{-1})$ pero cuando se realizaron estas gráficas las correlaciones obtenidas para los datos experimentales no fueron buenas; existen reacciones cuyas velocidades no dependen de las concentraciones de los reactivos elevadas a potencias enteras; por tanto, resolviendo la integral anteriormente expuesta para un orden diferente de 1, se obtiene:

$$\frac{Pe}{n-1} (Pe - P)^{1-n} = (k_1' + k_{-1})t$$

En esta ecuación se tendrían dos incógnitas, por lo tanto su solución no es sencilla; una manera de determinar el valor de n es a partir de los datos experimentales de la concentración del producto formado [P] en el tiempo y suponer valores de n hasta obtener el mejor valor de n que correlacione los datos

experimentales con los de la ecuación. Para buscar el valor de n se emplearon los algoritmos genéticos.

Los algoritmos genéticos son técnicas de búsqueda del tipo evolucionarias que emulan el proceso de selección natural en la forma en que progresan hacia un óptimo. Las ventajas en comparación con los procedimientos clásicos pueden ser resumidas a continuación

- La optimización es llevada a cabo sólo mediante la evaluación de la función objetivo.
- No se requiere que la función objetivo sea continua.
- No se requiere evaluar la derivada de la función objetivo.
- Puesto que la técnica se basa en la optimización de operadores aleatorios en cada generación, existe una alta probabilidad de encontrar un mínimo global.

El algoritmo parte de un conjunto inicial de configuraciones aleatorias llamado población con un tamaño o número de individuos definidos, cada individuo o cromosoma es una posible solución al problema; la información genética de cada individuo representaría un posible orden de la reacción. Durante cada iteración o generación, los individuos de la población actual son evaluados mediante alguna medida de adaptación que valorará que tan buena solución es o de otra forma que tan adaptado está el individuo. Basado en la medida de adaptación algunos individuos de la población correspondiente a la generación actual son seleccionados para ser los padres de la siguiente iteración o generación futura, de tal forma que los individuos mejor adaptados tendrán mayores posibilidades de ser escogidos como padres. Entonces serán aplicados un conjunto de operadores genéticos sobre los padres previamente seleccionados dando lugar a una nueva generación llamada descendencia.

Los operadores genéticos combinan las características de los padres, los más

comunes son el cruce y la mutación. El operador cruce permite combinar la información genética de los mejores individuos en una nueva descendencia. La aplicación de esta operación necesita de la selección de una posibilidad de cruce aleatoria, la obtención de las parejas de individuos y de un número aleatorio que indique una posición en el vector binario que representa a un cromosoma; esta posición será el punto de cruce, el operador actúa copiando la información genética del primer padre antes del punto de cruce y la del segundo después de él. Los valores típicos del punto de cruce están en el rango de 0.7 a 0.9. Después de realizado el cruce tiene lugar la mutación, esto previene que todas las soluciones converjan a un mínimo local.

El proceso de mutación incluye la generación de un número aleatorio para cada bit de la información genética correspondiente al individuo. Si este número es mayor que la probabilidad de mutación definida al inicio del problema el bit será mutado. La mutación puede realizarse bit a bit o simplemente cambiar todos los bit de 1 a 0 o viceversa.

Después de que los operadores de selección, cruce y mutación fueron aplicados a una población, la nueva descendencia está lista y el contador generacional es incrementado en uno. Estas operaciones se realizarán sobre cada generación hasta que el criterio de convergencia sea satisfecho o se llegue a un número de generaciones o iteraciones previamente establecido [74].

A partir de lo descrito anteriormente se encontró que el mejor n (pseudo orden de la reacción respecto a la quinolina sustituida de partida) que predecía esta reacción corresponde a un valor de 0,8.

Reemplazando este valor en la ecuación anterior se tiene:

$$\frac{Pe}{0.8-1} (Pe-P)^{1-0.8} = (k_1'+k_{-1})t$$

Al gráficar $(Pe/0.8-1)(Pe-P)^{1-0.8}$ versus el tiempo se obtiene una línea recta en la cual la pendiente corresponde al valor de la k observada que correspondería a $(k_1'+k_{-1})$. En la **Figura 18** se observa la variación de la concentración del producto como una función del tiempo para una concentración de quinolina sustituida inicial de $13 \mu\text{M}$ empleando el desarrollo matemático para una reacción inversa.

En la **Tabla 2** se presentan los resultados de k observada obtenidos de graficar para diferentes concentraciones de quinolina sustituida ($8 -21 \mu\text{M}$) y a temperatura (274 K), agitación y cantidad de agente nitrante constantes para la reacción de nitración de la quinolina sustituida como una reacción inversa.

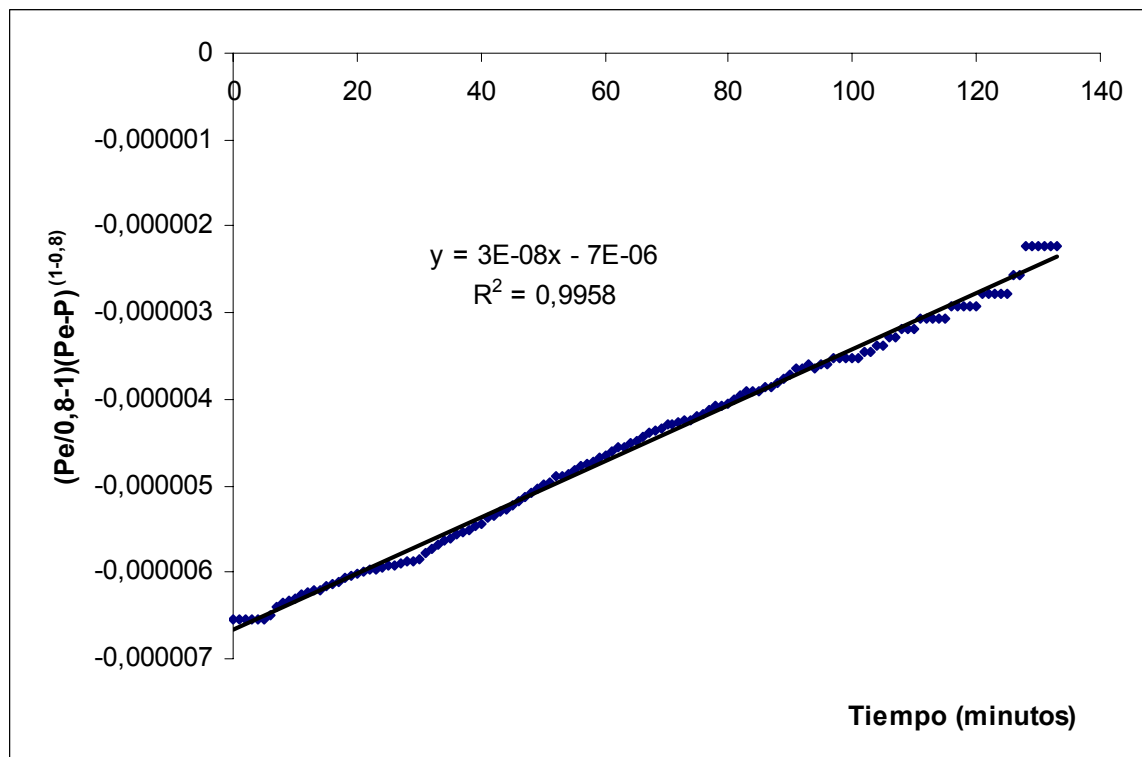


Figura 18. Gráfica lineal de los cambios en la concentración del producto como una función del tiempo.

Tabla 2. Resultados de la constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina

[Q] μM	[N] M	T (K)	k observada Ms^{-1}	R^2
8	0.02	274	1.5E-8	0.9734
13	0.02	274	3.2E-8	0.9958
21	0.02	274	5.1E-8	0.9772

R^2 : Coeficiente de determinación.

Como se puede observar en la tabla los valores de k observada se encuentran del orden 10^{-8} , que corresponde aproximadamente a lo que se esperaba, de acuerdo con lo encontrado en la literatura, en donde se expone que la nitración en quinolinas es más rápida que la de las piridinas, que tienen un orden de 10^{-7} .

Para determinar el valor de la energía de activación aparente de la reacción y algunos otros parámetros termodinámicos, se efectuó la reacción de nitración a diferentes temperaturas (272-278 K) empleando una concentración constante de quinolina sustituida (17 μM) y un exceso de agente nitrante (0.02 Molar) (**Figura 19**).

Los datos experimentales de la constante de velocidad aparente se calcularon a partir de graficar $(\text{Pe}/0.8-1)(\text{Pe}-\text{P})^{1-0.8}$ versus el tiempo, como se mencionó anteriormente.

Los resultados obtenidos de la variación de las temperaturas a una concentración constante de quinolina sustituida se presentan en la **Tabla 3**.

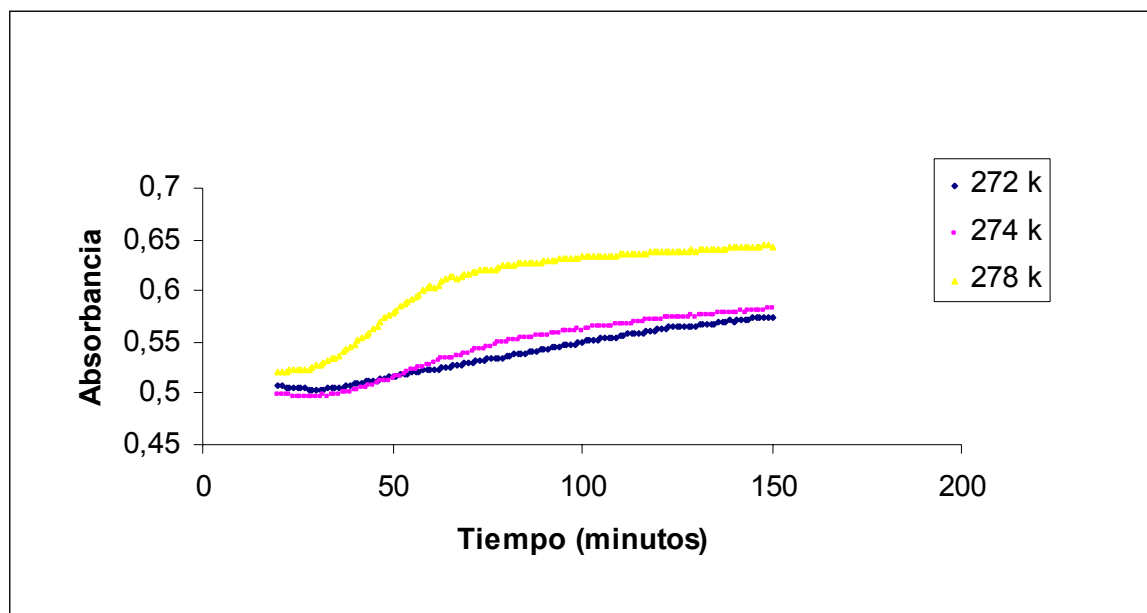


Figura 19. Variación en la absorbancia del compuesto 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**11**) formado a partir de la nitración de la respectiva quinolina sustituida a una concentración constante y a una longitud de onda de 264 nm.

Tabla 3. Resultados de la constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes temperaturas.

[Q] μM	[N] M	T (K)	k observada Ms^{-1}	R^2
17	0.02	272	1.3E-8	0.9850
17	0.02	274	2.4E-8	0.9694
17	0.02	274	2.7E-8	0.9874
17	0.02	278	4.1E-8	0.9937
17	0.02	278	3.9E-8	0.9770

R^2 : coeficiente de determinación

Al graficar $\ln k_{\text{observada}}$ versus $1/T$, se obtiene una gráfica (**Figura 20**) en la cual la pendiente de la recta corresponde a la energía de activación aparente sobre la constante universal de los gases, R ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) (E_a/R) y el intercepto

corresponde al $\ln A$, donde A es el factor preexponencial.

A partir de estos resultados se obtiene que la energía de activación E_a es 27.3 ± 6 kcal mol⁻¹ para un intervalo de confianza del 90 % y el factor preexponencial A tiene un valor de 1.4×10^{14} . La mayoría de las reacciones observadas en disolución presentan energías de activación en el rango de 2 a 35 kcal/mol [73].

Empleando la E_a calculada experimentalmente se puede obtener la entalpia de activación ΔH^* despejando de la ecuación (12) (pág 29). ΔH^* es 26.74 ± 6 kcal/mol.

$$\Delta H^* = E_a - RT$$

$$\Delta H^* = 26.7 \pm 6 \text{ kcal/mol.}$$

La diferencia en los valores obtenidos entre la E_a y ΔH^* es de aproximadamente 0.6 Kcal mol⁻¹ a temperatura ambiente.

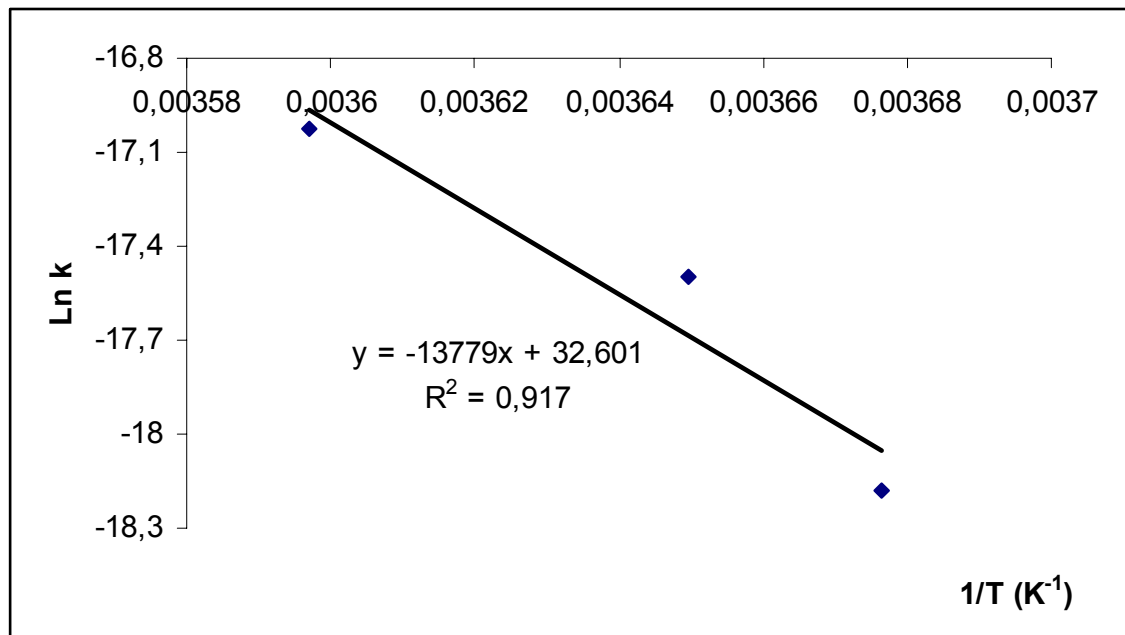


Figura 20. Gráfica experimental de $\ln k$ observada versus $1/T$.

Del factor preexponencial, A, calculado experimentalmente, se despeja la entropía de activación ΔS^* a partir de la ecuación (13) (pág 29).

$$\Delta S^* = \frac{R \ln A}{\ln \left(\frac{ekT}{h} \right)}$$

$$\Delta S^* = 2.2 \pm 0.8 \text{ Cal mol}^{-1}.$$

La entropía de activación corresponde a la diferencia en entropía presente en los reactivos y el estado de transición. Este término es más importante cuando las moléculas que reaccionan deben orientarse de una manera específica para poder reaccionar. El valor positivo de ΔS^* significa que el estado de transición es menos ordenado que los reactantes.

Empleando los valores obtenidos de ΔH^* y ΔS^* a temperatura ambiente (298 K) se puede calcular ΔG^* .

$$\Delta G^* = \Delta H^* - T\Delta S^*$$

$$\Delta G^* = 26 \text{ kcal mol}^{-1}$$

Para determinar el orden de la reacción con respecto al agente nitrante, se varió la concentración de éste reactivo y se tomaron constantes los demás parámetros (**Tabla 4**).

Una gráfica de logaritmo de la constante de velocidad k versus la variación de la concentración del agente nitrante origina una línea recta en la cual la pendiente de ésta (0.7) corresponde al orden de la reacción con respecto al agente nitrante (**Figura 21**).

Tabla 4. Constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes cantidades de agente nitrante.

[Q] μM	[N] M	T (K)	k observada Ms^{-1}	R^2
17	0.01	274	2.1E-8	0.9185
17	0.02	274	2.4E-8	0.9694
17	0.02	274	2.7E-8	0.9874
17	0.03	274	3.9E-8	0.9915
17	0.03	274	3.0E-8	0.9392

R^2 : coeficiente de determinación

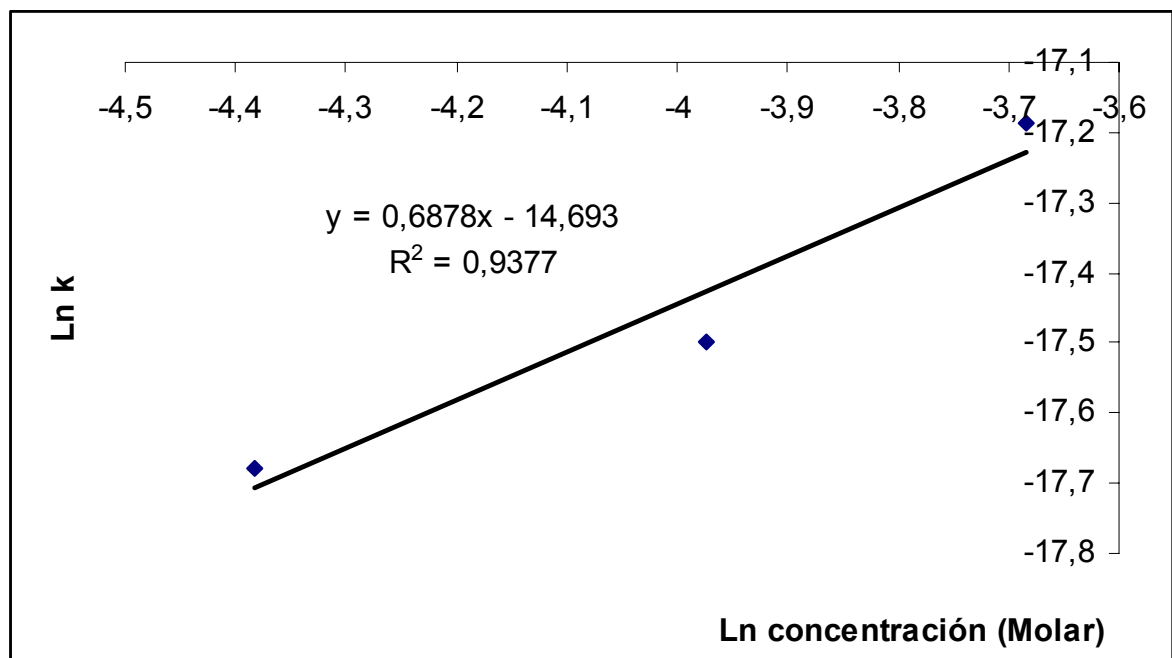


Figura 21. Gráfica experimental de $\text{Ln } k$ versus log concentración molar del agente nitrante.

4.3.2. Estudio de la reacción de nitración de 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina

La 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**12**) y su compuesto nitrado, 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**), fueron evaluados por espectrofotometría UV-VIS en el sistema descrito en la **Figura 5** empleando agitación y temperatura (274 K) constante; bajo estas condiciones se registraron los respectivos espectros de absorción UV-VIS. Para la 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**12**) se tienen dos máximos en las longitudes de onda de 329 y 274 nm; mientras que para la 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**) se tienen dos máximos en las longitudes de onda de 323 y 264 nm. Como consecuencia de estas diferencias, se monitoreó la formación del producto, 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**), en el rango de longitudes de onda cercano a 264 nm.

Empleando las mismas condiciones de agitación y temperatura (274 K) constantes, se realizó una curva de calibración para el compuesto 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**); esta curva presentó una buena correlación en el rango de concentraciones de 0.036 – 22 μ molar (**Figura 22**).

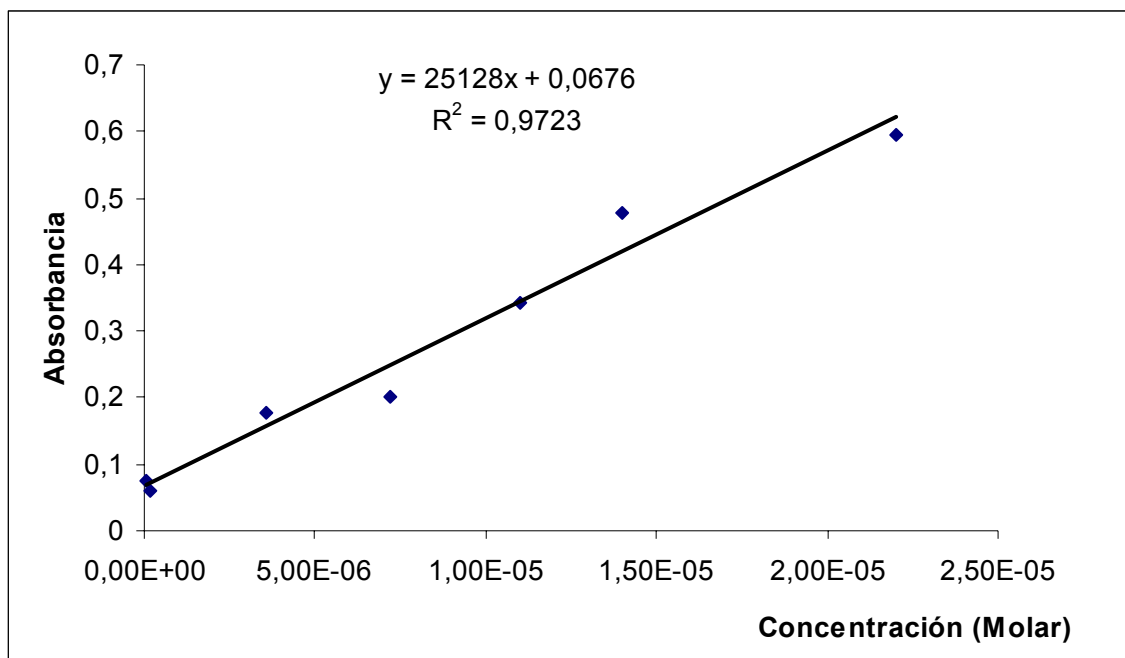


Figura 22. Curva de calibración obtenida por espectrofotometría UV-VIS de la 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes concentraciones.

En la **Figura 23** se presenta la variación en la absorbancia a una longitud de onda aproximada de 264 nm del compuesto formado (4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**)) a partir de la reacción de nitración de 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina (**12**) a diferentes concentraciones (8 – 21 μM) y a una concentración de agente nitrante (0.02 M), agitación y temperatura (274 K) constantes.

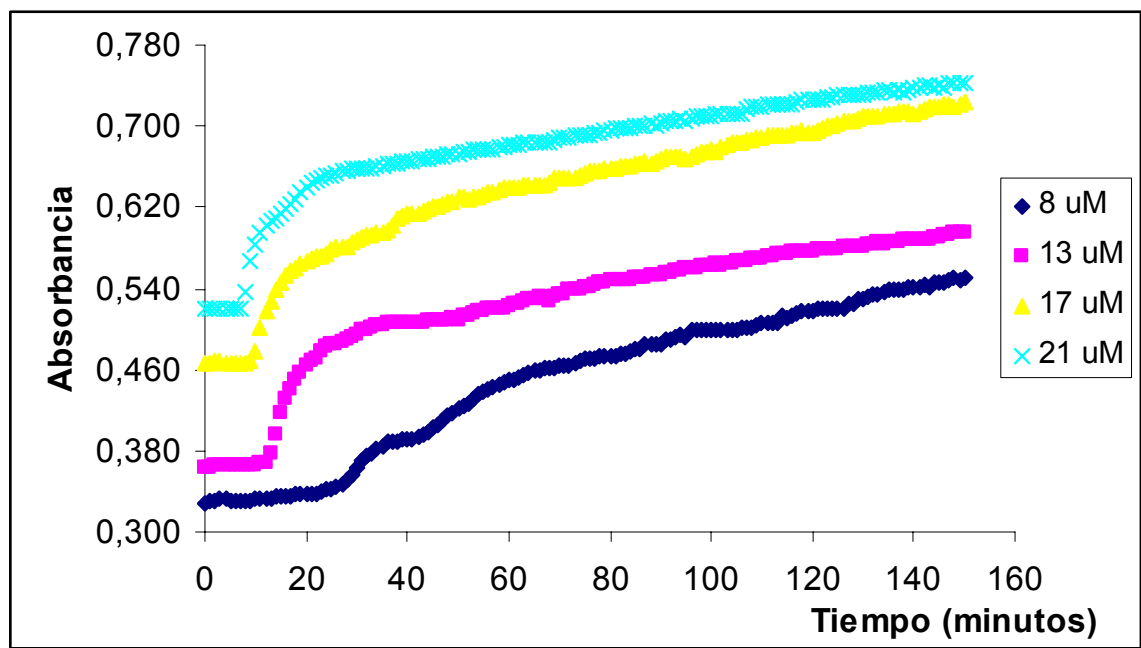


Figura 23. Variación en la absorbancia del compuesto 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**) formado a partir de la nitración de la respectiva quinolina sustituida a diferentes concentraciones.

A partir de la curva de calibración del 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**) se obtuvo para cada uno de los valores de absorbancia del producto formado, un valor de concentración en el tiempo.

Para determinar la constante de velocidad k y el pseudo orden de la reacción se tomaron en cuenta las aproximaciones para una reacción inversa y por tanto todas

las ecuaciones descritas en el análisis cinético de la quinolina (**8**), hasta llegar a una ecuación:

$$\frac{P_e}{n-1}(P_e-P)^{1-n} = (k_1'+k_{-1})t$$

Donde como se mencionó en el numeral anterior; P_e corresponde a la concentración del producto 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina (**13**) en el equilibrio y P corresponde a la concentración del producto (**13**) en el tiempo y n corresponde al orden de la reacción (para un n diferente de 1). Para buscar el valor de n de la anterior ecuación se emplearon los algoritmos genéticos y los datos experimentales; obteniéndose un valor de $n = 0.7$.

Reemplazando este valor en la ecuación anterior se obtiene.

$$\frac{P_e}{0.8-1}(P_e-P)^{1-0.7} = (k_1'+k_{-1})t$$

Al graficar $(P_e/0.7-1)(P_e-P)^{1-0.7}$ versus el tiempo se obtiene una línea recta (**Figura 24**) en la cual la pendiente corresponde al valor de k observado.

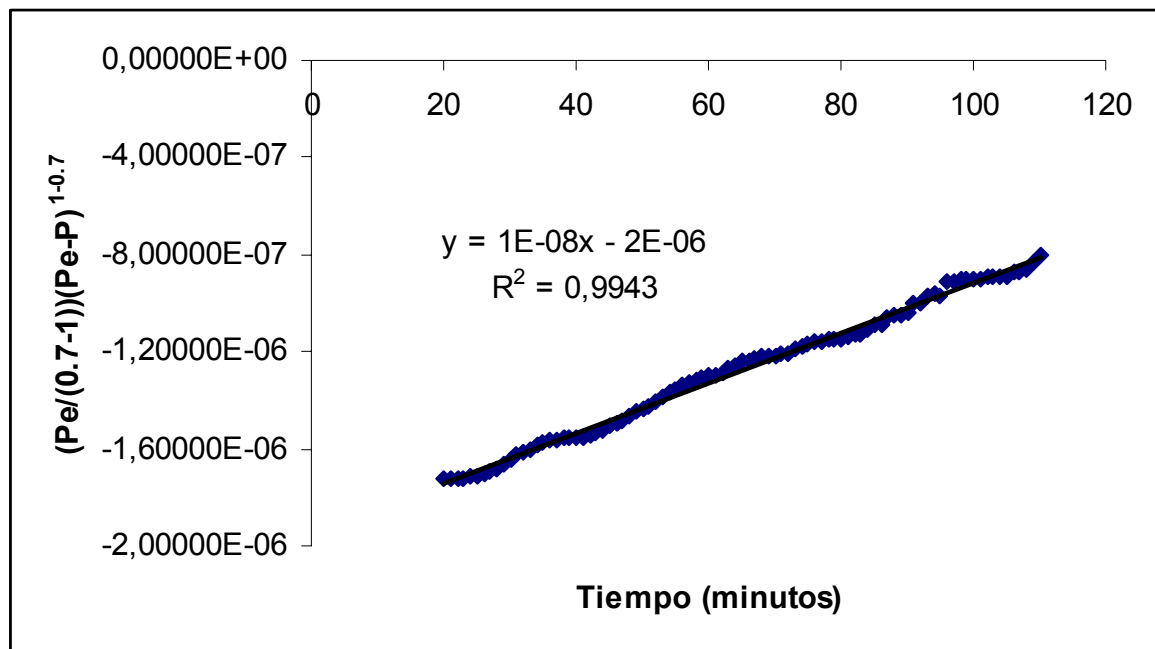


Figura 24. Gráfica lineal de los cambios en la concentración del producto (**13**) como una función del tiempo.

En la **Tabla 5** se presentan los resultados de k observado obtenidos a partir de diferentes concentraciones de quinolina sustituida (**12**) (8 – 21 mM) y a una misma temperatura (274 K), agitación, y cantidad de agente nitrante (0.02 M).

Tabla 5. Constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,8-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina.

[Q] μM	[N] M	T (K)	k observada Ms^{-1}	R^2
8	0.02	274	1.0E-8	0.9943
13	0.02	274	9.0E-9	0.9070
17	0.02	274	1.0E-8	0.9881
21	0.02	274	8.5E-9	0.9799

En la **Figura 25** se presenta la reacción de nitración de la quinolina sustituida (**13**) a una misma concentración (17 μM) y a diferentes temperaturas (272-278 K).

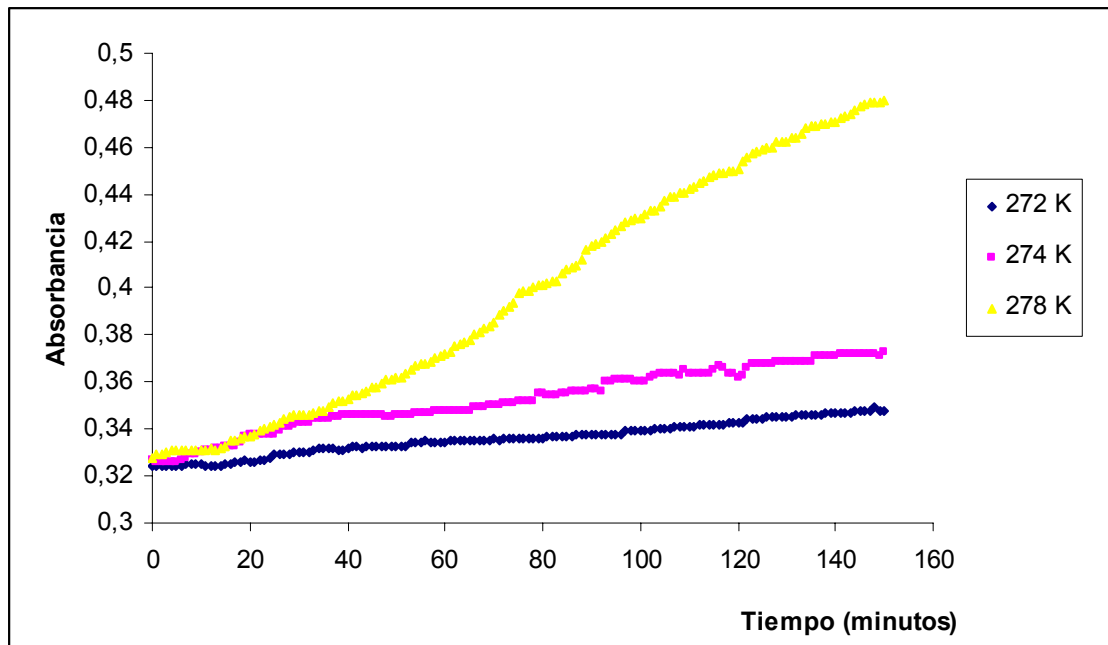


Figura 25. Variación de la absorbancia (264 nm) con el tiempo a una concentración constante de quinolina sustituida (**12**), a diferentes temperaturas.

En la **Tabla 6** se presentan los resultados de k observado, obtenidos a partir de diferentes temperaturas a las cuales se llevó a cabo la reacción de nitración de la quinolina sustituida (**12**) ($17 \mu\text{M}$) y a una misma agitación, y cantidad de agente nitrante (0.02 M).

Tabla 6. Constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes temperaturas.

[Q] μM	[N] M	T (K)	k observada Ms^{-1}	R^2
17	0.02	272	1.7E-9	0.9644
17	0.02	272	1.8E-9	0.9620
17	0.02	274	2.9E-9	0.8915
17	0.02	274	3.2E-9	0.9697
17	0.02	278	3.9E-9	0.9675
17	0.02	278	4.9E-9	0.9407

R^2 : coeficiente de determinación

Al graficar $\ln k_{\text{observada}}$ versus $1/T$, se obtiene una gráfica (**Figura 26**) en la cual la pendiente de la recta corresponde a la energía de activación aparente sobre la constante universal de los gases, R ($8.314 \text{ J mol}^{-1} \text{ K}^{-1}$) (E_a/R), se obtuvo un valor de $22 \pm 14 \text{ kcal mol}^{-1}$ con un intervalo de confianza del 90% y el intercepto corresponde al $\ln A$, donde A es el factor preexponencial y tiene un valor de 5.7×10^8 .

Empleando la E_a calculada experimentalmente se calculó la entalpia de activación ΔH^* despejando de la ecuación (23) (pág 31). ΔH^* es $21 \pm 14 \text{ kcal mol}^{-1}$ a temperatura ambiente (298 K).

A partir del factor preexponencial, A , se calculó el valor de ΔS^* a temperatura

ambiente, $\Delta S^* = 6 \pm 7 \text{ cal mol}^{-1}$.

El valor de ΔG^* calculado a partir de ΔH^* y ΔS^* a temperatura ambiente es:

$$\Delta G^* = 19,4 \text{ kcal mol}^{-1}.$$

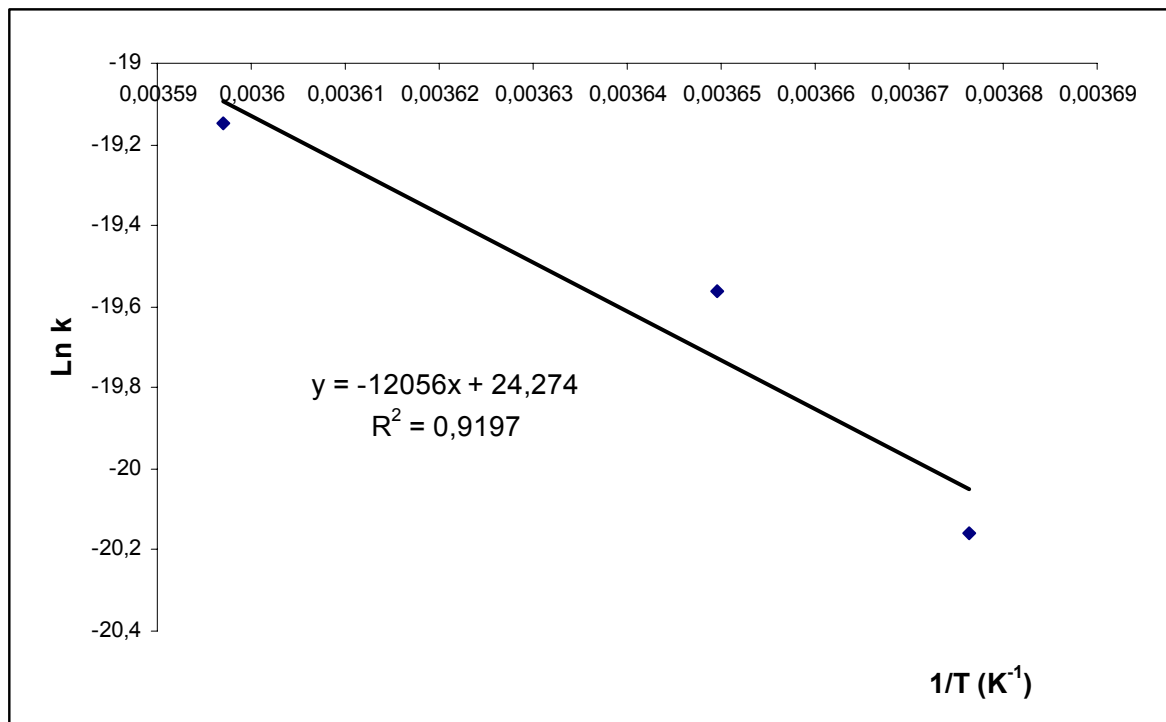


Figura 26. Gráfica experimental de Ln k observada versus $1/T$.

Para calcular el orden de la reacción con respecto al agente nitrante se varió la concentración de éste y se dejaron constantes cada uno de los otros parámetros.

En la **Tabla 7** se presentan las variaciones y los resultados obtenidos.

Al graficar Ln de la concentración del agente nitrante versus Ln de la k observada se obtiene una línea recta en la cual la pendiente corresponde al orden de la reacción con respecto al agente nitrante. Como se puede observar en la **Figura 27** la pendiente de la recta tiene un valor de aproximadamente 0.5.

Tabla 7. Resultados de la constante de velocidad observada para la formación del producto, [P], 4,6-dimetil-5-nitro-2-(4-piridil)quinolina a diferentes concentraciones de agente nitrante.

[Q] μM	[N] M	T (K)	k observada Ms^{-1}	R^2
17	0.01	274	2.9E-9	0.8940
17	0.02	274	4.0E-9	0.9701
17	0.03	274	5.2E-9	0.9500

R^2 : coeficiente de determinación

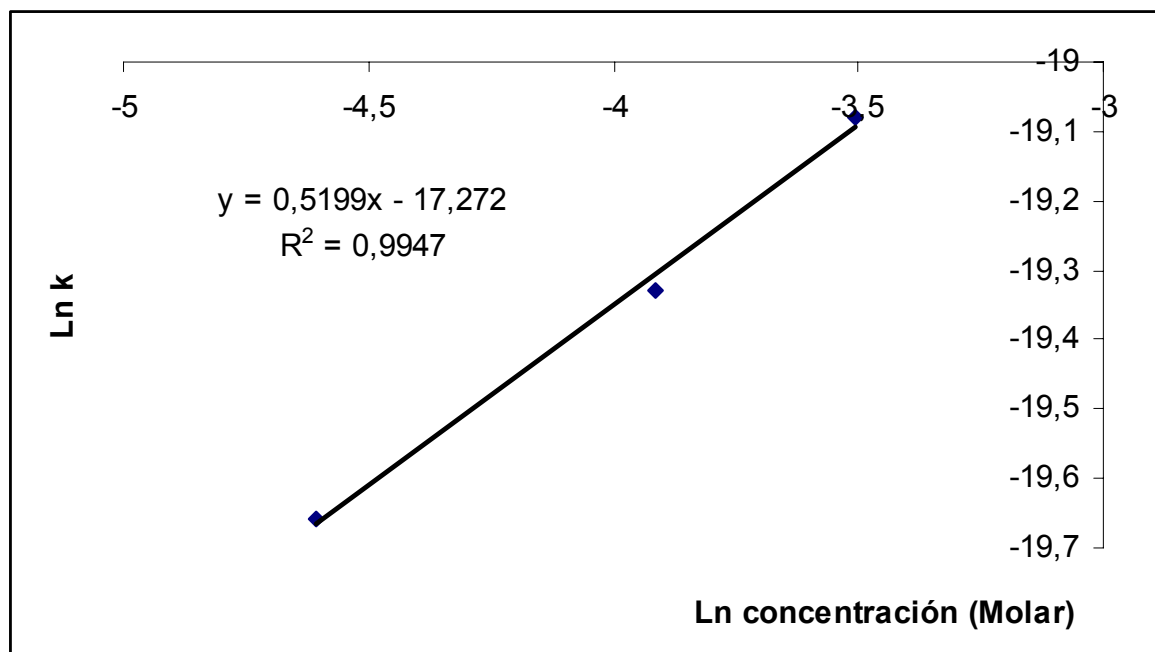


Figura 27. Gráfica experimental de Ln k versus Ln concentración molar del agente nitrante.

Por lo tanto para esta reacción de nitración se tiene un orden de 0.7 aproximadamente con respecto a la quinolina y de aproximadamente 0.5 con respecto al agente nitrante. Por consiguiente, el orden total es de 1.2.

4.4. Estudio de la quinolina empleando química computacional

Se estudió la reacción de nitración de la quinolina empleando como agente nitrante NO_2^+ . Para realizar los cálculos se utilizaron la interfase gráfica *GaussView* y el programa computacional *Gaussian 03*, con el método *ab initio* de *Hartree-Fock* restringido (RHF) y un conjunto base 6-31G.

Se obtuvieron todos los puntos estacionarios, los cuales fueron caracterizados por energías mínimas y sin frecuencias imaginarias y los estados de transición se determinaron con una sola frecuencia imaginaria.

Se calcularon cada uno de los intermediarios de Wheland (se utilizaron cálculos semiempíricos para realizar una pre-optimización de las moléculas) en las diferentes posiciones de sustitución del anillo quinolínico, obteniéndose los resultados que se observan en la **Tabla 8**.

Tabla 8. Energías totales para el complejo de Wheland de la quinolina en diferentes posiciones empleando RHF/ 6-31G.

Posición del complejo de Wheland	Energía total (Hartree)	Energía total corregida en el punto cero (Hartree)
Wheland-2	-602.79621813	-602.635104
Wheland-3	-602.81522748	-602.654102
Wheland-4	-602.79739446	-602.636268
Wheland-5	-602.82253223	-602.660920
Wheland-6	-602.81767723	-602.656683
Wheland-7	-602.81146384	-602.650419
Wheland-8	-602.82581757	-602.664311

Como se puede observar en la tabla las posiciones 5 y 8 son las que presentan

menor energía; por tanto van a ser las posiciones de sustitución preferidas en la reacción de nitración de la quinolina, lo cual concuerda con la teoría. Se analizó la reacción en estas dos posiciones. En la **Figura 28** se presentan algunas estructuras calculadas y sus respectivas cargas de Mulliken para algunos reactivos (quinolina y agente nitrante, NO_2^+), complejo de reactivos, complejo de Wheland y el estado de transición correspondiente a la formación de éste, en la posición 8 de la quinolina.

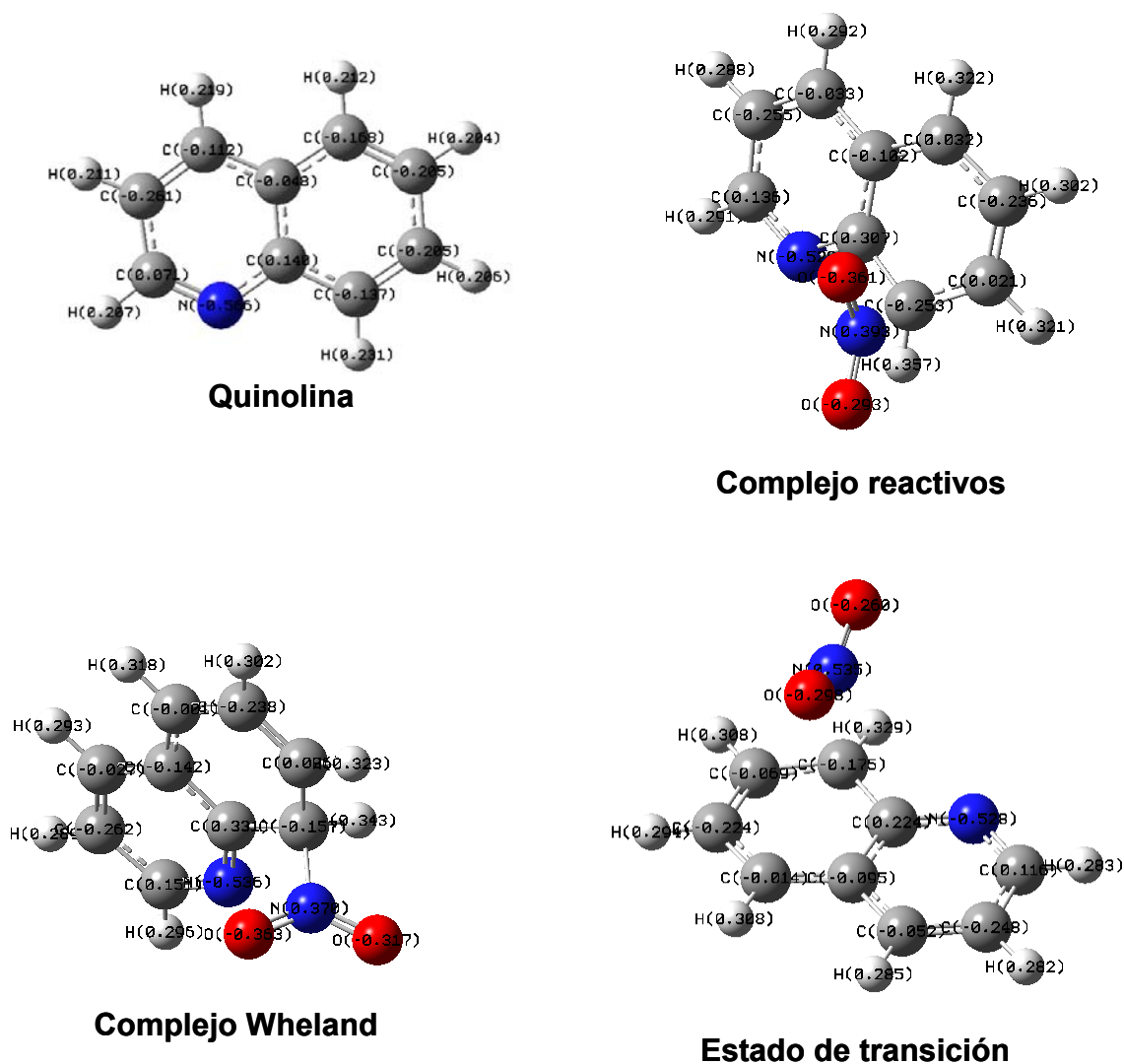


Figura 28. Estructuras calculadas para el estudio de la formación del complejo de wheland en la posición 8 de la quinolina.

En la **Tabla 9** se presentan los valores de las energías totales de las especies indicadas en la **Figura 28**.

Tabla 9. Energías totales y relacionadas de las especies involucradas en la formación del complejo de Wheland.

Especie	Energía total (Hartree)	Energía total corregida en el punto cero (Hartree)	ΔE est* (kCal mol ⁻¹)
Quinolina	-399.19545945	-399.047924	0.0
NO ₂ ⁺	-203.51101859	-203.499957	
Complejo reactivos	-602.80550685	-602.643722	-60.1
Estado de transición	-602.77543520	-602.617181	-43.5
Complejo de Wheland	-602.82581757	-602.664311	-73.1

ΔE est* = Energía de estabilización corregida para el punto cero (ΔE est* = Energía del complejo- (Energía de la quinolina + Energía del agente nitrante))

Como se muestra en la última columna de la **Tabla 9**, es evidente que todos los complejos son mucho más estables que los reactantes por separado. Además, sus formaciones son energéticamente favorables, consistente con el hecho bien conocido que el agente electrofílico NO₂⁺ interacciona fuertemente con el sistema aromático. La deslocalización de los electrones π en el complejo es en parte el responsable de la exotermicidad de la nitración de los reactante iniciales, es decir de la energía de estabilización. Esto puede ser considerado en las observaciones experimentales de la nitración de quinolina con NO₂⁺ siendo exotérmica.

En la **Figura 29** se presenta el diagrama correspondiente a los datos obtenidos en la **Tabla 9**, como se puede apreciar estos datos presentan la misma forma que los reportados en la literatura para la reacción de nitración del benceno a partir de un mecanismo de transferencia de carga [63].

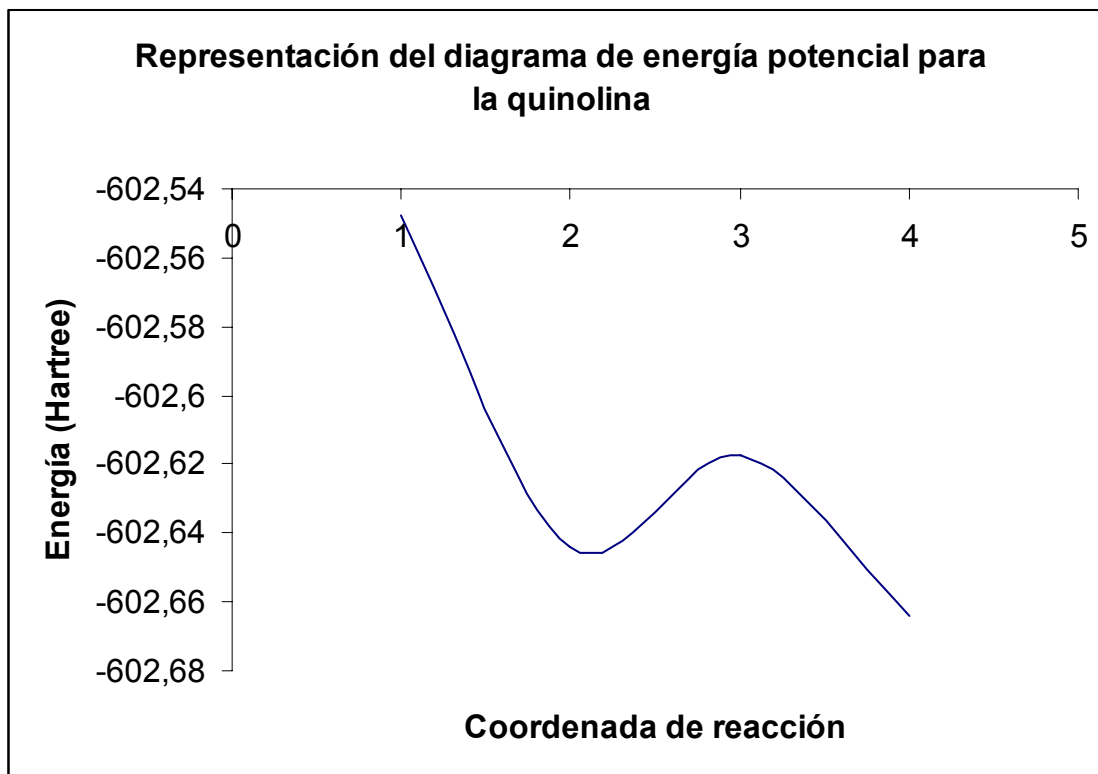


Figura 29. Representación esquemática de un diagrama de energía potencial para la reacción de nitración de la quinolina.

El estado de transición se caracterizó a partir de la optimización de la mínima energía y de una frecuencia imaginaria en 188.1349 cm^{-1} correspondiente a una vibración de flexión entre el carbono (8) atacado y el nitrógeno del agente nitrante.

Para corroborar que el estado de transición conecta a los reactivos (quinolina + agente nitrante), que corresponde a las coordenadas (-1.5, -602.797) con productos (complejo de Wheland), con las coordenadas (1.4, -602.793) se realizó un cálculo de coordenadas de reacción intrínseca (IRC) obteniendo una buena conexión entre ellos como se puede observar en la **Figura 30**.

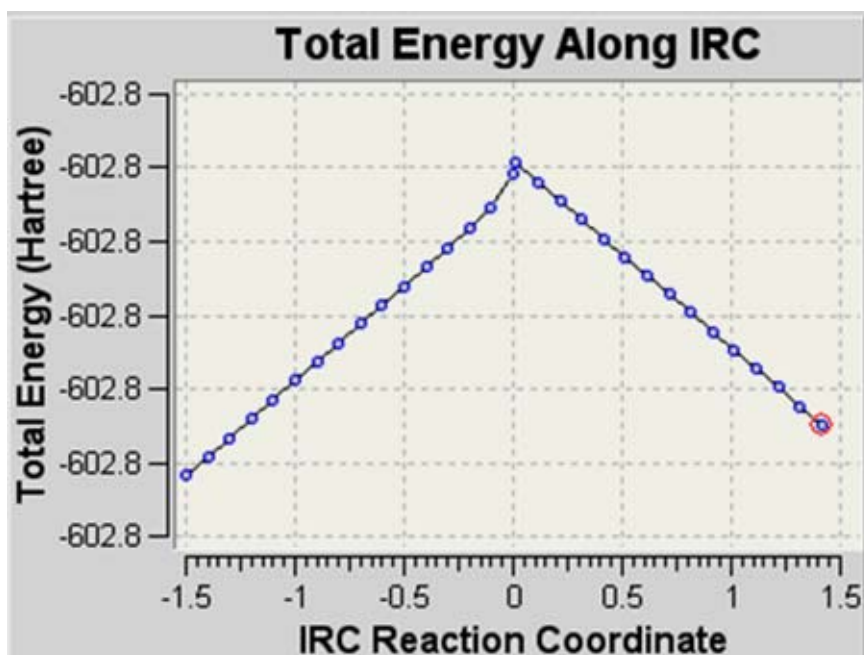


Figura 30. Cálculo IRC para el estado de transición propuesto.

A partir de los resultados obtenidos del cálculo de IRC se puede determinar la E_a para esta reacción (**Tabla 10**).

Tabla 10. Cálculo de la energía de activación, E_a , a partir del IRC de la quinolina.

Sistema	Energía (Hartrees)	E_a (kJ mol ⁻¹)
Estado de transición	-602.77459175	
Complejo de reactivos	-602.79589978	56 (adelante)
Complejo de Wheland	-602.79245534	47 (atrás)

Al comparar los valores obtenidos en la **Tabla 10** para la E_a se tiene que los valores son relativamente cercanos a los reportados en la literatura para esta reacción el cual se encuentra entre 68 ± 6 kJ mol⁻¹.

5 CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La metodología de C-alilación de aldiminas y la posterior ciclación 6-exo-trig de los 4-N-arilamino butenos permitió sintetizar las quinolinas 2-(4-piridil) sustituidas.
- Para estudiar las reacciones de sustitución electrofílica aromática (nitración) en el interior de un espectrofotómetro de UV-VIS fue necesario diseñar un sistema que permitió medir el transcurso de la reacción, monitoreando la formación de la banda correspondiente al producto de la reacción.
- La determinación por espectrofotometría UV-VIS de un rango de concentraciones (8-21 μ Molar) y de temperaturas (272-278 K) para las quinolinas 2-(4-piridil) sustituidas en el cual se comportaba de manera lineal, cumpliendo con la ley de Beer, permitió el empleo en la determinación de la cinética de la reacción.
- Los resultados experimentales de la reacción de sustitución electrofílica aromática (nitración) de la 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina y 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina determinaron que la reacción se comporta de manera reversible, obteniéndose para la nitración de 4,6-dimetil-2-(4-piridil)quinolina un orden total de 1.5, $E_a = 27 \pm 6 \text{ kCal mol}^{-1}$, $A = 1.4 \times 10^{14}$, $\Delta H^* = 27 \pm 6 \text{ kCal mol}^{-1}$, $\Delta S^* = 2 \pm 0.8 \text{ Cal mol}^{-1}$ y $\Delta G^* = 26 \text{ kCal mol}^{-1}$. Los valores encontrados para la nitración de 4,8-dimetil-2-(4-piridil)quinolina determinaron un orden total de 1.2, $E_a = 22 \pm 14 \text{ kCal mol}^{-1}$, $A = 5.7 \times 10^8$, $\Delta H^* = 21 \pm 14 \text{ kCal mol}^{-1}$, $\Delta S^* = 6 \pm 7 \text{ Cal mol}^{-1}$ y $\Delta G^* = 19 \text{ kCal mol}^{-1}$. Como se puede observar los resultados obtenidos para

las dos quinolinas sustituidas son cercanos.

- A partir del programa computacional *Gaussian* y empleando el método *Hartree–Fock* restringido (RHF) y un conjunto base 6-31G se determinó la energía de activación E_a del estado de transición implicado en la formación del complejo de Wheland de la quinolina en la posición 8 del anillo, obteniéndose valores de 56 kJ mol^{-1} hacia los reactivos (adelante) y 47 kJ mol^{-1} hacia atrás (complejo de wheland), los cuales se encuentran relativamente cercanos a los reportados por la literatura de alrededor de $68 \pm 6 \text{ kJ mol}^{-1}$ para resultados experimentales.
- Realizar los cálculos teóricos para las 2-(4-piridil)quinolinas sustituidas para así poder compararlos con los resultados experimentales obtenidos.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1]. SANDERS, J.M., CLIFFORD, D.P., and LUTZ, R.E. Antimalarials. 2,3-Trimethylene-4-quinoline Amino Alcohols. 5,7-Dichloro-2,3-dihydro-1H-cyclopenta[b]quinoline-9-(α -di-n-butylaminomethyl)methanol. En: *Journal of Medicinal Chemistry*. Vol 14 (1971); p. 1126-1127.
- [2]. McCORMICK, J.L., McKEE, C.T., et al. HIV Inhibitory Natural Products. 26. Quinoline Alkaloids from *Euodia roxburghiana*. En: *J. Nat. Prod.* Vol 59 (1996); p. 469-471.
- [3]. CAI, S.X., ZHOU, L.Z et al. Structure-Activity Relationships of 4-Hydroxi-3-nitroquinolin-2(1H)-ones as Novel Antagonists at the Glycine Site of N-Methyl-D-aspartate Receptors. En: *J. Med. Chem.* Vol 39 (1996); p. 4682-4686).
- [4]. SIIM, B.G., ATWELL, J.G et al. Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 15. Modification of Rate of Nitroreduction and Extent of Lysosomal Uptake by Polysubstitution of 4-(Alkylamino)-5-nitroquinoline Bio-reductive Drugs. En: *J. Med. Chem.* Vol 40 (1997); p. 1381-1390.
- [5]. WILSON, J.A., FORTUNE, J.M et al. DNA Topoisomerases as Targets for the Anticancer Drug TAS-103: Primary Cellular Target and DNA Cleavage Enhancement. En: *Biochemistry*. Vol 38 (1999); p. 15573-15579.
- [6]. JOULE, J.A., SMITH, G.F. *Heterocyclic Chemistry*. London, Van Nostrand Reinhold, 1972. p. 1-107.
- [7]. FORESMAN, J.B and FRISCH, A.E. *Exploring Chemistry with Electronic Structure Methods*. Pittsburgh, PA, Gaussian, Inc. 1993. 301p.
- [8]. URBINA, J.M. Preparación de 4-N-arilamino-1-butenos (heptenos) como precursores en la síntesis de (tetrahidro)lepidinas 2,6-disustituidas, potenciales agentes antifúngicos y leishmanicidas. Bucaramanga, Universidad Industrial de Santander, 2001. 161p.
- [9]. VARGAS, L.Y. Síntesis de 2-piridil-4-metilquinolinas funcionalizadas y sus

- intermedios, como promisorios agentes antiparasitarios y fungicidas. Bucaramanga, Universidad Industrial de Santander, 2001. 221p.
- [10]. KOUZNETSOV, V y PALMA, A. Química básica de los heterociclos y su importancia práctica. Bucaramanga, Ediciones UIS, Universidad Industrial de Santander, 1997. 233p.
- [11]. ACHESON, R.M. An Introduction to the Chemistry of heterocyclic compounds. New York, John Wiley & Sons, Inc. 1976. p. 299-331.
- [12]. HAMMANN, L.G., MANI, S.N., DAVIS, L.R., et al. Discovery of a Potent, Orally Active, Nonsteroidal Androgen Receptor Agonist: 4-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydro-6-(trifluoromethyl)-8-pyridono[5,6-g]-quinoline (LG121071). En: *J. Med. Chem.* Vol 42 (1999); p. 210-212.
- [13]. SEKAR, M. And RAJENDRA, P.K.J. Quinoline Alkaloids: synthesis of Pyrano [2,3-b]quinolines, Khaplofoline, Lunacrine, and Demethoxylunacrine. En: *J. Nat. Prod.* Vol 61 (1998); p. 294-296.
- [14]. CHILIN, A., MARZANO, C., GUIOTTO, A., et al. Synthesis and Biological Evaluation of a New Furo[2,3-h]quinolin-2(1H)-one. En: *J. Med. Chem.* Vol 45 (2002); p. 1146-1149.
- [15]. McDONALD, D., PERRIER, H., LIU, S., et al. Hunting the Emesis and Efficacy Targets of PDE4 Inhibitors: Identification of the Photoaffinity Probe 8-(3-Azidophenyl)-6-[(4-yodo-1H-1-imidazolyl)methyl]quinoline (APIIMQ). En: *J. Med. Chem.* Vol 43 (2000); p. 3820-3823.
- [16]. KHALID, E.S., SAID, A., FAROUK, S., et al. New Quinoline Alkaloids from *Ruta Chalepensis*. En: *J. Nat. Prod.* Vol 63 (2000); p. 995-997.
- [17]. CHEN, S.I., CHEN, H.F., CHENG, J.M., et al. Quinoline Alkaloids and Other Constituents of *Melicope semecarpifolia* with Antiplatelet Aggregation Activity. En: *J. Nat. Prod.* Vol 64 (2001); p. 1143-1147.
- [18]. ANDERBERG, P.I., HARDING, M.M., LUCK, J.I., et al. Ruthenium Complexes of Analogues of the Antitumor Antibiotic Streptonigrin. En: *Inor. Chem.* Vol 41 (2002); p. 1365-1371.
- [19]. PERZYNA, A., MARTY, C., FACOMPRÉ, M., et al. Formaldehyde-Induced

- DNA Cross-Link of Indolizino [1,2-*b*]quinolines Derived from the A-D Rings of Camptothecin. En: *J. Med. Chem.* Vol 45 (2002); p. 5809-5812.
- [20]. FOX, M.B., XIAO, X., ANTONY, S., et al. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Cytotoxic 11-Alkenylindenoisoquinoline Topoisomerase I Inhibitors and Indenoisoquinoline-Camptothecin Hybrids. En: *J. Med. Chem.* Vol 46 (2003); p. 3275-3282.
- [21]. WANG, H., LING YEO, S., XU, J., et al. Isolation of Streptonigrin and Its Novel Derivative from *Micromonospora* as Inducing Agents of p53-Dependent Cell Apoptosis. En: *J. Nat. Prod.* Vol 65 (2002); p. 721-724.
- [22]. KUZNETSOV, V.V., ALIEV, A.E., PROSTAKOV, N.S. "Método de obtención de 4-metil-1,2,3,4-Tetrahidro-2-(piridil)quinolinas". Pat. URSS, N° 169429, (1991). C.A. Vol. 117, (1992); 48356. Citado en: VARGAS, L.Y. Síntesis de 2-piridil-4-metilquinolinas funcionalizadas y sus intermedios, como promisorios agentes antiparasitarios y fungicidas. Bucaramanga, Universidad Industrial de Santander, 2001. 221p.
- [23]. FUSTER, F., SEVIN, A., and SILVI, B. Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution. En: *J. Phy. Chem.* Vol 104 (2000); p. 852-858.
- [24]. HOLLEMAN, A.F., *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* 1906,24,140. Citado en: FUSTER, F., SEVIN, A., and SILVI, B. Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution. En: *J. Phy. Chem.* Vol 104 (2000); p. 852-858.
- [25]. HOLLEMAN, A.F. *Chem. Rev.* 1925,1,187. Citado en: FUSTER, F., SEVIN, A., and SILVI, B. Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution. En: *J. Phy. Chem.* Vol 104 (2000); p. 852-858.
- [26]. HÜCKEL, E.Z. *Phys.* 1931,70,204. Citado en: FUSTER, F., SEVIN, A., and SILVI, B. Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution. En: *J. Phy. Chem.* Vol 104 (2000); p. 852-858.

- [27]. WHELAND, G.W. Resonance in Organic Chemistry; Wiley: New York, 1955. Citado en: FUSTER, F., SEVIN, A., and SILVI, B. Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution. En: *J. Phy. Chem.* Vol 104 (2000); p. 852-858.
- [28]. INGOLD, C.K. Structure and Mechanisms in Organic Chemistry; Bell and Sons: London, 1953. Citado en: FUSTER, F., SEVIN, A., and SILVI, B. Topological Analysis of the Electron Localization Function (ELF) Applied to the Electrophilic Aromatic Substitution. En: *J. Phy. Chem.* Vol 104 (2000); p. 852-858.
- [29]. MARCH, J. Advanced Organic Chemistry. Reactions; Mechanisms, and Structure. New York. John Wiley & Sons. 1985.
- [30]. CHEN, L., XIAO, H., XIAO, J., et al. DFT Study on Nitration Mechanism of Benzene with Nitronium Ion. En: *J. Phys. Chem.* Vol 107 (2003); p. 11440-11444.
- [31]. INGOLD, C.K. Structure and Mechanism in Organic Chemistry; Cornell University Press: Ithaca, NY, 1953; Chapter 6. Citado en: CHEN, L., XIAO, H., XIAO, J., et al. DFT Study on Nitration Mechanism of Benzene with Nitronium Ion. En: *J. Phys. Chem.* Vol 107 (2003); p. 11440-11444.
- [32]. WHELAND, G.W. A Quantum Mechanical Investigation of the Orientation of Substituents in Aromatic Molecules. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol 64 (1942); p. 900-908.
- [33]. POLITZER, P., JAYASURIYA, K., SJOBERG, P., et al. Properties of Some Possible Intermediate Stages in the Nitration of Benzene and Toluene. Vol 107 (1985); p. 1174-1177.
- [34]. GLEGHORN, J.T.; (in part) Torossian, G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. II* 1987, 1303. Citado en: CHEN, L., XIAO, H., XIAO, J., et al. DFT Study on Nitration Mechanism of Benzene with Nitronium Ion. En: *J. Phys. Chem.* Vol 107 (2003); p. 11440-11444.
- [35]. SZABÓ, K.J., HÖRNFELDT, A.B., and GRONOWITZ, S. Theoretical Study on Mechanism and Selectivity of Electrophilic Aromatic Nitration. En: *J. Am.*

- Chem. Soc.* Vol 114 (1992); p. 6827-6834.
- [36]. ATTINA, M., CACACE, F., and YAÑEZ, M. Electrophilic Aromatic Nitration in the Gas Phase. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol 109 (1987); p. 5092-5097.
- [37]. FENG, J., ZHENG, X., and ZERNER, M. Theoretical Study of Ipso Attack in Aromatic Nitration. En: *J. Org. Chem.* Vol 51 (1986); p. 4531-4536.
- [38]. PERRIN, C.L. Necessity of Electron Transfer and a Radical Pair in the Nitration of Reactive Aromatics. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol 99 (1977); p. 5516-5518.
- [39]. KOCHI, J.K. Chemical Activation by Electron Transfer in Charge-Transfer Complexes. Formation and Reactions of Transient Ion Radical Pairs. En: *Acta Chemica Scandinavica.* Vol 44 (1990); p. 409-432.
- [40]. KENNER. *J. Nature* (London) 156 (1945) 369. Citado en: KOCHI, J.K. Chemical Activation by Electron Transfer in Charge-Transfer Complexes. Formation and Reactions of Transient Ion Radical Pairs. En: *Acta Chemica Scandinavica.* Vol 44 (1990); p. 409-432.
- [41]. EBERSON, L and RADNER, F. Electron-Transfer Mechanisms in Electrophilic Aromatic Nitration. En: *Acc. Chem. Res.* Vol 20 (1987); p. 53-59.
- [42]. HUBIG, S.M., and KOCHI, J.K. Direct Observation of the Wheland Intermediate in Electrophilic Aromatic Substitution. Reversible Formation of Nitrosoarenium Cations. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol 122 (2000); p. 8279-8288.
- [43]. KOCHI, J.K. Inner-Sphere Electron Transfer in Organic Chemistry. Relevance to Electrophilic Aromatic Nitration. En: *Acc. Chem. Res.* Vol 25 (1992); p. 39-47.
- [44]. PROSS, A. Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity. New York, John Wiley & Sons, 1995. 293p.
- [45]. BUNNETT, J.F. In Investigation of Rates and Mechanisms of Reactions, Part I; C.F. Bernasconi, Ed., Wiley, New York, 1986, pp.253,361. Citado en: PROSS, A. Theoretical and Physical Principles of Organic Reactivity. New

- York, John Wiley & Sons, 1995. 293p.
- [46]. ATKINS, P.W. Fisicoquímica. Addison-Wesley Iberoamericana, Argentina. 1991.
- [47]. HUBIG, S.M., and KOCHI, J.K. Structure and Dynamics of Reactive Intermediates in Reaction Mechanisms. σ - and π -Complexes in Electrophilic Aromatic Substitutions. En: *J. Org. Chem.* Vol 65 (2000); p. 6807-6818.
- [48]. DeHAAN, F.P, COVEY, W.D, et al. Electrophilic Aromatic Substitution. 4. A Kinetic Study of the Friedel-Crafts Benzoylation Reaction in Excess Aromatic. En: *J. Org. Chem.* Vol 49 (1984); p. 3954-3958.
- [49]. DeHAAN, F.P, DELKER, L.G, et al. Electrophilic Aromatic Substitution. 6. A Kinetic Study of the Formylation of Aromatics with 1,1-Dichloromethyl Methyl Ether in Nitromethane. En: *J. Org. Chem.* Vol 49 (1984); p. 3963-3966.
- [50]. DeHAAN, F.P, CHAN, W.H, et al. Electrophilic Aromatic Substitution. 11. A Kinetic Study of the BF_3 – Catalyzed Benzoylation Reaction in Nonpolar Solvents. Kinetic Evidence for BF_3 Catalytic Activity Involving a Fluorine – Bridged BF_3 dimer. En: *J. Org. Chem.* Vol 54 (1989); p. 1206-1209.
- [51]. BASKIN, J.S and ZEWAHL, A.H. Freezing Atoms in Motion: Principles of Femtochemistry and Demonstration by Laser Stroboscopy. En: *J. Chem Edu.* Vol 78 (2001); p. 737-751.
- [52]. ATKINSON, R., TUAZON, E.C., et al. Atmospheric and Indoor Chemistry of Gas-Phase Indole, Quinoline, and Isoquinoline. En: *Atmospheric Environment.* Vol 29 (1995); p. 3423-3432.
- [53]. YOUNG, D. Computational Chemistry. A Practical Guide for Applying Techniques to Real World Problems. New York, John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2001. 381p.
- [54]. LEVINE, I.N. Química Cuántica. Madrid, 5ª edición, p. 467-657.
- [55]. LEACH, R.A. Molecular Modelling: Principles and Applications. Edinburgh, Addison Wesley Longman, 1996. 594p.
- [56]. GOODMAN, M.J. Chemical Applications of Molecular Modelling. Royal Society of Chemistry, 1998. 211p.

- [57]. GLEGHORN, J.T. En: *J. Chem. Soc., Perkin Trans Vol 2* (1987); p. 1303.
- [58]. SKOKOV, S., and WHEELER, R.A. Oxidative Aromatic Substitutions: Hartree-Fock/Density Functional and ab Initio Molecular Orbital Studies of Benzene and Toluene Nitrosation. En: *J. Phys. Chem. A*. Vol 103 (1999); p. 4261-4269.
- [59]. BOSCH, E., and KOCHI, J.K. Direct Nitrosation of Aromatic Hydrocarbons and Ethers with the Electrophilic Nitrosonium Cation. En: *J. Org. Chem.* Vol 59 (1994); p. 5573-5586.
- [60]. CLARET, P.A., and OSBORNE, G.A. Synthesis and Nitration of 7-Alkylquinolines. En: *Tetrahedron*. Vol 33 (1977); p. 1765-1767.
- [61]. OLAH, G.A., SASSAMAN, M.B., et al. One-Step Preparation of Hydrazinium Nitrates from Tertiary Amines and Azaarenes with $\text{H}_2\text{NOSO}_3\text{H}/\text{Ba}(\text{NO}_3)_2/\text{BaO}$ and Conversion to Energetic Amine-Nitroimides. En: *J. Org. Chem.* Vol 57 (1992); p. 1585-1588.
- [62]. JÖDICKE, J.C and LÜTHI, P.H. Time-Dependent Density Functional Theory (TDDFT) Study of the Excited Charge-Transfer State Formation of a Series of Aromatic Donor-Acceptor Systems. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol 125 (2003); p. 252-264.
- [63]. GWALTNEY, S., ROSOKHA, V., KOCHI, J.K., et al. Charge-Transfer Mechanism for Electrophilic Aromatic Nitration and Nitrosation via the Convergence of (ab initio) Molecular-Orbital and Marcus-Hush Theories with Experiments. En: *J. Am. Chem. Soc.* Vol 125 (2003); p. 3273-3283.
- [64]. WINNACKER, K, KUCHLER, L. *Chemische Technologie, Band 6, Organische Technologie II* (4th edition). Edited by H. Harnisch, R. Steiner, K. Winnacker, 1982. 169 p.
- [65]. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, VCH, Weinheim, Vol A17, 411, 1991.
- [66]. KOUZNETSOV, V.V., VARGAS, L.Y., TIBADUIZA, B., 4-Aryl(benzyl)amino-4-heteroarylbut-1-enes as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis. 4. ¹Synthesis of 4,6-Dimethyl-5-nitro(amino)-2-pyridylquinolines and their

- Antiparasitic Activities. En: *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* Vol 337 (2004); p. 127-132.
- [67]. KOUZNETSOV, V., PALMA R. A., “ Las Iminas, Sustratos Versátiles en la Construcción de Heterociclos nitrogenados”. UIS, Bucaramanga, 2000; p 1-159.
- [68]. GRIGNARD, V., En: *Compt. Rend.* Vol 130 (1900); p. 1322. Citado en: ZHANG, W.C., LI C.J., En: *J. org. chem.* Vol 64 (1999); p. 3230-3236.
- [69]. SMITH, M.B., *Organic síntesis: Theory, reactions, and methods.* New York: McGraw-Hill, (1994); p. 1324-1332. Citado en: VARGAS, L.Y. Síntesis de 2-piridil-4-metilquinolinas funcionalizadas y sus intermedios, como promisorios agentes antiparasitarios y fungicidas. Bucaramanga, Universidad Industrial de Santander, 2001. 221p.
- [70]. *Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry.* Edited by DELGADO J.N., REMERS A., New York, p. 235-251.
- [71]. GILCHRIST T.L., *Química Heterocíclica.* Addison-Wesley Iberoamericana, 1995, p. 155-187.
- [72]. GARDINER W.C., *Rates and Mechanisms of Chemical Reactions.* Edited by Walter Kauzmann, Princeton University. 1972, 282p.
- [73]. PILLING, J.M., and SEAKINS P.W., *Reaction Kinetics,* Oxford, 1995, 305p.
- [74]. GOLDBERG, D., *Genetic Algorithms in Search, optimization and Machine Learning,* Reading, Addison – Wesley, MA, 1989. 48-98 p.