

**SÍNTESIS DE NUEVAS TETRAHIDROINDENO[2,1-c]QUINOLINAS VÍA
REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA, COMPUESTOS ANÁLOGOS
ESTRUCTURALES DEL AGENTE ANTITUMORAL TAS-103**

JOHNY EDINSON RUIZ GÓMEZ

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

2015

**SÍNTESIS DE NUEVAS TETRAHIDROINDENO[2,1-c]QUINOLINAS VÍA
REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA, COMPUESTOS ANÁLOGOS
ESTRUCTURALES DEL AGENTE ANTITUMORAL TAS-103**

JOHNY EDINSON RUIZ GÓMEZ

Trabajo de Grado para optar al título de Químico

Director

**ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ,
Químico, Ph.D.**

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

2015

DEDICATORIA

A Dios, por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.

Especialmente deseo dedicarles este trabajo a mis padres Hilario Ruiz y Flor Gómez ya que reconozco todo el esfuerzo y dedicación, de ellos aprendí a amar la vida, a tener siempre una ilusión y reconocer mis errores.

Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

AGRADECIMIENTOS

Durante estos años son muchas las personas que han hecho parte de mi vida universitaria y a quienes quiero expresar mi gratitud por el apoyo y la confianza que me han prestado de forma desinteresada.

Quiero agradecer a la UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER por darme la oportunidad de estudiar y ser un profesional.

A mi director de tesis, Arnold Rafael Romero Bohórquez por aceptarme en su grupo de investigación, por brindarme su amistad, sus conocimientos, su experiencia y su paciencia. Gracias a todo eso he logrado culminar mis estudios.

De igual manera agradecer a mis compañeros de laboratorio Mauricio, Camilo, Fausto, Javier, Aurora, Cristian, Fabián y Sergio con los cuales he compartido incontables horas de trabajo. Gracias por brindarme el apoyo durante este periodo.

A mis amigos Natalia, Andrés y Andrea agradecerles su amistad, consejos, apoyo, ánimo y compañía en los momentos más difíciles. Finalmente quiero agradecer a mi familia por el apoyo incondicional y a Mónica Vega que ha entrado en mi vida, por estar siempre a mi lado, por su comprensión, paciencia y amor, dándome ánimo y valor para seguir adelante.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	20
1. ESTADO DEL ARTE	23
1.1 DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS; PRODUCTOS NATURALES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS.....	24
1.2 ENZIMAS TOPOISOMERASAS	30
1.2.1 Inhibidores de topoisomerasas como agentes anticancerígenos.....	32
1.3 MÉTODOS IMPLEMENTADOS EN LA SÍNTESIS DE LAS INDENOS[2,1- c]QUINOLINAS	36
1.4 METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS EN LA CONSTRUCCIÓN DE TETRAHIDROQUINOLINAS.....	37
1.4.1 Reacción de cicloadición Diels-Alder (DA).....	38
1.5 REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER (iDA)	39
1.6 ROL DEL CATALIZADOR EN LA REACCIÓN IMINO Diels-Alder.....	44
1.6.1 Reacción de imino DA catalizada por ácidos de Lewis	45
1.6.2 Reacción de imino DA catalizada por ácido de Brønsted	47
1.7 REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA (iDAcat)	49
1.8 SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN IMINO DA CATIÓNICA	50
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	53
3. OBJETIVOS.....	55
3.1 OBJETIVO GENERAL	55
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	55
4. PARTE EXPERIMENTAL	57
4.1 CONSIDERACIONES GENERALES	57

4.2 OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS <i>N</i> -BENCIL-TETRAHIDROINDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS, VÍA REACCIÓN IMINO Diels-Alder CATIONICA DE TRES COMPONENTES EMPLEANDO ÁCIDO FTÁLICO COMO CATALIZADOR.....	59
4.2.1 <i>N</i> -bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	60
4.2.2 <i>N</i> -bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	60
4.2.3 <i>N</i> -bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	62
4.2.4 <i>N</i> -bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	63
4.2.5 <i>N</i> -bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	64
4.2.6 <i>N</i> -bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	65
4.2.7 <i>N</i> -bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	66
4.2.8 <i>N</i> -bencil-4-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina.....	67
4.2.9 <i>N</i> -bencil-4-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina.....	67
4.2.10 <i>N</i> -bencil-4-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	68
4.3 DESBENCILACIÓN CATALÍTICA DE LOS DERIVADOS <i>N</i> -bencil-TETRAHIDROINDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS Para La Obtención De Las TETRAHIDROINDENO[2,1- <i>c</i>]QUINOLINAS.....	68
4.3.1 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	69
4.3.2 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina.....	70
4.3.3 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	71
4.3.4 2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina.....	72
4.3.5 2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	73
4.3.6 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina	74
5. RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	75
5.1 OBTENCIÓN DE LAS <i>N</i> -BENCIL-TETRAHIDROINDENO[2,1- <i>C</i>]QUINOLINA SUSTITUIDAS VÍA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN IMINO Diels-Alder CATIONICA	77
5.1.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las <i>N</i> -bencil-tetrahidroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolina.	79

5.1.2 Síntesis “ <i>one-pot</i> ” de las <i>N</i> -bencil-tetrahidroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolina Sustituidas 1-10 vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes, mediada por ácido ftálico	84
5.1.3 Obtención de los compuestos tetrahidroindeno[2,1- <i>c</i>]quinolina vía reacción de desbencilación catalítica	99
6. CONCLUSIONES	116
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	117
BIBLIOGRAFÍA.....	126
ANEXOS.....	137

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos presentes en la naturaleza. ...	24
Figura 2. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos con bioactividad relevantes. ..	26
Figura 3. Modelo del funcionamiento de topoisomerasas.	31
Figura 4. Mecanismo de acción de las topoisomerasas I y II y su inhibición.	33
Figura 5. Inhibidores de la topoisomerasa y competidores del TAS-103.	35
Figura 6. Modelos orbitales de (a) neutro, (b) demanda normal de electrones y (c) demanda inversa de electrones.	39
Figura 7. Estructura de las N-bencil-tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas sintetizadas.	59
Figura 8. Estructuras de las tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas obtenidas.	68
Figura 9. Espectro IR para la N-bencil-2-metoxi-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.	88
Figura 10. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.	90
Figura 11. Fragmentación (EM) de la N-bencil-2-metoxi-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.	91
Figura 12. ¹ H-RMN N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.	93
Figura 13. Espectro de ¹ H- ¹ H COSY de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.	94
Figura 14. Espectros de ¹³ C-RMN y DEPT-135 de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.	96
Figura 15. Espectro HSQC de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.	99

Figura 16. Bandas de absorción características en el espectro IR de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16.....	103
Figura 17. Perfil cromatográfico del producto de desbencilación/hidrogenólisis N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5.	105
Figura 18. Perfil cromatográfico del producto de desbencilación catalítica de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina.....	106
Figura 19. Espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16.....	109
Figura 20. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16.....	110
Figura 21. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16.	112
Figura 22. Espectros HSQC de 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16.....	115

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Ruta sintética lineal y multipasos para la síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas.....	36
Esquema 2. Síntesis one pot de indeno[2,1-c]quinolinas a partir de 1,3-indandiona...	37
Esquema 3. Síntesis de 2-fenilquinolina usando la reacción de imino Diels-Alder.	40
Esquema 4. Posible mecanismo de la reacción Povarov.	41
Esquema 5. Mecanismo paso a paso de la reacción de Povarov catalizada por CAN.	43
Esquema 6. Origen de la diastereoselectividad en la reacción de Povarov.....	44
Esquema 7. Síntesis de 2-espirotetrahydroquinolinas.	45
Esquema 8. Síntesis de indeno[2,1c]quinolina mediante la reacción de aza DA.....	46
Esquema 9. Síntesis de 2-ariltetrahydroquinolinas.	46
Esquema 10. Síntesis de tres componentes catalizada por BiBr ₃ para obtener THQs.	47
Esquema 11. Síntesis regio- y diastereoselectiva de tetrahydroquinolinas aneladas.	48
Esquema 12. Síntesis quiral de espiro-tetrahydroquinolinas vía reacción de Povarov.....	49
Esquema 13. Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.	50
Esquema 14. Síntesis de las THQs.	51
Esquema 15. Condiciones para la reacción iDAcat y para la obtención de las N- bencil-tetrahydroindeno[2,1-c]quinolina.	76

Esquema 16. Generación de las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 1-10 vía posible intermediario 2-azabutadieno catiónico.	78
Esquema 17. Posibles mecanismos de reacción hacia la síntesis de las N-bencil-tetrahidroquinolinas vía imino Diels-Alder catiónica mediada por ácidos.....	79
Esquema 18. Síntesis de la N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 4 vía reacción imino Diels-Alder catiónica.	80
Esquema 19. Obtención de las respectivas N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina vía reacción iDAcat.....	85
Esquema 20. Obtención de las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 11-16.....	100
Esquema 21. Producto obtenido después de la desbencilación/hidrogenación del compuesto 14 y 15.....	104

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Representantes de subfamilias de topoisomerasas.....	32
Tabla 2. Algunos catalizadores utilizados en la reacción de Povarov.....	41
Tabla 3. Efecto del catalizador en la síntesis de la N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina a 25°C y CH ₃ CN como disolvente.....	81
Tabla 4. Estudio del efecto del disolvente en la reacción iDAcat empleando como catalizador ácido ftálico a temperatura ambiente.....	83
Tabla 5. Nuevas N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 1-10 sintetizadas, empleando indeno como dienófilos.....	85
Tabla 6. Señales en los espectros IR para las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas. 2-7.....	88
Tabla 7. Iones característicos (m/z) y tiempos de retención de las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 2-7 espectros de masas.....	89
Tabla 8. Registros espectrales ¹ H-RMN de las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 2-7.....	95
Tabla 9. Desplazamiento químico de carbonos en los espectros de ¹³ C RMN de las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 2-7.	97
Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos 11-16.....	100
Tabla 11. Principales bandas de absorción en el espectro IR para las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 12-16.....	102
Tabla 12. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas de las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 11-17.....	104
Tabla 13. Registros espectrales ¹ H-RMN de las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 12-16.....	111

Tabla 14. Desplazamiento químico de carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de las tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas 12-16.	113
--	-----

LISTA DE ANEXOS

Pág.

ANEXO A. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 2.....	137
ANEXO B. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 3.....	140
ANEXO C. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 5.....	143
ANEXO D. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 6.	146
ANEXO E. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-fluor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 7.	149
ANEXO F. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 13.....	152
ANEXO G. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135, ¹ H, ¹ H COSY y HSQC de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 14.	155
ANEXO H. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 15.....	159
ANEXO I. Espectro de IR, ESI-MS, ¹ H RMN, ¹³ C RMN, DEPT-135 de la 2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolina 16.....	162

ACRÓNIMOS

CAN: Nitrato de Cerio y Amonio

CCF: Cromatografía en capa fina

COSY: Correlated Espectroscopy (espectroscopía de correlación)

c: Cuarteta

d: Doblete

dd: Doble doblete

ddd: Doble doblete desdoblado

IR: Espectroscopía infrarroja

HMBC: Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (Correlación heteronuclear de múltiple enlace)

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum Coherence (coherencia heteronuclear múltiple cuántica)

Hz: Hertzios

iDA: Imino Diels-Alder

J: Constante de acoplamiento

m/z: Relación masa-carga

m: multiplete

M⁺: Ion molecular

ppm: Partes por millón

pf: Punto de fusión

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singulete

t: Triplete

TFA: Ácido trifluoroacético

tr: Tiempo de retención

RESUMEN

TÍTULO: SÍNTESIS DE NUEVAS TETRAHIDROINDENO[2,1-c]QUINOLINAS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA, COMPUESTOS ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DEL AGENTE ANTITUMORAL TAS-103*

AUTOR: JOHNY EDINSON RUIZ GÓMEZ**

PALABRAS CLAVE: imino Diels-Alder catiónica, desbencilación catalítica, tetrahydroindeno[2,1-c]quinolina, agentes antitumorales.

CONTENIDO:

Dentro de las metodologías sintéticas más versátiles para acceder a los compuestos tetrahydroquinolínicos, se encuentran todas aquellas que involucran reacciones de cicloadición tipo Diels-Alder, en especial la reacción imino Diels-Alder o reacción de Povarov. Sin embargo, recientemente se ha despertado el interés de los investigadores por estudiar la versión catiónica. Esta reacción permite acceder de manera eficiente y estereoselectiva a compuestos tetrahydroquinolínicos *N*-sustituídos, a partir de un importante número de anilinas *N*-sustituídas. Además, dicha reacción ha demostrado ser muy compatible con condiciones de reacción eco-amigables.

Teniendo en cuenta lo anterior, la división de desarrollos de nuevas metodologías en síntesis del LQOBio en este trabajo, buscó establecer las condiciones de reacción óptimas que permitieron acceder a una pequeña librería de nuevas tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas, análogos del agente antitumoral TAS-103, al igual que su completa caracterización estructural. Durante el estudio de los catalizadores (ácidos de Lewis y Brønsted) y disolventes (apolares y polares próticos o apróticos), se determinó que las mejores condiciones de reacción para llevar a cabo la síntesis involucra el uso de acetonitrilo como disolvente y ácido ftálico como catalizador a temperatura ambiente. Las *N*-bencil-tetrahydroquinolinas fueron obtenidas empleando la reacción de imino Diels-Alder catiónica “*one-pot*”, a partir de *N*-bencilanilinas preformadas, formaldehído e indeno. Dicha metodología permitió obtener las *N*-bencil-tetrahydroindenoquinolinas con rendimientos entre 58-94%.

En adición, se realizó la desbencilación catalítica de los compuestos *N*-bencil-tetrahydroindenoquinolínicos, mediada por paladio soportado sobre carbono en atmósfera de hidrógeno, accediendo de este modo a una pequeña serie de nuevos derivados tetrahydroindeno[2,1-c]quinolínicos.

* Trabajo de grado

** Facultad de ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, Químico, Ph.D.

ABSTRACT

TITLE: SYNTHESIS OF NEW TETRAHYDROINDENE[2,1-*c*]QUINOLINES VIA CATIONIC IMINO DIELS-ALDER REACTION, STRUCTURAL ANALOGUE COMPOUNDS OF THE ANTITUMORAL AGENT TAS-103

AUTHOR: JOHNY EDINSON RUIZ GOMEZ**

Key words: Cationic imino Diels-Alder reaction, catalytic debenylation, tetrahydroindene [2,1-*c*]quinoline, antitumor agent.

CONTENT:

Among the most versatile synthetic methodologies to obtain tetrahydroquinolinic compounds, procedures that involve Diels Alder cycloaddition reactions are found, especially the imino Diels-Alder or Povarov reaction. However, the recent scope of the researchers to study the cationic version of this reaction has increased. This reaction allows the efficient and stereoselective preparation of *N*-substituted tetrahydroquinolinic compounds, from an important number of *N*-substituted anilines as starting materials. In addition, this reaction is compatible with ecofriendly reaction conditions.

Considering the above mentioned, the division of development of new methodologies in synthesis LQOBio aimed to establish the optimal reaction conditions that allowed access to a small library of new tetrahydroindene[2,1-*c*]quinolines, analogues of the antitumor agent TAS-103, including its complete structural characterization. The best reaction conditions, acetonitrile as solvent and phthalic acid as catalyst at room temperature, were selected after an exhaustive study of catalysts (Lewis and Brønsted acids) and solvents (apolar and polar protic or aprotic). The *N*-benzyl-tetrahydroquinolines were obtained in 58-94% yields employing the "one-pot" cationic imino Diels-Alder reaction of preformed *N*-benzylanilines, formaldehyde and indene.

In addition, catalytic debenylation of the previously synthesized *N*-benzyl tetrahydroindene quinolinic compounds mediated by palladium on carbon in hydrogen atmosphere was performed, thereby accessing to a small number of new tetrahydroindene[2,1-*c*]quinoline derivatives.

* Bachelor Thesis

** Facultad de ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez, chemical., *Ph. D.*

INTRODUCCIÓN

Con el incremento de la expectativa de vida promedio en la mayoría de los países desarrollados, emergentes y subdesarrollados del mundo, ha habido un aumento considerable en el número de patologías que afectan o padecen a diario los seres humanos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la lista de enfermedades, con mayor mortalidad es encabezada por las enfermedades cardiovasculares, seguida muy de cerca por diferentes tipos de cáncer [1]. Por tanto, a diario y de manera continua, muchos laboratorios alrededor del mundo centran su investigación en la búsqueda de nuevos fármacos, mucho más activos, selectivos y cada vez más seguros farmacológica y ambientalmente. Con el fin de buscar una solución satisfactoria a dichos problemas de salud y en últimas, mejorar la calidad de vida.

La naturaleza juega un papel muy importante en la evolución y descubrimiento de éstos fármacos, debido a la gran capacidad de generar innumerables estructuras moleculares, cada una con una diana específica y gran actividad biológica. El estudio de dichas dianas terapéuticas ha generado el avance a gran escala en sectores como la química orgánica y la química medicinal. Este avance se evidencia en las múltiples publicaciones (artículos y patentes) que a diario se producen. Un buen número de nuevas moléculas han demostrado excelentes propiedades de selectividad haciéndolas fármacos más seguros y potentes. Sin embargo, aún faltan muchas dianas terapéuticas por descubrir, son muchos los fármacos actuales poco seguros y además muchos microorganismos han adquirido resistencia a un importante número de fármacos. Todo lo anterior incentiva a los químicos orgánicos y medicinales a explorar en la naturaleza o desarrollar nuevas metodologías sintéticas de modo que se cuente con un verdadero arsenal de nuevos compuestos para su estudio farmacológico.

Dentro de los compuestos bioactivos los heterociclos polifuncionalizados son uno de los ejemplos de mayor relevancia en química medicinal gracias a su gran potencial farmacológicos. Dentro de dicho grupo privilegiado estructuralmente se encuentran los compuestos quinolínicos y tetrahydroquinolínicos. De hecho, ya son varios los ejemplos de sistemas tetrahydroquinolínicos policíclicos que actualmente juegan un rol de gran trascendencia en la búsqueda de agentes citotóxicos sobre células cancerígenas. El agente TAS-103, es uno de varios ejemplos de estos potentes agentes antineoplásicos. Un compuesto al cual se le ha venido haciendo incluso ensayos clínicos como requisito para ser finalmente aprobado como fármaco.

Aproximadamente el 68% de los fármacos reportados y aprobados son compuestos heterocíclicos [2], entre los cuales se encuentran, por mencionar algunos, el Salmeterol (Fluticasona), el cual se emplea en tratamientos de asma, el Esomeprazol (Nexium[®]) empleado en el tratamiento del reflujo gástrico, el Amlodipino (Norvasc[®]) utilizado para la hipertensión y la Risperidona (Risperdal[®]) que es empleado en tratamientos de la esquizofrenia [3]. Teniendo en cuenta lo anterior, son muchas las estrategias que se han venido desarrollando de modo que se puedan implementar nuevas rutas sintéticas en la generación de nuevas estructuras moleculares, análogas de algunos productos naturales y que han demostrado ser altamente activos frente a algún microorganismo o para el tratamiento de alguna patología. Adicional a esto, se indaga en nuevas modificaciones estructurales a los fármacos actuales, de modo que ayuden a mejorar sus propiedades y parámetros fisicobioquímicos [4].

Por otro lado y de acuerdo con la literatura, la ruta sintética más adecuada para acceder a nuevos agentes quinolínicos tetracíclicos, es la reacción de imino Diels-Alder catiónica. Gracias a su versatilidad y eficiencia, esta metodología, catalizada por ácidos de Lewis o Brønsted y que además involucra la formación de un intermediario imínico catiónico, permite la obtención de los compuestos

tetrahydroquinolínicos 3,4-disustituidos de interés para ésta investigación, los cuales son de difícil acceso sintético por otras metodologías clásicas que involucran el empleo de precursores complejos poco asequibles. En razón de lo anteriormente descrito y en vista de la factibilidad y gran aplicabilidad de la ruta sintética propuesta, en este proyecto se llevó a cabo la síntesis y caracterización de una pequeña serie de tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas, vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica [5], y su posterior *N*-desbencilación mediada por hidrógeno en paladio sobre carbono.

1. ESTADO DEL ARTE

Los compuestos heterociclos son quizás las sustancias de mayor importancia en la industria farmacéutica y agroquímica. Dichos compuesto comprenden alrededor del 60% de todas las sustancias farmacológicamente relevantes, tanto de origen natural como sintético. Dado a que dichos compuestos han demostrado gran afinidad por diferentes dianas terapéuticas en un importante número de sistemas biológicos, son muchos los estudios que se han venido generando en décadas. El reciente interés de los investigadores no solo se cuenta en la búsqueda de nuevos alcaloides bioactivos, otras líneas de investigación procuran el desarrollo de nuevas metodologías en síntesis que permiten acceder a nuevos y poderosos fármacos.

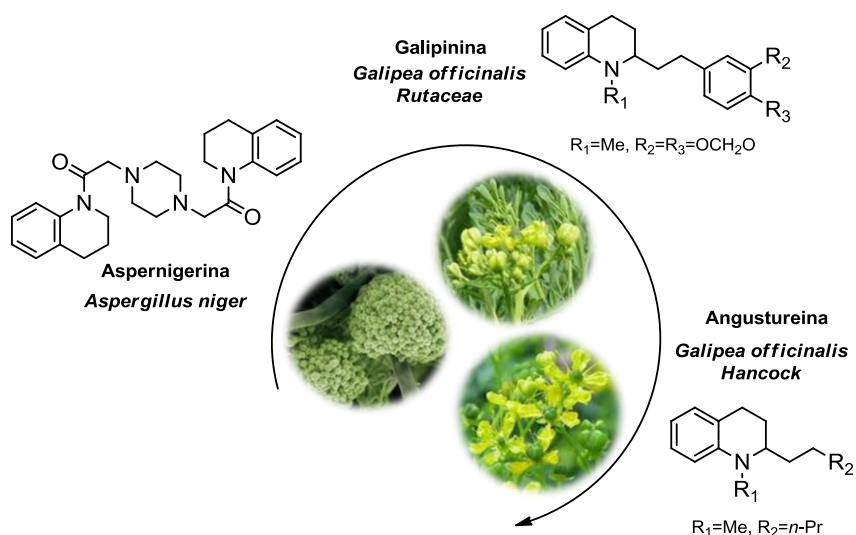
Dentro del sin número de compuestos naturales y sintéticos de naturaleza heterocíclica, recientemente se ha observado que casi a diario se reportan compuestos de naturaleza quinolínica, incluidos sus derivados parcialmente reducidos las tetrahydroquinolinas, y son muchas las metodologías que permiten acceder a dichos sistemas de manera eficiente y hasta estereoselectiva.

Son muchas las aplicaciones que se han reportado de las tetrahydroquinolinas, incluyendo su actividad como agente antimalaricos [6], antioxidantes [7], antitumorales [8] y antiinflamatorios [9], lo anterior, demuestra el alto potencial biológico de estos sistemas.

1.1 DERIVADOS TETRAHIDROQUINOLÍNICOS; PRODUCTOS NATURALES Y COMPUESTOS BIOACTIVOS

Los avances en la química de productos naturales han permitido el hallazgo de moléculas con estructuras atractivas, las cuales son objetos de estudio y diseños sintéticos. Una amplia variedad de productos naturales derivados de las tetrahydroquinolinas, presentan actividad biológica representativa. En la figura 1, se muestran diferentes estructuras de compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza. Algunos ejemplos incluyen moléculas reconocidas como la Aspernigerina [10], Galipinina [11] y Angustureina[12].

Figura 1. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos presentes en la naturaleza.

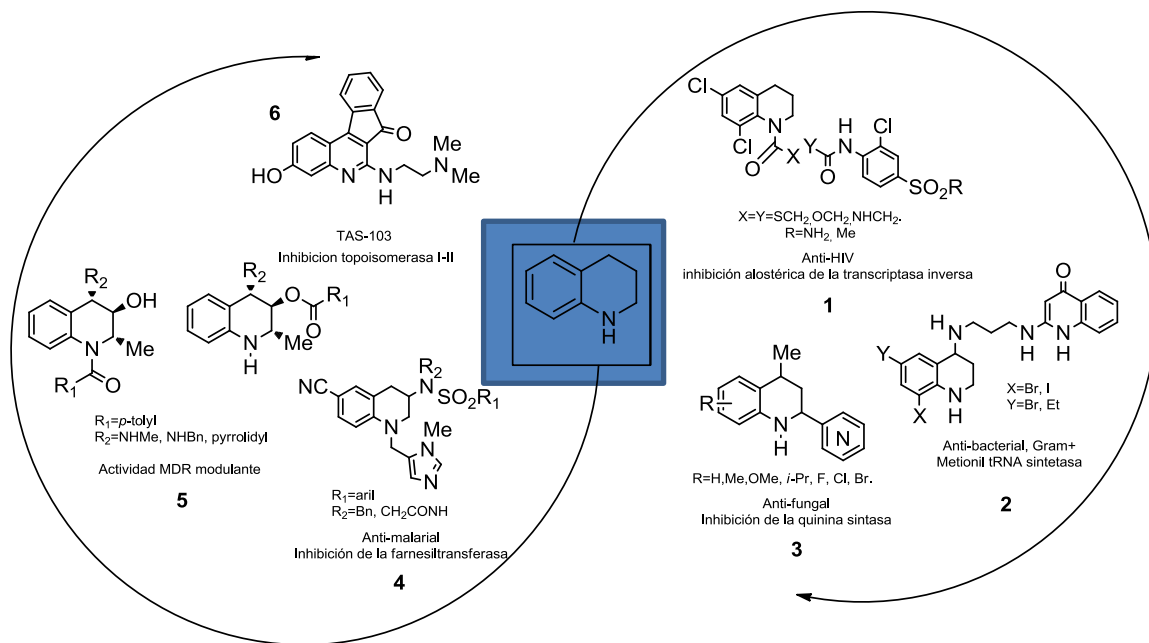


El alcaloide tetrahydroquinolínico 2-sustituido galipinina, aislado de *Galipea officinalis* Rutaceae, planta nativa de Venezuela, demostró una potente actividad *in vitro* antiprotozoaria. Con un IC_{50} estuvo entre 0.24 y 6.12 μM [13]. Otro de los

alcaloides tetrahydroquinolínicos de origen natural es la angustereina, el cual es aislado de la planta *Galipea officinalis* Hancock. Dicho alcaloide fue aislado por primera vez por Jacquemond-Collet en el año de 1999 y se le asocia actividad antimalárica. Además, la angustereina fue implementada en la medicina tradicional china[14][15] y algunos de sus derivados presentan propiedades antidepresivas. Por otro lado, el alcaloide aspernigerina, aislada de la cepa *Aspergillus niger* IFBE003, un hongo endófito que se encuentra en las hojas sanas del pasto *Cynodon dactylon*, presenta actividad antitumoral contra epidermoide nasofaríngeo, carcinoma de cuello uterino y carcinomas colorectales, con valores de IC₅₀ de 22, 46, y 35 μ M respectivamente [16].

El estudio de los compuestos quinolínicos y en particular la síntesis y bioprospección de los derivados tetrahydroquinolínicos se han venido desarrollando a gran escala con el fin de encontrar agentes que permitan combatir diferentes patologías, debido a la amplia actividad farmacológica que los caracteriza. En los últimos años no solo se han estudiado estos compuestos como agentes antitumorales, otros estudios han demostrado que presenta bioactividad como agentes anti-HIV [17], actividad anti-bacterial [18], anti-fúngica [19] y anti-malárica [20], entre otras. (Figura 2). Se muestran derivados tetrahydroquinolínicos con características como agentes bioactivos.

Figura 1. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos con bioactividad relevantes.



Como se mencionó anteriormente, los compuestos tetrahydroquinolínicos han resultado ser modelos valiosos en estudios biológicos debido a su potencial uso en el tratamiento de diversas enfermedades. Dentro de la familia de los compuestos tetrahydroquinolínicos con bioactividad relevante se encuentra el derivado tetrahydroquinolínico *N*-sustituido **1**, el cual presenta actividad anti-HIV. Este compuesto resultó ser un poderoso inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (NNRTIs). Además, son elementos claves en los sistemas farmacológicos conocidos como HAART (Terapia Antirretroviral de Gran Actividad), empleados para tratar el HIV-1. La elucidación de las relaciones estructura-actividad de la fracción tiocarbamato proporcionó una serie de nuevos derivados de tetrahydroquinolina candidatos a inhibidores potentes de la transcriptasa inversa asociada HIV-1 [17].

Por otro lado, se encuentra el compuesto tetrahydroquinolinico 4-amino derivado **2**, el cual demostró ser un potente antibacteriana, ya que inhibe la ARNt metionil sintetasa de la *Staphylococcus aureus*. Además, esta clase de derivados tetrahydroquinolínicos mostraron excelente actividad anti-bacteriana contra bacterias patógenas del género *Staphylococcus* y *Enterococcus*, incluyendo cepas resistentes a los antibióticos clínicos [18].

El antibiótico clínico mupirocina (ácido pseudomónico), es un agente tópico recomendado para la prevención y erradicación de los brotes de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM). Dicho compuesto es un inhibidor de la ARNt isoleucil sintetasa bacteriana. La inhibición selectiva de una de estas enzimas podría proporcionar una actuación como antibiótico por un novedoso modo de acción. Las tetrahydroquinolinas anteriormente mencionadas son inhibidores potentes y selectivos de *S. aureus* MRS resistente a meticilina, con valores de IC₅₀ entre 8 y 12 nM, lo que los convierte en una nueva clase de antibióticos potenciales contra organismos Gram-positivos [18].

A pesar de la variedad de compuestos tetrahydroquinolínicos terapéuticos y de fármacos, con bioactividad antifúngica, los agentes más utilizados tienen grandes inconvenientes como toxicidad, efectos secundarios graves o la aparición de resistencia a los medicamentos. Se cree que sólo se podrán desarrollar nuevos fármacos antifúngicos, si se realiza una identificación e investigación exhaustiva de nuevos hongos. Sin embargo, esto está limitado seriamente debido al carácter eucariota de las células fúngicas [19].

En la actualidad, las enzimas implicadas en la síntesis de polisacáridos de la pared celular son uno de los blancos más populares de medicamentos antifúngicos [21]. Aunque el proceso y su inhibición siguen sin estar claros, este objetivo también da esperanza para un mejor tratamiento. La inhibición de una enzima específica para una pared celular de varios hongos, entre ellos *Aspergillus*

y *Candida* [22]. Del mismo modo, se han realizado ensayos para determinar la actividad contra (1,3)-D-glucano sintasa y quitina sintasa. Estos trabajos fueron desarrollados por previamente por el grupo de investigación [23], [24].

Estas dos sintasas catalizan la síntesis de polímeros necesarios para la construcción adecuada y funcionalidad de las paredes celulares de los hongos. En consecuencia, los compuestos dirigidos a sintasas pueden ser selectivos y en el caso particular de las tetrahydroquinolinicas **3**, presentan valores de IC₅₀ entre 0,25 g/mL y 0,09 g/mL contra (1,3)-D-glucano sintasa y quitina sintasa respectivamente [19].

Otras de las enfermedades de alta tasa de morbilidad y mortalidad para los seres humanos es la malaria. Artículos evidencian que la proteína enzimática farnesiltransferasa (PFT) del parásito *Plasmodium falciparum* causante de la malaria es un blanco terapéutico ideal para el desarrollo de nuevos fármacos antiparasitarios, sus inhibidores (PFITs) son bien tolerados por el hombre, pero son altamente citotóxicos para *P. falciparum*, lo que los convierte en un blanco en el desarrollo de medicamentos contra la malaria. Los estudios bioquímicos sugieren que las THQ presentan un alto grado de citotoxicidad en la inhibición del PFT del parásito [20]. Las primeras investigaciones con ratones infectados con malaria muestran que las tetrahydroquinolinas PFTIs reducen drásticamente la parasitemia y conduce a la erradicación del parásito en la mayoría de los animales. Estos estudios describen una nueva clase de potentes THQ-PFTIs con actividad antimalárica. El compuesto tetrahydroquinolínico **4** muestra una dosis efectiva que inhibe el 50% de la proliferación de la cepa *P. falciparum* (ED₅₀ entre 5 y 7 nM), y un IC₅₀ entre 0.6 – 0.9 nM, con respecto a la inhibición de la enzima PfPFT [20].

Las tetrahydroquinolinas presentan varias características estructurales catalogadas como beneficiosas y a las cuales se les asocia gran actividad farmacológica. Estos compuestos heterocíclicos presentan uno o más anillos aromáticos, un átomo de nitrógeno alifático, y varios aceptores de enlaces de hidrógeno. Muchos de los compuestos que se han desarrollado han venido siendo tolerados por las diferentes células tumorales, es decir, dichas células han desarrollado resistencia a una amplia variedad de agentes citotóxicos, representando un grave problema en la lucha contra el cáncer y la terapia antimicrobiana. En este sentido, la tetrahydroquinolina *N*-acilada **5a** (0,34 μM) y la tetrahydroquinolina *O*-acilada **5b** (0,43 μM) mostraron en ensayos *in vitro* que presentan capacidad para inhibir la P-glicoproteína (PGP) en células específicas [25],[26],[27].

Por último, se encuentra un compuesto quinolínico tetracíclico con reconocida actividad antitumoral: (6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona, más conocido como el agente TAS-103 **6**. dicho heterociclo es un derivado indenoquinolínico que presenta un amplio espectro de actividad antineoplásica. Su actividad se debe a que es un potente inhibidor de las enzimas topoisomerasas, actuando preferentemente contra la topoisomerasa II. A nivel celular, la inhibición de esta enzima produce múltiples roturas de la cadena de ADN que pueden representar señales de apoptosis de activación. Algunos artículos indican que estas señales implican cambios en los componentes del ciclo celular. TAS-103 induce G_2 en la detención del ciclo celular antes de la muerte celular. Es bastante común que un medicamento contra el cáncer afecta tanto el ciclo celular como la maquinaria apoptótica [28].

Al agente TAS-103 se le han venido asociando varias funciones biológicas consideradas atractivas, incluidas las siguientes: a) inhibe las topoisomerasas, topo I y topo II, b) Estabiliza los complejos escindibles entre el ADN y la topo I-II, c) Muestra potentes efectos citotóxicos en ensayos *in vitro* y d) Presenta actividad antitumoral *in vivo* contra tumores humanos [8]. Éste compuesto inhibe la enzima

topoisomerasa I ($IC_{50} = 2 \mu M$) y la topoisomerasa II ($IC_{50} = 6,5 \mu M$), en el mismo rango de concentración requerida para la estimulación de escisión de ADN mediada por la enzima topoisomerasa [29].

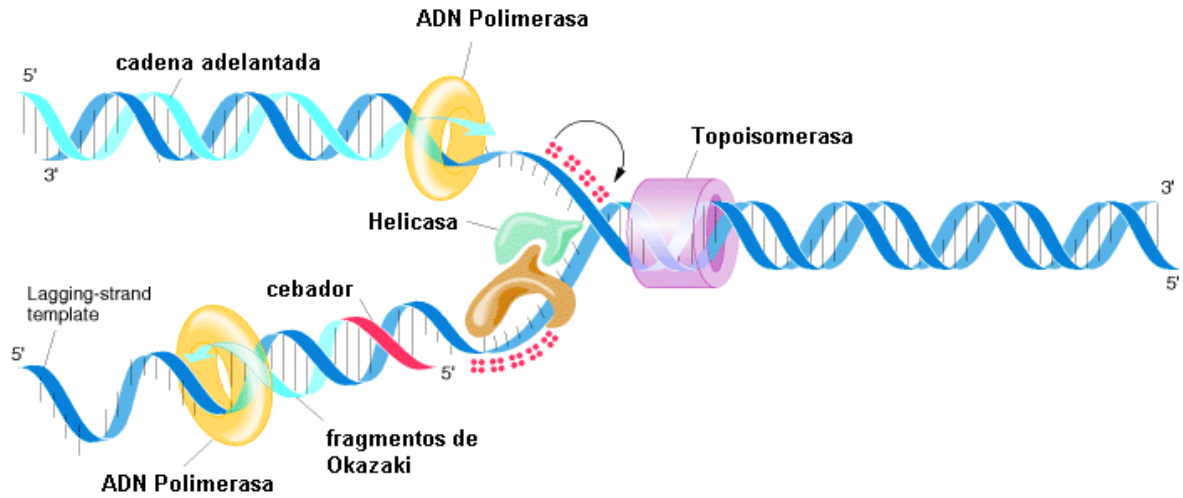
Dada la importancia que tienen las enzimas topoisomerasas, se discutirán a continuación las principales características de dichas enzimas. Dicha discusión se centra en los aspectos más relevantes de la enzima topoisomerasa (I – II), ya que el conocimiento detallado de estos blancos terapéuticos permitirán el diseño de nuevos agentes antitumorales basados en compuestos tetrahidroquinolínicos y quinolínicos.

1.2 ENZIMAS TOPOISOMERASAS

Las topoisomerasas son enzimas que actúan sobre el estado topológico del ADN en la célula, ya sea enredándolo para permitir que se almacene de manera más compacta o desenredándolo para que controle la síntesis de proteínas y para facilitar la replicación del mismo [30].

La necesidad fundamental de topoisomerasas se deriva de la estructura de doble hélice del ADN. Para la mayoría de los procesos en los que se debe acceder a la información almacenada en el ADN, las dos hebras de la hélice se deben separar de forma temporal, como en la replicación, transcripción y recombinación, procesos en donde estas enzimas son vitales [30] (Figura 3).

Figura 3. Modelo del funcionamiento de topoisomerasas.



El inmenso interés en topoisomerasas en los últimos años se deriva no sólo del reconocimiento de su papel crucial en el estado topológico del ADN, sino también de dos importantes avances en el campo. En primer lugar, una amplia variedad de fármacos orientados a la topoisomerasa han sido identificados, estos fármacos se han implementado como antimicrobianos y agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, algunos de los cuales están actualmente en uso clínico generalizado. La extensa literatura sobre medicamentos relacionados a las topoisomerasas ha sido objeto de varias revisiones recientes [31],[32]. En segundo lugar, las estructuras cristalinas de numerosos fragmentos de la topoisomerasa se han publicado en los últimos años y proporcionan información clave en el funcionamiento de estas enzimas [30].

Clasificación de las topoisomerasas

La escisión de ADN por todas las topoisomerasas se da mediante la formación de un enlace fosfodiéster transitorio entre un residuo de tirosina de la proteína y uno de los extremos de la hebra rota. La topología del ADN se puede modificar durante la vida útil del producto intermedio covalente, la enzima es liberada y nuevamente

se liga el ADN. Esas enzimas que escinden solamente una cadena del ADN se define como Topoisomerasas de tipo I. Las topoisomerasas que escinden ambas cadenas para generar una ruptura de doble cadena escalonada se conocen como Topoisomerasas de tipo II. En su clasificación también ocurre una división por subfamilias las cuales se basan en consideraciones estructurales. La Tabla 1, enumera los representantes de las distintas subfamilias de ambas topoisomerasas procariotas y eucariotas [30] .

Tabla 1. Representantes de subfamilias de topoisomerasas.

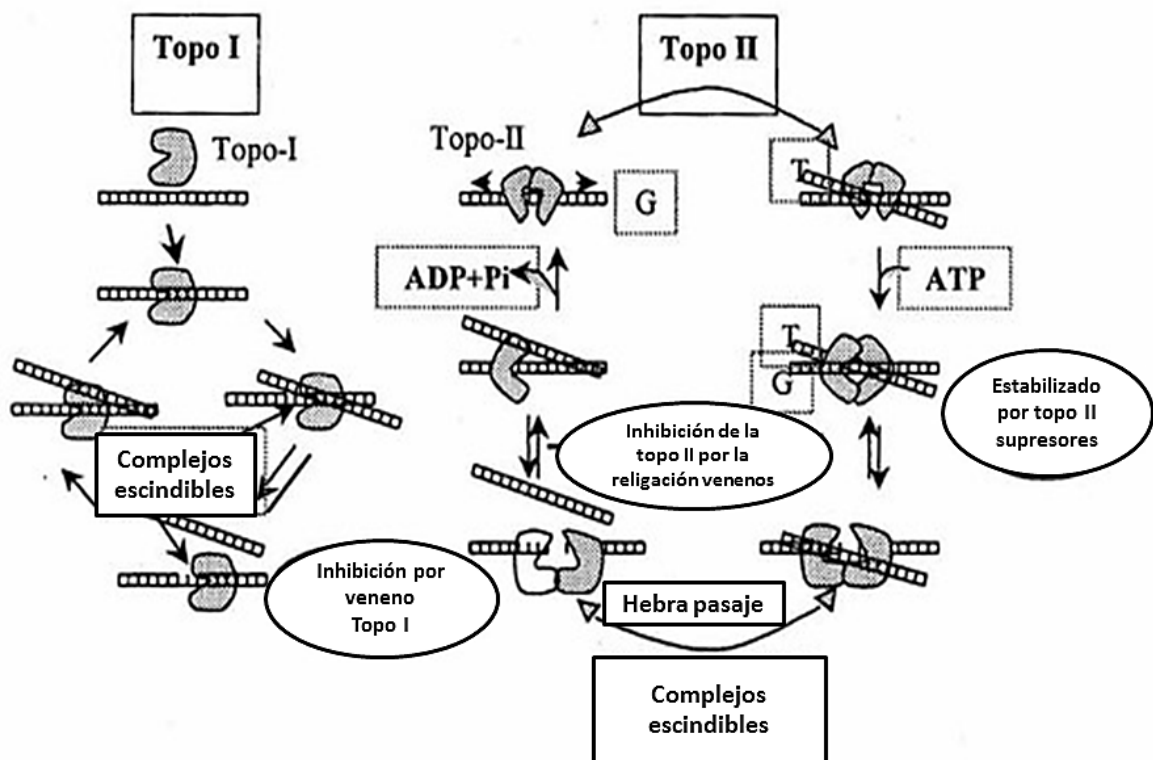
Topoisomerasa	Tipo de subfamilia
Eubacteriana DNA topoisomerasa I (<i>E.Coli</i>)	IA
Eubacteriana DNA topoisomerasa III (<i>E.Coli</i>)	IA
Levaduras DNA topoisomerasa III (<i>S. cerevisiae</i>)	IA
Mamífero DNA topoisomerasa III α (humano)	IA
Mamífero DNA topoisomerasa III β (humano)	IA
Eucariota DNA topoisomerasa I (humano)	IB
Eubacteriana DNA girasa (<i>E.Coli</i>)	IIA
Mamífero DNA topoisomerasa III α (humano)	IIA
Mamífero DNA topoisomerasa III β (humano)	IIA
Archaeal DNA topoisomerasa VI (<i>sulfolobus shibatae</i>)	IIB

1.2.1 Inhibidores de topoisomerasas como agentes anticancerígenos. Puesto que el nivel de topoisomerasas es generalmente elevado en células malignas y activan el crecimiento de estas células, estas enzimas por ende se han convertido en el blanco central de diversos fármacos antitumorales. En la actualidad inhibidores de la topoisomerasa utilizados ejercen sus efectos citotóxicos ya sea mediante la estabilización de los complejos covalentes entre la enzima y el ADN o por la inhibición de la actividad catalítica [33],[34] (Figura 4).

A pesar del desarrollo de inhibidores específicos y más eficaces, se han presentado problemas como la resistencia de los tumores a los medicamentos, así como la falta de especificidad que resulta en la toxicidad de tejido normal, esto ha limitado el éxito de la terapia de cáncer usando fármacos basados en topoisomerasas [35].

Una comprensión de los mecanismos moleculares implicados en la reparación/reposición de los complejos escindibles, así como las interacciones de topoisomerasas con la reparación del ADN, además de la inducción de perturbaciones del ciclo celular y apoptosis facilitarían en gran medida el uso óptimo de las topoisomerasas en drogas anticancerígenas [35].

Figura 2. Mecanismo de acción de las topoisomerasas I y II y su inhibición.

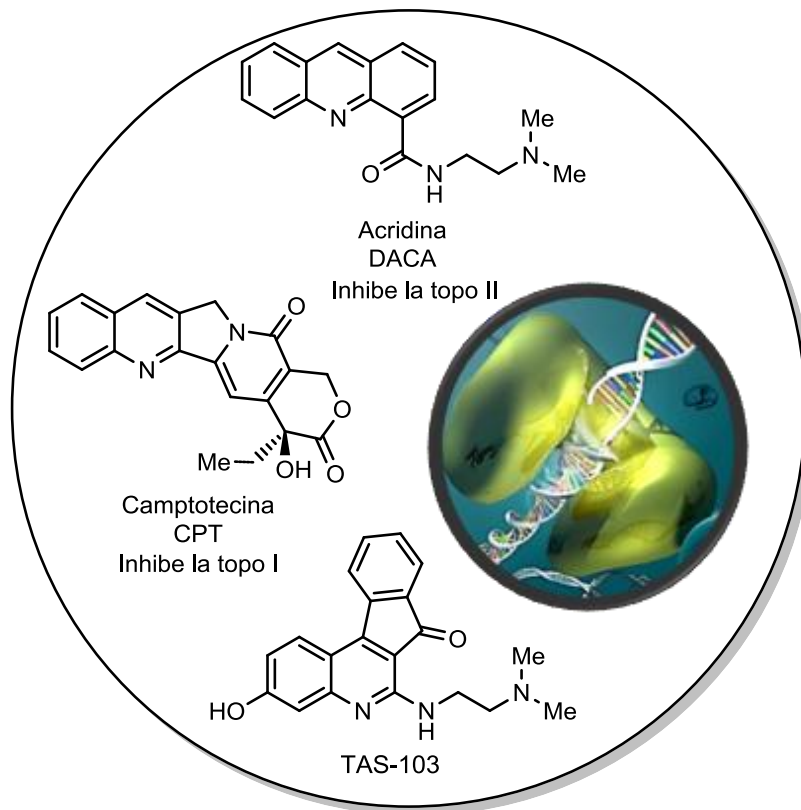


Hay dos tipos de inhibidores de topoisomerasas, inhibidores catalíticos de la enzima y venenos de topoisomerasa.

Los venenos de topoisomerasa ejercen sus efectos citotóxicos mediante la estabilización de los complejos covalentes entre la enzima y el ADN. Estos compuestos interfieren en el paso de la religación de la catálisis enzimática, por lo tanto, dejan las roturas de la cadena de ADN no ligada [34],[36],[37]. El filamento proteínas-ADN se rompe y al no repararse de manera eficiente, induce a la apoptosis [38]. Los únicos fármacos clínicamente activos que se dirigen a la topoisomerasa I y II hasta ahora conocidos son epipodofilotoxinas como etopósido (Inhibidor de Topo II) y camptotecina (Inhibidor de Topo I) [39].

Por otra parte, los inhibidores catalíticos inhiben la actividad de la enzima en la catálisis al no permitir que la enzima funcione en sí y por lo tanto, no permiten que las topoisomerasas rompan el filamento. Algunos ejemplos de este tipo de inhibidor son acridina y sus derivado, merbarone, suramina y bisdioxopiperazinas (ICRF). En concreto, estos dos tipos de inhibidores de la topoisomerasas se mostraron interesados en la caracterización de una variedad de eventos apoptóticos a nivel mitocondrial y nuclear [35].

Figura 3. Inhibidores de la topoisomerasa y competidores del TAS-103.

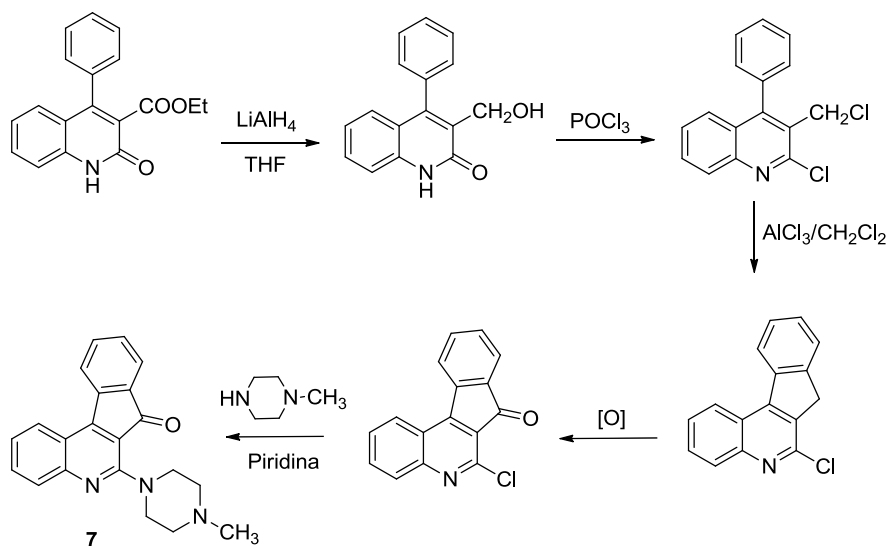


El estudio del TAS-103, proporcionó un enfoque diferente para la inhibición de la topoisomerasa I y II ya que puede actuar como inhibidor catalítico y como veneno simultáneamente. El sistema de anillo de quinolina de TAS-103 es en gran parte plana, con un pequeño giro de la hélice localizada principalmente al sustituyente hidroxifenil. La estructura de anillo plana, junto con el resto cargado positivamente dimetilamino, sugiere que TAS-103 puede ser un agente de intercalación de ADN [40] . En la Figura 5 se muestra un ejemplo de cada tipo de inhibidor. TAS-103 tiene actividad de inhibir la topoisomerasa I similar a la de CPT, y más fuerte actividad inhibidora de la topoisomerasa II que DACA [41] .

1.3 MÉTODOS IMPLEMENTADOS EN LA SÍNTESIS DE LAS INDENOS[2,1-c]QUINOLINAS

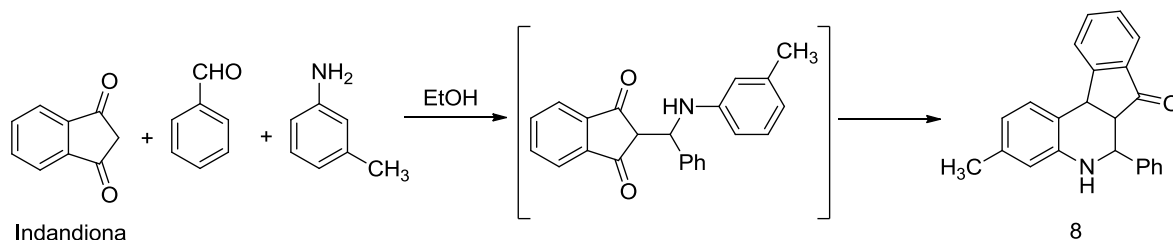
Las rutas sintéticas disponibles para obtener los derivados de quinolinas previamente mencionados se basan en síntesis lineales de múltiples pasos, en su mayoría muy complejos y que demandan el uso de materias primas de difícil acceso haciendo poco factibles estas metodologías. A manera de ejemplo, se presenta uno de los trabajos reportados por Anzini y colaboradores [42], quienes plantearon una ruta sintética lineal y de multipasos donde se llevó a cabo una ciclación intermolecular de Friedel-Crafts catalizada por tricloruro de aluminio de un derivado quinolinico-3-alkilhalogenuro como paso clave, lo cual permitió la síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas y la funcionalización de dichos derivados para obtener un primer prototipo análogo del agente antitumoral TAS-103. Este análogo estructural rígido **7** fue propuesto como un potencial agente antiinflamatorio que presenta actividad sobre receptores de la 5-HT (Esquema 1).

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



Por otro lado, en vista del gran auge de las reacciones multicomponentes, surgió una subclase relevante de reacciones *tándem*, las cuales constan de un proceso “one-pot” y donde al menos tres componentes reaccionan para formar un solo producto, que finalmente contiene una porción de cada uno de los componentes de partida, este compuesto permitió el acceso a otros tipos de análogos estructurales del TAS-103. De esta manera, Afsah y colaboradores [43], llevaron a cabo una reacción de cicloadición *in situ* “one-pot” a partir de inden-1,3-dionas, benzaldehído y m-toluidina para la obtención de la respectiva oxo tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **8** (Esquema 2). Este análogo y sus derivados mostraron promisorio actividad sicofarmacológica y anticoagulante.

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



1.4 METODOLOGÍAS DE SÍNTESIS EN LA CONSTRUCCIÓN DE TETRAHIDROQUINOLINAS

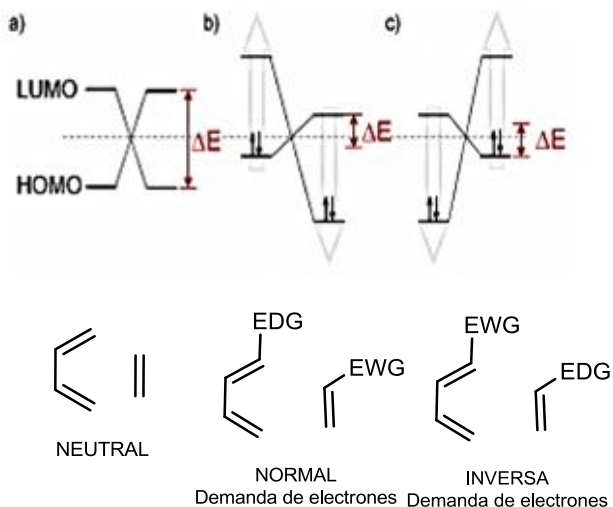
El importante papel químico y biológico que desempeña las tetrahidroquinolinas a nivel natural, ha conducido sin duda al permanente desarrollo de diversas metodologías para su obtención. A través de dichas metodologías se han venido generando una amplia variedad de estructuras con importante características, químicas y biológicas. Dentro de las metodologías sintéticas regularmente

empleadas para construir el sistema tetrahydroquinolinico se encuentra entre otras, reacciones como la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, adición aza-Michael intramolecular, y la reacción Diels-Alder.

1.4.1 Reacción de cicloadición Diels-Alder (DA). Las reacciones de cicloadición tipo Diels-Alder generalmente envuelven la interacción entre dos especies químicas y ocurren a través de mecanismos concertados, generando estados de transición cíclicos [44]. La reacción de cicloadición DA, es una de las herramientas sintéticas más usadas en química orgánica. Desde el reporte realizado en 1928 por Diels y Alder [45], ha sido posible la creación de moléculas fascinantes con propiedades físico-químicas y fármaco-biológicas importantes. Los aportes realizados acerca de esta reacción han sido numerosos, sin embargo, los estudios de Woodward y Hoffmann [46] aportaron las bases teóricas y experimentales para las reacciones concertadas, estableciendo que la reacción de DA era una cicloadición [4+2], números que identifican los orbitales moleculares del dieno y el dienófilo (generalmente un alqueno).

Se han empleado gran variedad de dienos y dienófilos, teniendo presente los requerimientos energéticos y estereoquímicos de la reacción. Existen tres diferentes tipos de la reacción de DA cuya diferencia es establecida dependiendo de la interacción entre los orbitales moleculares de frontera HOMO (Highest Occupied Molecular Orbital) y del LUMO (Lowest Unoccupied Molecular Orbital) [47]. Cuando la interacción de los orbitales se da entre el $\text{HOMO}_{\text{dieno}}$ y el $\text{LUMO}_{\text{dienófilo}}$, la reacción se conoce como reacción de DA de demanda normal. En este caso los grupos electro-donantes (GED) sobre el dieno favorecen a la reacción con dienófilos deficientes en densidad electrónica. Cuando actúan dienófilos con GED y dienos con grupos electro-atractores (GEA) la reacción se conoce como reacción de DA de demanda inversa y la interacción se da entre $\text{LUMO}_{\text{dieno}}$ y el $\text{HOMO}_{\text{dienófilo}}$ (Figura 6) [48].

Figura 4. Modelos orbitales de (a) neutro, (b) demanda normal de electrones y (c) demanda inversa de electrones.



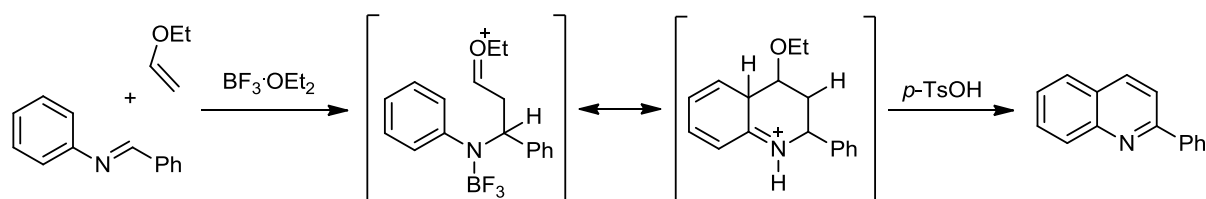
1.5 REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER (iDA)

Una de las más importantes variantes de la reacción de Diels-Alder se presenta cuando en uno de los precursores existe la presencia de heteroátomos. Cuando se emplean diferentes hetero-dienos y hetero-dienófilos la reacción recibe el nombre de reacción hetero Diels-Alder [49]. El uso de determinado aza-dieno permite acceder a diferentes aza-heterociclos como por ejemplo tiazoles, piridinas, pirimidinas y triazinas, entre otros [50].

La reacción de imino Diels-Alder es una reacción de cicloadición desarrollada inicialmente por Pavarov [51]. Quien empleó como precursores ariliminas, mejor conocidas como bases de Schiff (2-azadienos), vinil-éteres (dienófilos ricos en densidad electrónica) y como catalizador un ácido de Brønsted o de Lewis (Esquema 3). Originalmente, Povarov propuso que la reacción procedía a través de un mecanismo por pasos, con la formación de un intermediario iónico, con una

etapa final que involucra una sustitución electrofílica de un ión carbenio [52] . De forma general, esta herramienta permite utilizar una amplia diversidad de ariliminas, por lo que es reconocida como una reacción de gran potencial y versatilidad sintética.

Esquema 3. Síntesis de 2-fenilquinolina usando la reacción de imino Diels-Alder.



Las aplicaciones sintéticas de la reacción de Povarov fueron revisados casi simultáneamente, pero de manera independiente, por Glushkov [53] y Kouznetsov [54]. La aparición de varios artículos que implican el uso de ésta reacción, demuestran la enorme importancia, alcance y aplicaciones sintéticas de esta transformación.

La reacción de Povarov puede ser catalizada por una variedad de reactivos, incluyendo ácidos de Lewis, ácidos de Bronsted, y sales metálicas, (Tabla 2) [54] . Además, la reacción permite una gran diversidad en la selección del sustrato, mediante el uso de dienos y dienófilos. Cabe destacar que también se han logrado llevar a cabo versiones intramoleculares e inclusive asimétricas de la reacción [55].

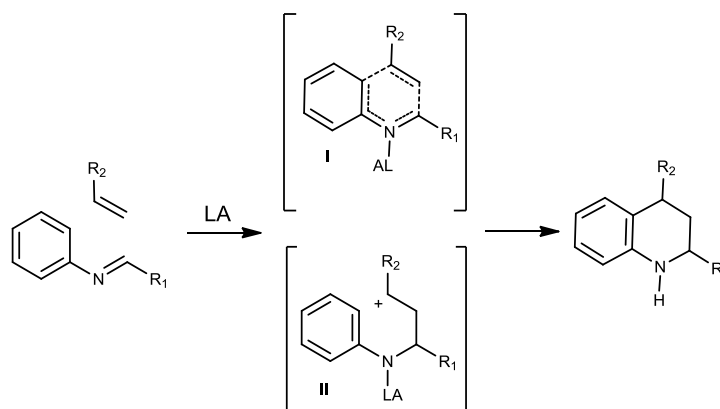
Tabla 2. Algunos catalizadores utilizados en la reacción de Povarov.

Ácidos de Lewis y metales	Ácidos Brønsted
BF ₃ ·OEt ₂	CF ₃ COOH
Ln(OTf) ₃ Ln = La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Y Lu	(CF ₃) ₂ CHOH
CAN	CF ₃ CH ₂ OH
I ₂ , SmL ₂	CF ₃ SO ₃ H
CuBr ₂	HCl
ZnCl ₂ , ZnCl ₂ /SiO ₂	TsOH
TiO ₂ /hv	PPA
BiCl ₃ , InCl ₃	NH ₂ SO ₃ H
TiCl ₃ , TiCl ₄ -PPh ₃	Ácido fosfomolibdico
	Ácido canforsulfónico (CSA)

Aspectos del mecanismo de la reacción de imino Diels-Alder

En cuanto al mecanismo de la reacción de Povarov [55], inicialmente se creía que podría proceder a través de un proceso concertado que incluía un estado de transición cíclico I, similar a la propuesta de la reacción tradicional cicloadición de Diels-Alder [4+2]. Sin embargo, los desarrollos recientes indican la formación de intermedios de reacción, lo cual demostraría que la reacción procede a través de la formación de un intermediario catiónico II (Esquema 4).

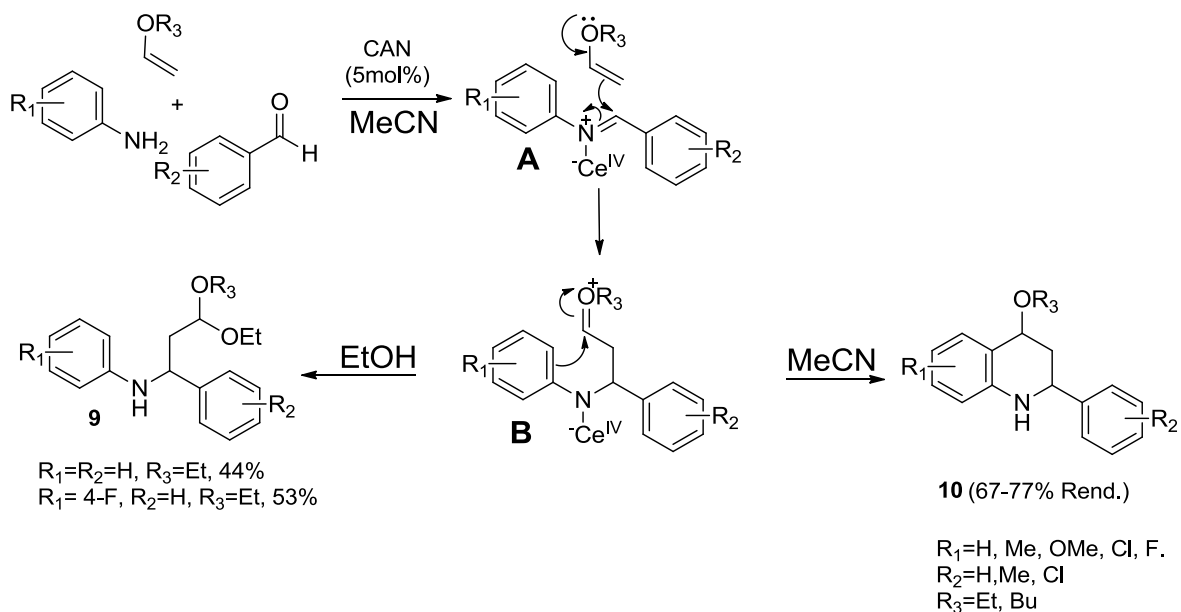
Esquema 4. Posible mecanismo de la reacción Povarov.



A manera de ejemplo, se han venido reportando diferentes trabajos acerca del mecanismo de reacción de Povarov de tres componentes. En uno de estos reportes, se empleaban como precursores anilinas, arilaldehídos y vinil éteres. Dicha reacción catalizada por Nitrato de Cerio y Amonio (CAN) y empleando acetonitrilo como disolvente, permite obtener de manera diastereoselectiva (dr = aprox. 95:5) las respectivas 4-alcoxi-2-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas **10** [56]. Cuando se empleó etanol en lugar de acetonitrilo, fue posible aislar los respectivos acetales **9** y cantidades mínimas de las tetrahydroquinolinas esperadas, esta reacción recientemente denominada Povarov interrumpida, es unas de las primeras evidencias de un probable mecanismo por pasos de la reacción de imino Diels-Alder [55].

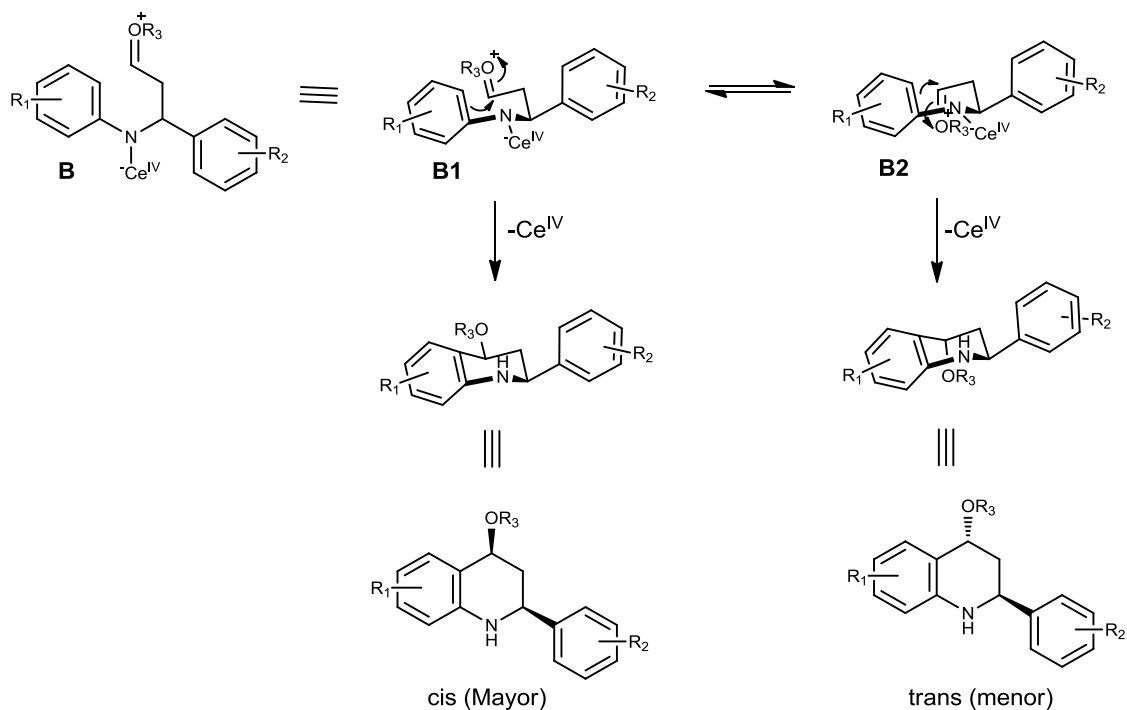
Como se puede observar en el siguiente esquema (Esquema 5), los vinil éteres se adicionan al carbono electro-deficiente de ion iminium intermediario **A** para generar una especie oxonio **B**. Dicha especie a su vez, sufre una reacción de sustitución electrofílica intramolecular tipo Friedel-Crafts para finalmente obtener las tetrahydroquinolinas **10**. Por otro lado, al realizarse la reacción en etanol como disolvente, la especie oxonio **B** es “atrapada”, reaccionando con el disolvente nucleofílico. Lo anterior, permite confirmar que evidentemente existe la generación de un carbocatión intermedio y por ende el mecanismo para la reacción de imino Diels-Alder debe ir por etapas [55].

Esquema 5. Mecanismo paso a paso de la reacción de Povarov catalizada por CAN.



Menéndez y colaboradores [57], plantearon una posible explicación a la alta diastereoselectividad de la reacción de Povarov y para ello tuvieron en cuenta la configuración de la especie intermediaria oxonio **B**. Para este intermediario la conformación es determinada por el impedimento estérico entre los sustituyentes, siendo la conformación *cis* (estado de transición **B1**) la menos impedida. En dicha conformación, tanto el grupo alcóxido como el grupo arilo ocupan las posiciones ecuatoriales en una conformación de semisilla. Mientras que la conformación *trans* (estado de transición **B2**) resultó ser la más impedida (Esquema 6).

Esquema 6. Origen de la diastereoselectividad en la reacción de Povarov.

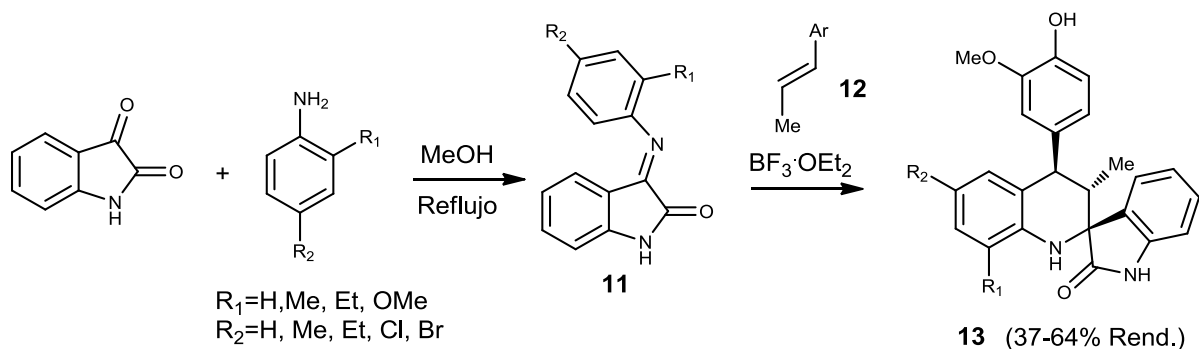


1.6 ROL DEL CATALIZADOR EN LA REACCIÓN IMINO Diels-Alder

Tal como se evidenció anteriormente (Tabla 2), existen en la literatura un importante número de trabajos, donde se reporta el empleo de una amplia variedad de ácidos de Lewis y de Bronsted como catalizadores para la reacción de imino Diels-Alder. Estos ácidos en su mayoría han presentado altos rendimientos, inclusive son reutilizables, lo que los convierte en catalizadores ambientalmente amigables.

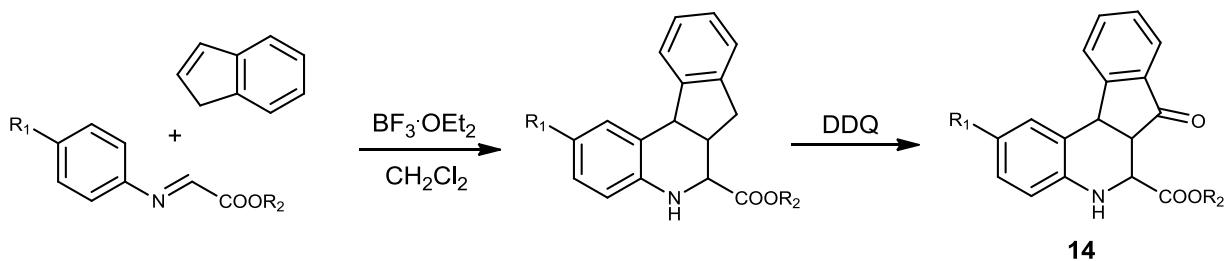
1.6.1 Reacción de imino DA catalizada por ácidos de Lewis. Los catalizadores $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, BiCl_3 y BiBr_3 son algunos de los ejemplos de ácidos de Lewis empleados en la catálisis de la reacción imino DA. De hecho, el $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ demostró ser un catalizador eficiente y diastereoselectivo en la obtención de una pequeña serie de derivados de la 2-espiro-tetrahydroquinolina **13**, a partir de *N*-ariliminoisatinas **11** e isoeugenol **12** (Esquema 7) [58].

Esquema 7. Síntesis de 2-espiro-tetrahydroquinolinas.



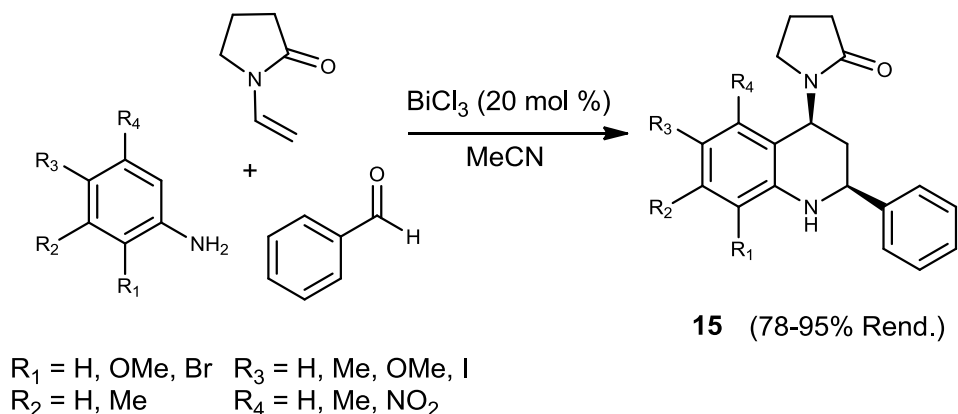
Otro ejemplo, donde se reportó el uso de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ como catalizador de la reacción de imino DA para la obtención de las tetrahydroindeno[2,1-c]quinolonas donde involucra anilinas, arilaldehídos e indeno como dienófilo. Prato y colaboradores [59],[60], sintetizaron algunos análogos de este importante sistema, mediante una reacción de cicloadición catalizada por $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ entre el indeno e iminas preformadas derivadas de anilinas y etilglioxilato, seguida de una reacción de oxidación promovida por el agente oxidante diciano dicloro quinona (DDQ) para acceder de esta manera a los respectivos análogos **14** (Esquema 8).

Esquema 8. Síntesis e indeno[2,1c]quinolina mediante la reacción de aza DA.



Por otro lado, el BiCl_3 (20% mol) demostró ser un catalizador eficiente en la reacción de imino DA entre *N*-vinilpirrolidina-2-ona, arilaminas y arilaldehídos. En esta oportunidad, se accedió a una biblioteca de 24 derivados de la 2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **15** con rendimientos de reacción entre 78-95% independientemente de la naturaleza de los sustituyentes en ambos anillos de arilo (Esquema 9) [61] .

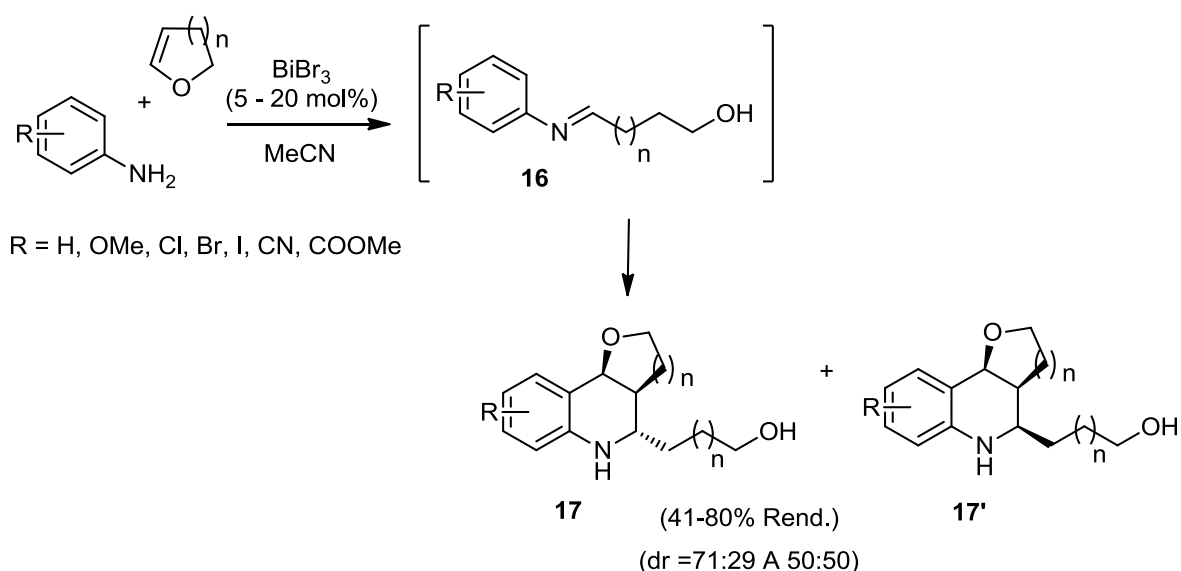
Esquema 9. Síntesis de 2-ariltetrahidroquinolinas.



Como tercer ejemplo de catalizadores tipo ácidos de Lewis, se encuentra el tribromuro de bismuto. De acuerdo con el reporte, una cantidad catalítica de BiBr_3 (5-20% mol) fue empleada para la obtención de los derivados

tetrahidroquinolínicos **17**, con rendimientos de reacción entre 41-80% [62]. Las arilaminas reaccionan con un equivalente de enol éter, para dar la correspondiente *N*-arilimina **16**, la cual, en presencia de BiBr₃ sufre una reacción de cicloadición [4+2] con otro equivalente de enol éter. Finalmente, se obtienen las tetrahidroquinolinas **17** como una mezcla de diastereoisómeros (Esquema 10).

Esquema 10. Síntesis de tres componentes catalizada por BiBr₃ para obtener THQs.

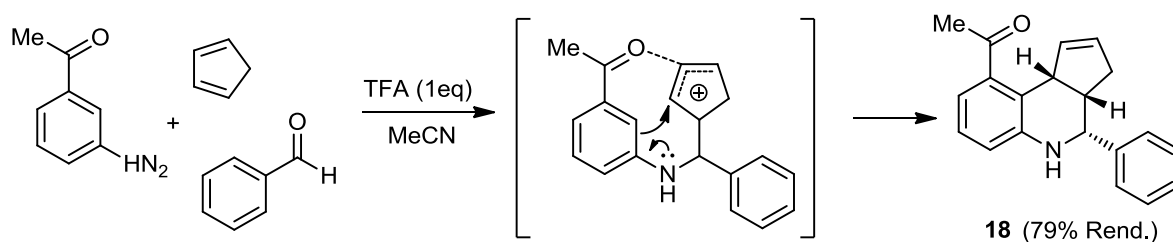


1.6.2 Reacción de imino DA catalizada por ácido de Brønsted. Paralelo al uso de los ácidos de Lewis como catalizadores, los ácidos de Brønsted también fueron ampliamente utilizados en la catálisis de las reacciones imino Diels-Alder. Entre estos catalizadores se encuentran entre otros, el ácido trifluoroacético (TFA) y el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH).

De hecho, un equivalente de TFA cataliza la reacción de tres componentes entre la 3-aminoacetofenona, benzaldehído, y el ciclopentadieno. Dicha reacción permite la obtención de la respectiva tetrahidroquinolina **18** como un único

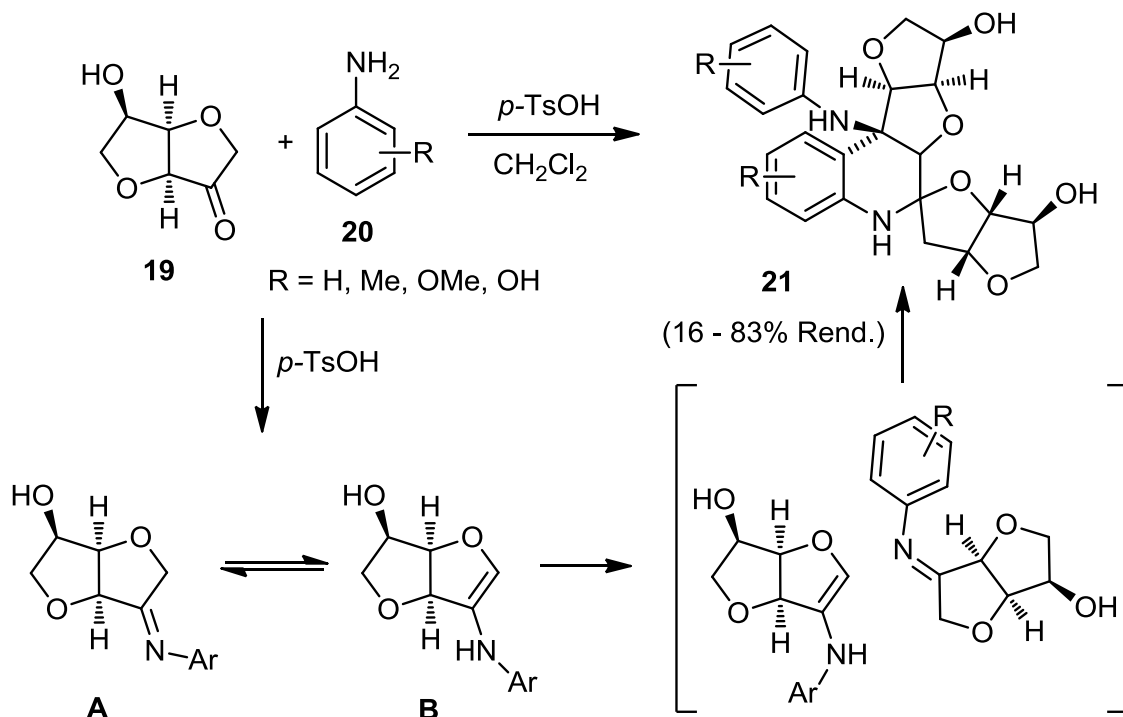
regioisómero, con elevada diastereoselectividad y buen rendimiento de reacción. Esta observación fue explicada por la suposición de que el carbocatión intermediario, generado durante la reacción podría ser estabilizado por interacciones intermoleculares con el grupo carbonilo adyacente (Esquema 11) [55].

Esquema 11. Síntesis regio- y diastereoselectiva de tetrahidroquinolinas aneladas.



Por otra parte, el *p*-TsOH se utilizó como catalizador en la síntesis asimétrica de las espiro-tetrahidroquinolinas policíclicas **21**. Dicha reacción mostró una elevada estereoselectividad y altos rendimientos. la reacción ocurre entre el carbohidrato **19** y las anilinas **20** en CH₂Cl₂ como disolvente [63]. Un probable esquema mecanístico para la reacción implica la condensación de los sustratos de partida para generar la imina **A**, que está en equilibrio con su forma enamina **B**. Luego, ocurre una cicloadición [4+2] tipo Povarov entre la imina **A** y la enamina **B** en presencia del catalizador (Esquema 12).

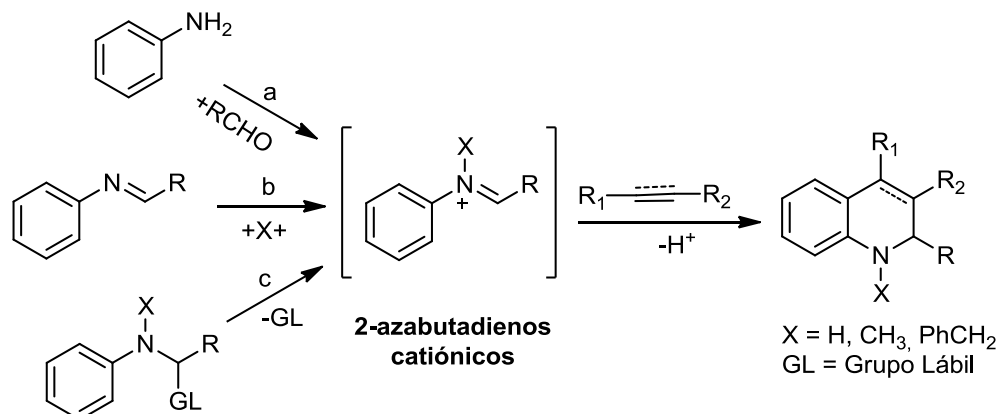
Esquema 12. Síntesis quiral de espiro-tetrahidroquinolinas vía reacción de Povarov.



1.7 REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIONICA (iDAcat)

La versión catiónica de la reacción imino Diels-Alder resulta ser una metodología poderosa para la generación de heterociclos nitrogenados, especialmente tetrahidroquinolinas. Dicha transformación consiste en el uso de 2-azabutadienos catiónicos los cuales pueden generarse a través de diferentes rutas, tal como se aprecia en el siguiente esquema (esquema 13) [64],[65].

Esquema 13. Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.



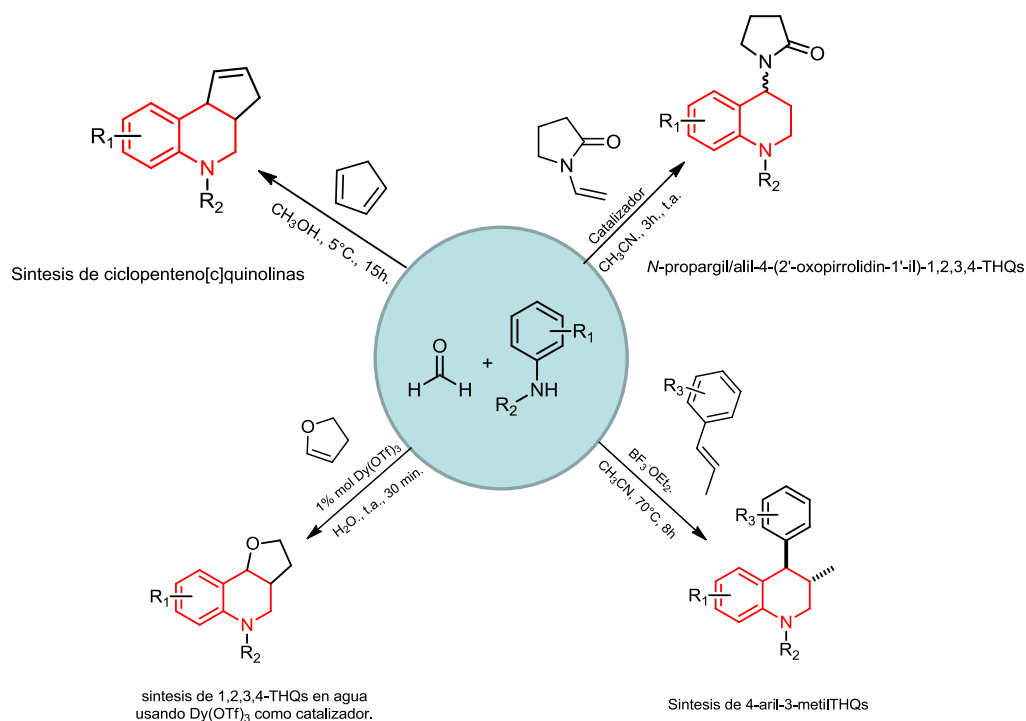
En la ruta a se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carbonílicos (especialmente formaldehído y otros aldehídos) en presencia de una fuente de protones [66]. La ruta b consiste en la reacción de una imina previamente formada con un ácido de Brønsted o Lewis, siendo esta la metodología más común; y, finalmente, en la ruta c la pérdida de un grupo saliente ionizable permite el acceso al ión iminio deseado [65].

1.8 SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN IMINO DA CATIÓNICA

La versión catiónica de la reacción iDA no cuenta con un gran número de reportes bibliográficos. Sin embargo, existe evidencia bibliográfica que demuestra que esta ruta sintética llega a ser un camino importante en la obtención de nuevos productos tetrahidroquinolínicos. En sus investigaciones Chen y Qian [67] reportaron una reacción de condensación de tres componentes, la cual se llevaba a cabo de forma simple y muy eficiente entre *N*-metilanilina, formaldehído comercial y alquenos ricos electrónicamente para la síntesis de THQs 1,4-

disustituidas **22** utilizando solo 1% mol de Dy(OTf)₃ como catalizador en agua como disolvente a temperatura ambiente (Esquema 14).

Esquema 14. Síntesis de las THQs.



Las especies imínicas 2-azadieno catiónicas generadas a partir de anilinas con formaldehído, también experimentan reacciones de cicloadición [4⁺+2] con el ciclopentadieno, obteniendo así derivados ciclopenta[c]quinolínicos **23**, con alta regioselectividad y elevada diastereoselectividad [68].

El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) reportó de manera preliminar el uso de la metodología imino Diels-Alder catiónica en la obtención de derivados tetrahydroquinolínicos. Romero y Kouznetsov [69], en uno de sus trabajos reportaron el uso de esta ruta sintética para el acceso a nuevos compuestos *N*-bencil-tetrahydroquinolínicos. En dicha reacción inicialmente se

generó un intermediario 2-azabutadieno catiónico a partir de la reacción entre *N*-bencilanilinas y formaldehído, el cual se hace reaccionar posteriormente con propenilbencenos (*trans*-anetol e isoeugenol) en presencia del BF₃·OEt₂ como catalizador y acetonitrilo como disolvente, obteniendo las respectivas 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **25**.

Para llevar a cabo la reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica en la obtención de las *N*-propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **24**, es necesario realizar la síntesis de las distintas anilinas-*N*-propargiladas, la cual se llevó a cabo por medio de una reacción clásica de sustitución nucleofílica (*N*-propargilación) empleando como precursores anilinas *p*-sustituidas y bromuro de propargilo (agente alquilante) en presencia de DMF como disolvente y con agitación constante a temperatura ambiente por 10-16 horas [70] (Esquema 11).

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En la actualidad el cáncer se ha considerado uno de los problemas más serios y perjudiciales para los seres humanos. Dicha enfermedad es la responsable de un gran número de pérdidas humanas y según bases de datos como GLOBOCAN, de la agencia internacional para la investigación del cáncer asociada a la organización mundial de la salud, ha venido en aumento en el último siglo, debido a que cada vez el ser humano está más expuesto a agentes cancerígenos. Estudios realizados por dichas entidades revelaron evidencias de la gran problemática, mostrando que en el año 2012 se presentaron 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes a causa del cáncer, en todo el mundo, afectando especialmente personas pertenecientes a poblaciones con problemas socio-económicos (57% de nuevos casos y 65% de muertes). Para realizar un análisis más específico en nuestro país, la incidencia asociada al cáncer ha presentado un aumento exponencial y sostenido durante los últimos 30 años. Las estadísticas son claras y alarmantes, en el 2012 por ejemplo, se reportaron 71.442 nuevos casos de cáncer y 37.884 muertes asociadas a esta enfermedad y además entre los años 2007 y 2011 alrededor de 17.600 nuevas personas fueron diagnosticadas con algún tipo de cáncer, como por ejemplo, cáncer de pulmón, próstata, colon rectal, estómago e hígado en hombres y cáncer de seno, colon rectal, pulmón, cérvix y estómago en las mujeres [71].

Por las razones anteriormente descritas, el interés en buscar nuevas estrategias farmacológicas y posibles soluciones que permitan combatir el cáncer ha aumentado en gran medida. Dicha búsqueda se ha dirigido primordialmente hacia la síntesis de compuestos heterocíclicos con excelentes propiedades de especificidad y muy baja toxicidad. Gracias al desarrollo ininterrumpido de la química orgánica, se han podido llevar a cabo la síntesis de un número importante de nuevos derivados quinolínicos tetracíclicos con potente actividad

antitumoral, incluyendo el agente antitumoral TAS-103, un candidato a fármaco que se encuentra en la etapa de ensayos clínicos. El objeto de este proyecto busca acceder a análogos estructurales del TAS-103 desarrollando una ruta sintética poco explorada y que involucra la reacción de cicloadición imino Diels-Alder catalítica como paso sintético clave, que además permite una importante funcionalización del sistema tetracíclico extendiendo los alcances estructurales y farmacológicos.

Por tal motivo, el desarrollo del presente proyecto pretende responder a la siguiente pregunta de investigación ¿Será posible sintetizar de forma simple, eficiente y económica, una nueva quimioteca de derivados tetrahidroindeno[2,1-c]quinolínicos polifuncionalizados vía la reacción imino Diels-Alder catiónica, compuestos análogos al potente agente antitumoral TAS-103?

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Sintetizar y caracterizar estructuralmente una serie de nuevas tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas polifuncionalizadas, análogos del poderoso agente antitumoral TAS-103, a partir de precursores asequibles, empleando como herramienta sintética las reacciones de cicloadición imino Diels-Alder catiónica.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Optimizar las condiciones de la reacción (catalizador, solvente, relación molar, tiempo, etc.) empleadas en la obtención de los respectivos derivados *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-c] quinolínicos vía la reacción imino Diels-Alder catiónica.
- ✓ Obtener una nueva serie de compuestos *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-c] quinolínicos **4**. A partir de *N*-bencilanilinas preformadas e indeno, empleando las mejores condiciones en las que transcurre la reacción imino Diels-Alder catiónica.
- ✓ Sintetizar los respectivos derivados tetrahydroindeno[2,1-c] quinolínicos **5** empleando metodologías clásicas para llevar a cabo reacciones de desbencilación catalítica, utilizando como precursores las *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas **4**.

- ✓ Caracterizar cada compuesto sintetizado en cada una de las etapas sintéticas por métodos instrumentales como infrarrojo (IR), Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (CG-EM) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN, mono y bidimensional).

- ✓ Preparar muestras representativas de los compuestos derivados tetrahidroindeno[2,1-c]quinolínicos para enviar a la evaluación de su respectiva actividad antitumoral.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1 CONSIDERACIONES GENERALES

Materiales y reactivos

Los reactivos y disolventes utilizados durante el proceso de síntesis fueron adquiridos por medio de las compañías Aldrich y Merck sin purificaciones adicionales.

Dichos disolventes pasaron por procesos de destilación y secado. Los controles de reacción fueron realizados por medio de la técnica de cromatografía de capa delgada (CCD) con placas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca MERCK, se llevó a cabo el monitoreo y análisis de la pureza de los productos finales. Los patrones de elución en las cromatoplasmas se revelaron empleando una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a longitudes de onda de 366 y 254 nm.

La separación y purificación de las moléculas propuestas se realizó mediante la técnica de cromatografía en columna (CC) usando gel de sílice de 60-120 mesh como soporte sólido y como eluyentes mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad.

Equipos

La caracterización estructural de los compuestos que fueron sintetizados se realizó por medio de distintas técnicas instrumentales, entre ellas espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas (EM) y resonancia magnética nuclear (RMN).

El equipo usado para los espectros IR fue un espectrofotómetro BRUKER tensor 27 con celda BRUKER platinum ATR. Los espectros obtenidos se registraron en la escala de número de onda cm^{-1} .

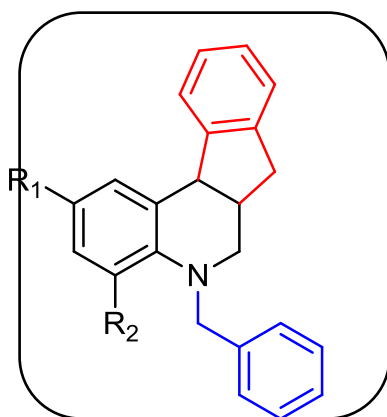
Para los espectros de masas se utilizaron dos equipos, un cromatógrafo de gases HP 5890^a serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV), y un segundo equipo, un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH) y analizador de trampa iónica (IT).

El equipo operó en modo Full scan positivo a 300°C de temperatura y 4500V en el capilar, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN ^1H , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC) fueron registrados en un espectrómetro BRUKER Ultrashield-400, utilizando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y como referencia.

4.2 OBTENCIÓN DE LAS NUEVAS *N*-BENCIL-TETRAHIDROINDENO[2,1-*c*]QUINOLINAS, VÍA REACCIÓN IMINO Diels-Alder CATIÓNICA DE TRES COMPONENTES EMPLEANDO ÁCIDO FTÁLICO COMO CATALIZADOR

Figura 5. Estructura de las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas sintetizadas.



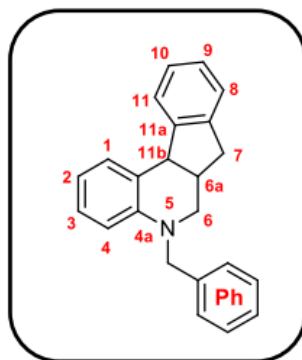
Compuestos	R ₁	R ₂
<u>1</u>	H	H
<u>2</u>	CH ₃	H
<u>3</u>	CH ₂ CH ₃	H
<u>4</u>	OCH ₃	H
<u>5</u>	Cl	H
<u>6</u>	Br	H
<u>7</u>	F	H
<u>8</u>	H	CH ₃
<u>9</u>	H	OCH ₃
<u>10</u>	H	Cl

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL se adicionaron 10 mmol de la correspondiente *N*-bencilanilina sustituida y 20 mmol formaldehído (37% en metanol) en 5 mL de acetonitrilo (CH₃CN) anhidro. La mezcla de reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 15 min, una vez cumplido el tiempo, se adicionaron 20% mol de ácido ftálico y se continuó la agitación. Transcurridos 20 minutos, se adicionaron 20 mmol de indeno disueltos en 5 mL de acetonitrilo (CH₃CN) anhidro y se dejó en agitación constante a temperatura ambiente. Se realizó un monitoreo periódicamente por medio de cromatografía en capa delgada para verificar la obtención del producto final indicando fin de la reacción en 20 horas. Una vez comprobada la presencia del compuesto, se le adicionaron a la

mezcla de reacción 50 mL de una solución acuosa de acetato de etilo y se procedió a realizar la extracción del compuesto sintetizado. Este proceso se realizó 3 veces más con 25 mL de la solución de acetato de etilo. La fase orgánica se depositó sobre sulfato de sodio (Na_2SO_4) como agente desecante y finalmente se concentró mediante destilación a presión reducida. El crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna, lo cual permitió obtener las respectivas *N*-bencil tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas con alta pureza.

4.2.1 *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 1. A partir de 0.31 g (1.69 mmol) de *N*-bencilanilina, 0.27 g (3.38 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.39 g (3.38 mmol) de indeno; empleando 0.056 g de ácido ftálico en 20 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas. El análisis por cromatografía mostró la formación de varios productos de reacción no separables por cromatografía en columna.



4.2.2 *N*-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 2. A partir de 0.31 g (1.57 mmol) de *N*-bencil-4-metilanilina, 0.26 g (3.14 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.37 g (3.14 mmol) de indeno; empleando 0.052 g de ácido ftálico en 20 mL de CH_3CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas, se obtuvieron 0.44 g; aceite viscoso color verde; Rendimiento: 87%.

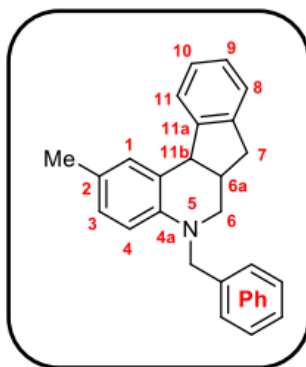
IR: 3022, 2920, 1242, 1026, 736 cm^{-1} .

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.36 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 2.71 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H, **7e-H**), 3.02 – 2.89 (m, 2H, **6-H₁** y **6a-H**), 3.15 (dd, $J = 9.8, 2.8$ Hz, 1H, **6-H₂**), 3.26 (dd, $J = 15.8, 6.1$ Hz, 1H, **7ax-H**), 4.37 (d, $J = 5.32$ Hz, 1H, **11b-H**), 4.43 (c, $J = 16.6$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$), 6.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, **4-H**), 6.91 (dd, $J = 8.3, 2.1$ Hz, 1H, **3-H**), 7.22 – 7.18 (m, 2H, **1-H** y **9-H**), 7.35 – 7.24 (m, 7H, **8-H**, **10-H** y todos H_{Ph}), 7.41 (dd, $J = 8.7, 3.9$ Hz, 1H, **11-H**).

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 146.75, 143.63, 141.54, 139.36, 131.42, 128.64 (2C), 128.03 (2C), 126.92, 126.86, 126.66, 126.46, 125.79, 125.33, 124.76, 123.06, 112.25, 55.42, 51.20, 46.33, 36.84, 36.16, 20.42.

CG-EM (EI) ($t_R = 35.524$ min), m/z : 325.20 (80.05, M^+), 326.20 (21.06), 234.20 (39.12), 218.20 (26.83), 91.10 (100).

Fórmula empírica: $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}$, **Masa molar:** 325,45 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 88.57%; H, 7.12%; N, 4.30%.



4.2.3 N-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 3. A partir de 0.31 g (1.47 mmol) de *N*-bencil-4-etilanilina, 0.24 g (2.94 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.34 g (2.94 mmol) de indeno; empleando 0.048 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas, se obtuvieron 0.29 g; aceite viscoso color verde; Rendimiento: 58%

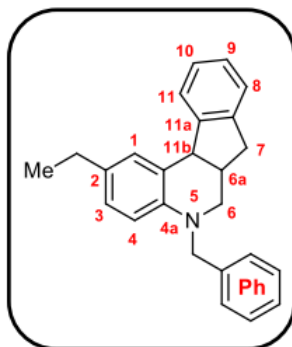
IR: 3030, 2980, 1242, 1026, 735 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, **-CH₃**), 2.68 – 2.58 (m, 3H, **-CH₂-** y **7e-H**), 2.98 – 2.85 (m, 2H, **6-H₁** y **6a-H**), 3.09 (dd, *J* = 10.5, 3.1 Hz, 1H, **6-H₂**), 3.21 (dd, *J* = 15.6, 6.3 Hz, 1H, **7ax-H**), 4.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **11b-H**), 4.37 (c, *J* = 16.4 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.54 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, **4-H**), 6.89 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.17 – 7.13 (m, 2H, **1-H** y **8-H**), 7.31 – 7.19 (m, 7H, **9-H**, **10-H** y todos **H_{Ph}**), 7.37 – 7.33 (m, 1H, **11-H**).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.79, 143.83, 141.50, 139.28, 132.40, 130.24, 128.63 (2C), 126.92 (2C), 126.86, 126.81, 126.65, 126.46, 125.34, 124.72, 122.97, 112.21, 56.12, 51.08, 46.41, 37.09, 36.37, 28.05, 16.29.

CG-EM (EI) (*t_R* = 37.786 min), *m/z*: 339.30 (100, *M*⁺), 248.20 (27) 91.20 (50).

Fórmula empírica: C₂₅H₂₇N, **Masa molar:** 339,47 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 88.45%; H, 7.42%; N, 4.13%.



4.2.4 N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4. A partir de 0.31 g (1.45 mmol) de *N*-bencil-4-metoxianilina, 0.23 g (2.90 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.33 g (2.90 mmol) de indeno; empleando 0.048 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas, se obtuvieron 0.45 g; aceite viscoso color verde; Rendimiento: 90%.

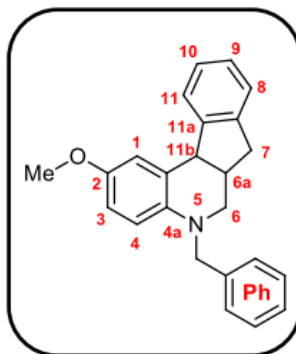
IR (ATR): 3030, 2933, 1241, 1052, 736 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.78 (dd, *J* = 15.8, 1.9 Hz, 1H, **7e-H**), 3.07 – 2.92 (m, 2H, **6-H₁** y **6a-H**), 3.21 – 3.14 (m, 1H, **6-H₂**), 3.30 (dd, *J* = 15.7, 6.6 Hz, 1H, **7ax-H**), 3.89 (s, 3H, **-OCH₃**), 4.43 (c, *J* = 16.4 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 4.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, **11b-H**), 6.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **4-H**), 6.75 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.12 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **1-H**), 7.27 – 7.22 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.41 – 7.30 (m, 6H, **8-H** y todos **H_{Ph}**), 7.48 (dd, *J* = 4.7, 4.0 Hz, 1H, **11-H**).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 151.39, 146.29, 141.61, 140.44, 139.31, 128.58 (2C), 126.97 (2C), 126.84, 126.70, 126.41, 125.27, 124.70, 124.61, 116.81, 113.18, 112.60, 56.23, 55.88, 51.42, 46.67, 37.23, 36.32.

CG-EM (EI) (*t_R* = 40.728 min), *m/z*: 341.20 (62.97, *M⁺*), 342.20 (15.45), 250.20 (23.60), 91.10 (100), 65.10 (15.80).

Fórmula empírica: C₂₄H₂₃NO, **Masa molar:** 341,18 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 84.42%; H, 6.79%; N, 4.10%; O, 4.69%.



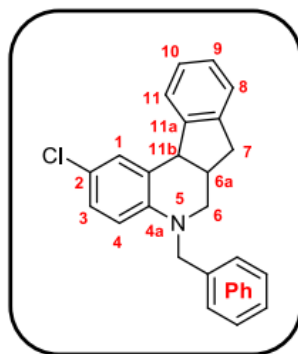
4.2.5 N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5. A partir de 0.31 g (1.43 mmol) de *N*-bencil-4-cloroanilina, 0.23 g (2.85 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.33 g (2.85 mmol) de indeno; empleando 0.047 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas, se obtuvieron 0.30 g; aceite viscoso color verde; Rendimiento: 61%.

IR: 3020, 2919, 1244, 735 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.74 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **7e-H**), 3.05 – 2.94 (m, 2H, **6-H₁** y **6a-H**), 3.26 – 3.17 (m, 1H, **6-H₂**), 3.30 (dd, *J* = 15.6, 5.5 Hz, 1H, **7ax-H**), 4.39 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H, **11b-H**), 4.50 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **4-H**), 7.06 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, **3-H**), 7.45 – 7.18 (m, 10H, **1-H, 8-H, 9-H, 10-H, 11-H** y todos **H_{Ph}**). **¹³C NMR** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.03, 144.31, 141.26, 138.44, 130.21, 128.75 (2C), 127.24, 127.08, 126.96, 126.74 (2C), 126.66, 125.49, 124.61, 124.45, 121.23, 113.24, 55.71, 51.05, 46.29, 36.67, 36.24.

CG-EM (EI) (*t_R* = 41.711 min), *m/z*: 345.20 (100, *M*⁺), 254.20 (38), 91.20 (92).

Fórmula empírica: C₂₃H₂₀ClN, **Masa molar:** 345,86 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 79.87%; H, 5.83%; Cl, 10.25%; N, 4.05%.



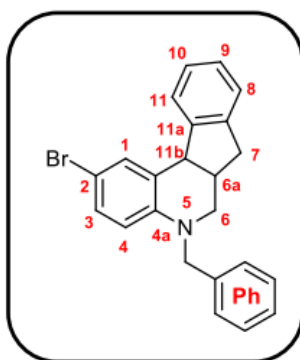
4.2.6 N-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6. A partir de 0.31 g (1.18 mmol) de *N*-bencil-4-bromoanilina, 0.19 g (2.36 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.27g (2.36 mmol) de indeno; empleando 0.039 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas, se obtuvieron 0.43 g; aceite viscoso color verde; Rendimiento: 94%.

IR (ATR): 3030, 2933, 1247, 1128, 735 cm⁻¹. **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.72 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **7e-H**), 3.05 – 2.93 (m, 2H, **6-H₁**; **6a-H**), 3.21 (dd, *J* = 10.3, 2.9 Hz, 1H, **6-H₂**), 3.29 (dd, *J* = 15.6, 5.6 Hz, 1H, **7ax-H**), 4.37 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, **11b-H**), 4.48 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **4-H**), 7.18 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, **3-H**), 7.42 – 7.22 (m, 9H, **8-H**, **9-H**, **10-H**, **11-H** y todos **H_{Ph}**), 7.58 – 7.51 (m, 1H, **1-H**).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.02, 144.71, 141.22, 138.39, 133.04, 130.14, 128.77 (2C), 127.10, 126.97, 126.72 (2C), 126.68, 125.50, 124.93, 124.63, 113.73, 108.48, 55.63, 51.00, 46.25, 36.52, 36.24.

CG-EM (EI) (*t_R* = 41.115 min), *m/z*: 391.20 (74, *M*⁺), 218.20 (55), 91.20 (100).

Fórmula empírica: C₂₃H₂₀BrN, **Masa molar:** 390,32 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 70.78%; H, 5.16%; Br, 20.47 N, 3.59%.



4.2.7 N-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7. A partir de 0.31 g (1.54 mmol) de *N*-bencil-4-fluoranilina, 0.25 g (3.1 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.36 g (3.1 mmol) de indeno; empleando 0.051 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas, se obtuvieron 0.35 g; aceite viscoso color verde; Rendimiento: 69%.

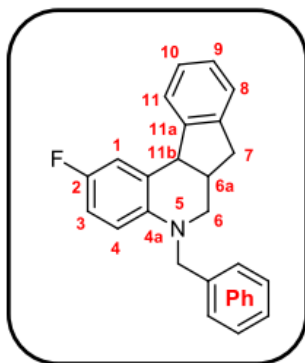
IR (ATR): 3030, 2927, 1252, 1026, 736 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.72 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **7e-H**), 3.01 – 2.90 (m, 2H, **6-H₁**; **6a-H**), 3.19 – 3.11 (m, 1H, **6-H₂**), 3.24 (dd, *J* = 15.7, 6.1 Hz, 1H, **7ax-H**), 4.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, **11b-H**), 4.40 (c, *J* = 16.5 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.53 (dd, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H, **4-H**), 6.78 (td, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.15 (dd, *J* = 9.1, 3.0 Hz, 1H, **1-H**), 7.35 – 7.18 (m, 8H, **8-H**, **9-H**, **10-H**, y todos **H_{Ph}**), 7.41 – 7.35 (m, 1H, **11-H**).

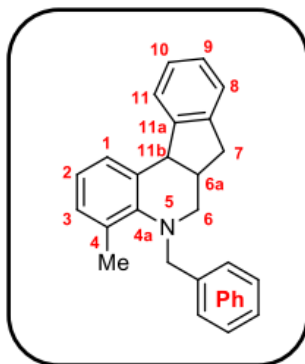
¹³C NMR (101 MHz CDCl₃), δ (ppm): 155.28 (d, *J* = 235.3 Hz), 146.07, 144.49, 142.33, 141.68, 138.87, 128.72 (2C), 127.03, 126.93, 126.88 (2C), 126.60, 125.44, 124.59, 116.88 (d, *J* = 21.8 Hz), 113.74 (d, *J* = 21.7 Hz), 112.96 (d, *J* = 7.4 Hz), 56.14, 51.37, 46.56, 37.02, 36.28.

CG-EM (EI) (*t_R* = 33.741 min), *m/z*: 329.30 (100, *M*⁺), 238.20 (56), 91.20 (67).

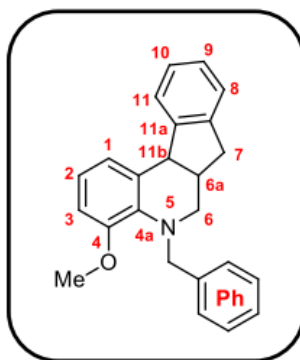
Fórmula empírica: C₂₃H₂₀FN, **Masa molar:** 329,41 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 83.86%; H, 6.12%; F, 5.77 N, 4.25%.



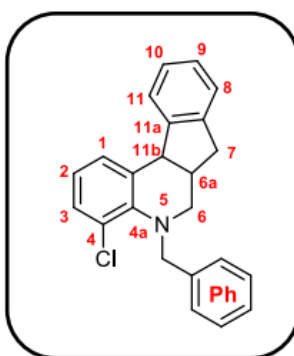
4.2.8 N-bencil-4-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8. A partir de 0.31 g (1.57 mmol) de *N*-bencil-2-metilnilina, 0.26 g (3.14 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.37 g (3.14 mmol) de indeno; empleando 0.052 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas. Se obtuvieron 0.111 g; aceite viscoso color blanco; IR (ATR): 3026, 2901, 1267, 1027, 727 cm⁻¹. No fue posible elucidar la estructura a partir de los datos de EM y RMN.



4.2.9 N-bencil-4-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina (9). A partir de 0.714 g (3.35 mmol) de *N*-bencil-2-metoxianilina, 0.644 g (2.14 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.77 g (2.90 mmol) de indeno; empleando 0.048 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas. Se obtuvieron 0.679 g; aceite viscoso color blanco; IR (ATR): 3026, 2932, 1249, 1034, 730 cm⁻¹. No fue posible elucidar la estructura a partir de los datos de EM y RMN.

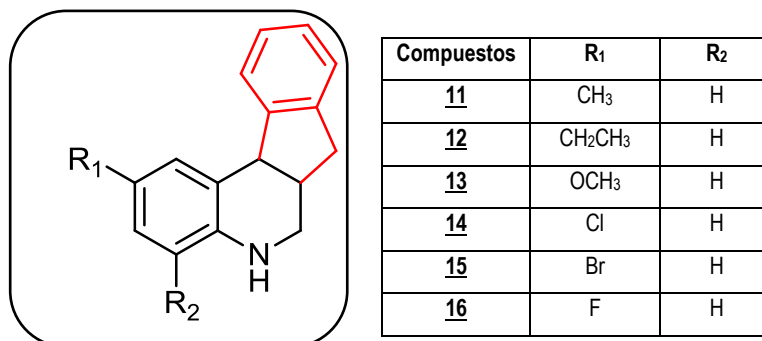


4.2.10 N-bencil-4-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 10. A partir de 0.31 g (1.46 mmol) de *N*-bencil-2-cloroanilina, 0.24 g (1.46 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.34 g (1.46 mmol) de indeno; empleando 0.048 g de ácido ftálico en 20 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente por 20 horas. Se obtuvieron 0.153 g; aceite viscoso color amarillo; IR (ATR): 3025, 2931, 1265, 1066, 747 cm⁻¹. No fue posible elucidar la estructura a partir de los datos de EM y RMN



4.3 DESBENCILACIÓN CATALÍTICA DE LOS DERIVADOS *N*-bencil-TETRAHIDROINDENO[2,1-*c*]QUINOLINAS Para La Obtención De Las TETRAHIDROINDENO[2,1-*c*]QUINOLINAS

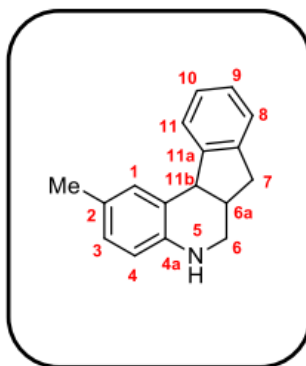
Figura 6. Estructuras de las tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas obtenidas.



Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 20 mmol de la correspondiente *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina y una mezcla (3:1) de metanol:diclorometano. Se agregó paladio soportado sobre carbono (10% p/p) y se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) al reactor, se agitó la mezcla vigorosamente a temperatura ambiente. Se realizó un monitoreo cada 2 horas por medio de cromatografía en capa delgada para verificar la obtención del producto, determinando así el final de la reacción en aproximadamente 6 horas. Una vez comprobada la ausencia del precursor y que la conversión se llevó a cabo una filtración de la mezcla de reacción en papel franja negra, sílica gel y algodón compactado. El filtrado finalmente obtenido se concentró mediante destilación a presión reducida y el crudo obtenido se purificó por cromatografía en columna. De esta manera se obtuvieron las respectivas tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas **11** - **16** con alto grado de pureza.

4.3.1 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 11. A partir de 0.3 g (1.3 mmol) de *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **2** y empleando 0.03 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) en una mezcla de metanol:diclorometano (3:1) a temperatura ambiente por 6 horas. No hay conversión significativa de acuerdo con CCD; Rendimiento: < 5%.



4.3.2 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 12. A partir de 0.3 g (1.3 mmol) de *N*-bencil-2-etiltetrahidroindeno[2,1-c]quinolina **3** y empleando 0.03 g de paladio (10% mol) soportado sobre carbono (10% p/p), se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) en una mezcla de metanol:diclorometano (3:1) a temperatura ambiente por 6 horas. Se obtuvo un sólido amarillo; Rendimiento: 92%.

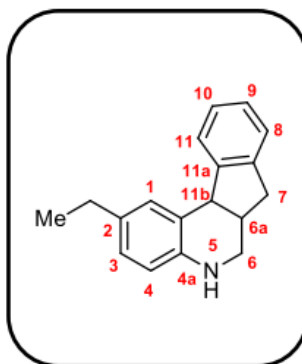
IR (ATR): 3407, 3014, 2922, 1616, 1266, 1026 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, **CH₃-**), 2.64 (c, *J* = 7.6 Hz, 2H, **-CH₂-**), 2.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, **7e-H**), 2.93 – 2.79 (m, 2H, **6-H₁** y **6a-H**), 3.19 – 3.13 (m, 1H, **6-H₂**), 3.24 (dd, *J* = 15.7, 6.5 Hz, 1H, **7ax-H**), 4.30 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, **11b-H**), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **4-H**), 6.91 (dd, *J* = 8.1, 1.6 Hz, 1H, **3-H**), 7.19 – 7.14 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.22 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, **1-H**), 7.28 – 7.24 (m, 1H, **8-H**), 7.37 (dd, *J* = 4.6, 3.8 Hz, 1H, **11-H**).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.65, 142.73, 141.60, 133.67, 130.10, 126.66, 126.58, 126.41, 125.33, 124.60, 122.40, 115.15, 45.78, 43.53, 37.57, 36.20, 28.29, 16.30.

ESI EM (*m/z*, %): 150.2 (100) [M+H]⁺, 272.1 (14) [M+Na]⁺, 498.9 (5) [2M+H]⁺.

Fórmula empírica: C₁₈H₁₉N, **Masa molar:** 249,35 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 86.70%; H, 7.68%; N, 5.62%.



4.3.3 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 13. A partir de 0.3 g (1.3 mmol) de *N*-bencil-2-metoxitetrahidroindeno[2,1-c]quinolina **4** y empleando 0.03 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) en una mezcla de metanol:diclorometano (3:1) a temperatura ambiente por 6 horas. Se obtuvo un sólido amarillo; Rendimiento: 98%.

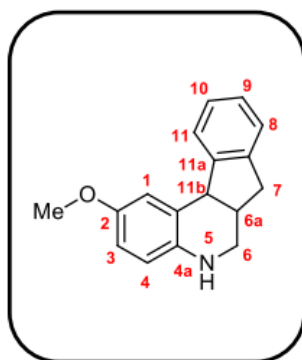
IR (ATR): 3274, 3020, 2929, 1598, 1245, 1039 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.82 (dd, $J = 15.8, 1.9$ Hz, 1H, **7e-H**), 3.01 – 2.86 (m, 2H, **6a-H, 6-H₁**), 3.24 – 3.19 (m, 1H, **6-H₂**), 3.31 (dd, $J = 15.7, 6.7$ Hz, 1H, **7ax-H**), 3.91 (s, 3H, **-OMe**), 4.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, **11b-H**), 6.62 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, **3-H**), 6.77 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H, **4-H**), 7.07 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H, **1-H**), 7.28 – 7.21 (m, 2H, **8-H** y **10-H**), 7.34 (dd, $J = 5.4, 2.8$ Hz, 1H, **9-H**), 7.51 – 7.45 (m, 1H, **11-H**).

^{13}C NMR (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 152.18, 146.28, 141.66, 138.95, 126.66, 126.38, 125.33, 124.48, 123.74, 116.20, 116.01, 113.20, 55.98, 45.97, 43.77, 37.66, 36.09.

ESI EM (m/z , %): 252.2 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 274.1 (18) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 502.8 (8) $[2\text{M}+\text{H}]^+$.

Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}$, **Masa molar:** 251,32 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 81.24%; H, 6.82%; N, 5.57%; O, 6.37%.



4.3.4 2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 14. A partir de 0.3 g (1.3 mmol) de *N*-bencil-2-clorotetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 5 y empleando 0.03 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) en una mezcla de metanol:diclorometano (3:1) a temperatura ambiente por 6 horas, se obtuvo un sólido amarillo; Rendimiento: 97%.

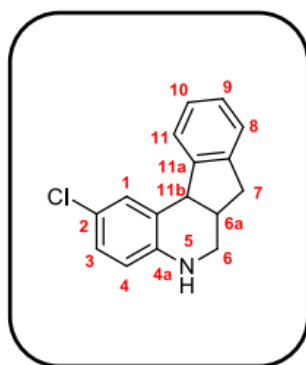
IR (ATR): 3390, 3017, 2928, 1604, 1292, 1027 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.74 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **7e-H**), 2.96 – 2.81 (m, 2H, **6a-H**, **6-H₁**), 3.21 – 3.15 (m, 1H, **6-H₂**), 3.27 (dd, *J* = 15.8, 6.3 Hz, 1H, **7ax-H**), 4.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, **11b-H**), 6.59 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, **4-H**), 6.84 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, **3-H**), 7.13–7.04 (m, 1H, **8-H**), 7.23 – 7.15 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.32–7.27 (m, 1H, **1-H**), 7.43–7.37 (m, 2H, **2-H** y **11-H**).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.58, 144.88, 141.46, 130.86, 127.15, 126.60, 126.41, 125.34, 124.60, 122.27, 117.66, 115.05, 45.67, 43.15, 37.15, 36.16;

ESI EM (*m/z*, %): 222.2 (100) [M+H]⁺, 244.1 (26) [M+Na]⁺, 443.2 (9) [2M+H]⁺.

Fórmula empírica: C₁₆H₁₄ClN, **Masa molar:** 255,74 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 75.14%; H, 5.52%; Cl, 13.86%; N, 5.48%.



4.3.5 2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 15. A partir de 0.3 g (1.3 mmol) de *N*-bencil-2-bromotetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 6 y empleando 0.03 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) en una mezcla de metanol:diclorometano (3:1) a temperatura ambiente por 6 horas. Se obtuvo un sólido amarillo; Rendimiento: 94%.

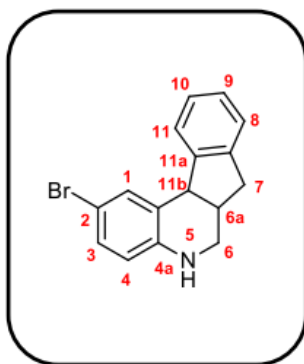
IR (ATR): 3369, 3020, 2919, 1606, 1261, 1025 cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.71 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, **7e-H**), 2.95 – 2.79 (m, 2H, **6a-H**, **6-H₁**), 3.20 – 3.15 (m, 1H, **6-H₂**), 3.24 (dd, *J* = 15.9, 6.3 Hz, 1H, **7ax-H**), 3.44 (s, 1H, **N-H**), 4.32 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, **11b-H**), 6.57 (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, **4-H**), 6.80 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, **3-H**), 7.08 – 7.01 (m, 1H, **1-H**), 7.19 – 7.12 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.27 – 7.23 (m, 1H, **8-H**), 7.40 – 7.33 (m, 2H, **2-H** y **11-H**).

¹³C NMR (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.67, 144.90, 141.50, 130.90, 127.19, 126.63, 126.44, 125.37, 124.64, 122.34, 117.73, 115.00, 45.72, 43.22, 37.21, 36.20.

ESI EM (*m/z*, %): 222.2 (100) [M+H]⁺, 442.2 (7) [2M+H]⁺.

Fórmula empírica: C₁₆H₁₄BrN, **Masa molar:** 300,19 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 64.02%; H, 4.70%; Br, 26.62%; N, 4.67%.



4.3.6 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16. A partir de 0.3 g (1.3 mmol) de *N*-bencil-2-flúortetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 7 y empleando 0.03 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p), se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular (1 atmósfera) en una mezcla de metanol:diclorometano (3:1) a temperatura ambiente por 6 horas. Se obtuvo un sólido amarillo; Rendimiento: 95%.

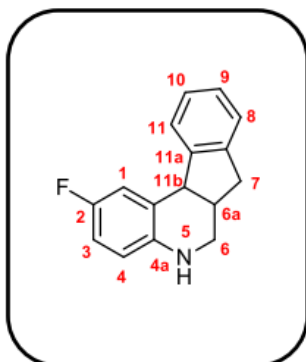
IR (ATR): 3427, 3064, 2940, 1602, 1245, 1023 cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 2.75 (dd, $J = 15.9, 1.9$ Hz, 1H, **7e-H**), 2.93 – 2.79 (m, 2H, **6a-H, 6-H₁**), 3.20 – 3.13 (m, 1H, **6-H₂**), 3.24 (dd, $J = 15.8, 6.5$ Hz, 1H, **7ax-H**), 3.44 (s, 1H, **N-H**), 4.29 (d, $J = 6.2$ Hz, 1H, **11b-H**), 6.50 (dd, $J = 8.8, 4.9$ Hz, 1H, **4-H**), 6.80 (td, $J = 8.5, 2.9$ Hz, 1H, **3-H**), 7.15 – 7.09 (m, 1H, **1-H**), 7.24 – 7.17 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.32 – 7.25 (m, 1H, **8-H**), 7.40 – 7.33 (m, 1H, **11-H**).

^{13}C NMR (100 MHz CDCl_3), δ (ppm): 155.78 (d, $J = 235.2$ Hz), 145.92, 141.52, 141.08, 126.82, 126.50, 125.43, 124.39, 123.54 (d, $J = 6.5$ Hz), 116.68 (d, $J = 21.6$ Hz), 115.65 (d, $J = 7.6$ Hz), 113.86 (d, $J = 22.5$ Hz), 45.74, 43.43, 37.10, 35.99.

ESI EM (m/z , %): 240.1 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 262.1 (12) $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 222.2 (15) $[\text{M}+\text{H}]^+(\text{F})$.

Fórmula empírica: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FN}$, **Masa molar:** 239,29 g/mol. **Análisis elemental calculado:** C, 80.31%; H, 5.90%; F, 7.94%; N, 5.85%.



5. RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

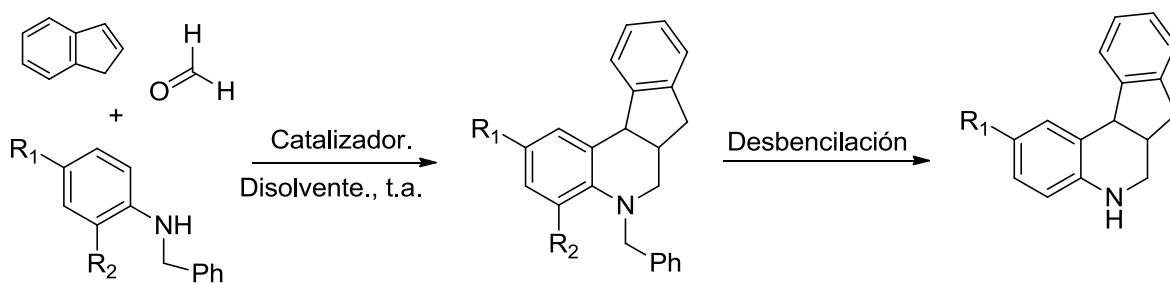
Tal como quedó evidenciado a lo largo del estado del arte la reacción de imino Diels-Alder es sin duda una herramienta muy poderosa y versátil para la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos. De hecho esta reacción, que permite acceder al compuesto de interés con una elevada regio y diastereoselectividad. Puede llevarse a cabo bajo condiciones de reacciones suaves de manera multicomponente y “*one-pot*” con rendimientos de reacción buenos. Recientemente, ha surgido un interés científico por diversificar dicha reacción y esto ha llevado al desarrollo de metodologías mucho más eficientes e incluso ambientalmente amigables. Además de la aparición de versión clásicas de dicha reacción, también se han visto un avance significativo en la versión polar, mejor conocida como la reacción imino Diels-Alder catiónica. La cual resulta ser particularmente, inicial para acceder a compuestos tetrahydroquinolínicos 3,4-disustituidos, incluidas las tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas objeto de este trabajo de investigación. La importancia de dichos compuestos tetracíclicos radica particularmente, en la significativa actividad farmacológica de las indeno[2,1-c]quinolinas, compuestos tetracíclicos con reconocida actividad antitumoral y antiprotozoaria.

El laboratorio de química orgánica y biomolecular ha venido trabajando en el estudio de la reacción imino Diels-Alder catiónica con el objeto de acceder a compuestos tetrahydroquinolínicos de interés farmacológicos. Dicha reacción se lleva a cabo a condiciones de reacción suaves y con una economía atómica considerable, por lo general esta reacción es catalizada por un ácido de Lewis, sin embargo se ha podido establecer que dicha reacción también es eficientemente mediada por ácidos de Bronsted como el ácido clorhídrico, el ácido trifluoroacético y el ácido *p*-toluenosulfónico.

Con base a lo anterior, en este trabajo se trazó como objetivo acceder a una nueva serie de compuestos tetrahidroquinolínicos vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica. Como primera medida esta investigación busco establecer las mejores condiciones de reacción, evaluando especialmente el rol del disolvente y el catalizador para la reacción de cicloadición.

Una vez establecidas dichas condiciones, el trabajo consistió en sintetizar dos nuevas series de compuestos tetrahidroquinolínicos análogos estructurales del agente antitumoral TAS-103. Con el objeto de apreciar el alcance sintético de la ruta empleada, se muestra a continuación de manera simplificada la ruta sintética desarrollada (Esquema 15).

Esquema 15. Condiciones para la reacción iDAcat y para la obtención de las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina.

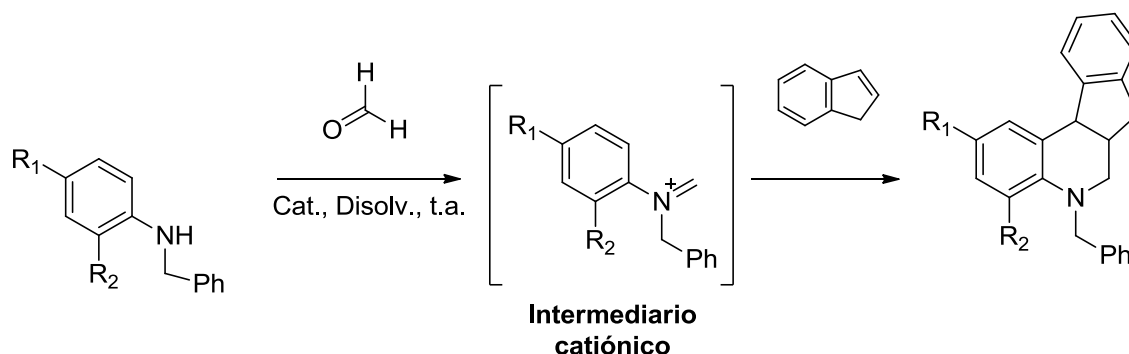


5.1 OBTENCIÓN DE LAS *N*-BENCIL-TETRAHIDROINDENO[2,1-*c*]QUINOLINA SUSTITUIDAS VÍA REACCIÓN DE CICLOADICIÓN IMINO Diels-Alder CATIÓNICA

Con el objeto de obtener las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas sustituidas, se emplearon como precursores sintéticos diversas *N*-bencilanilinas polisustituidas. Dichas *N*-bencilanilinas fueron previamente sintetizadas vía una reacción de amino-reducción, a partir de benzaldehído y anilinas en posiciones *orto* y *para* sustituidas, una vez obtenidas y purificadas las *N*-bencilanilinas, esta se hicieron reaccionar con formalina (formaldehído 37% en metanol) e indeno. La reacción de cicloadición involucra la formación de un intermediario catiónico (2-azadiénico) el cual reacciona en un proceso “*one-pot*” con el respectivo indeno (dienófilo), permitiendo así la formación del anillo tetrahidroquinolinico de interés (esquema 16).

Inicialmente la reacción imino Diels-Alder en su versión catiónica fue encasillada como una reacción de cicloadición de demanda inversa de electrones, en la cual un dieno con escasa densidad electrónica reacciona con un dienófilo rico en electrones. A través de un proceso concertado. Sin embargo, de la mano de las evidencias cada vez existe más consenso entre los investigadores que la reacción ocurre a través de un proceso por pasos, donde el compuesto insaturado (dienófilo) ataca el carbono electrodeficiente del ion iminum (2-azacationico) intermediario

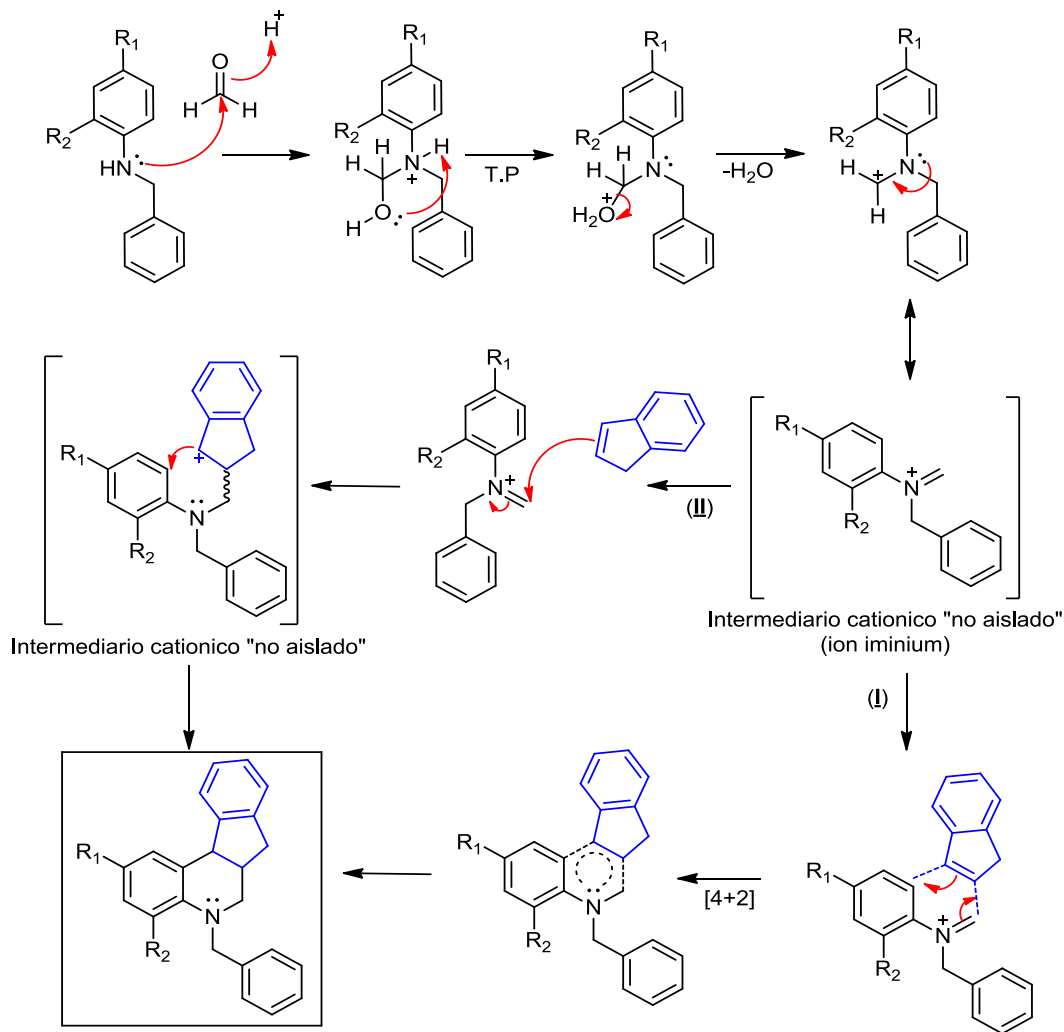
Esquema 16. Generación de las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 1-10 vía posible intermediario 2-azabutadieno catiónico.



Actualmente, el mecanismo de la reacción de imino Diels-Alder está en constante discusión, de igual manera ocurre con su versión catiónica, no se tiene claridad sobre ella. Como se observa en la literatura, los investigadores presentan dos posibles vías o mecanismos. Un mecanismo por pasos con la generación de un segundo intermediario catiónico y una posterior ciclación intramolecular (**II**), o un mecanismo concertado con la generación *in situ* del intermediario 2-azabutadieno catiónico y su posterior ciclación intramolecular (**I**) (Esquema 17).

De acuerdo con los resultados de regio- y diastereoselectividad obtenidos para las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas, en este trabajo se propone que el mecanismo de esta reacción involucra la generación *in situ* del intermediario 2-azabutadieno catiónico y ocurre a través de un mecanismo por pasos.

Esquema 17. Posibles mecanismos de reacción hacia la síntesis de las *N*-bencil-tetrahidroquinolinas vía imino Diels-Alder catiónica mediada por ácidos.



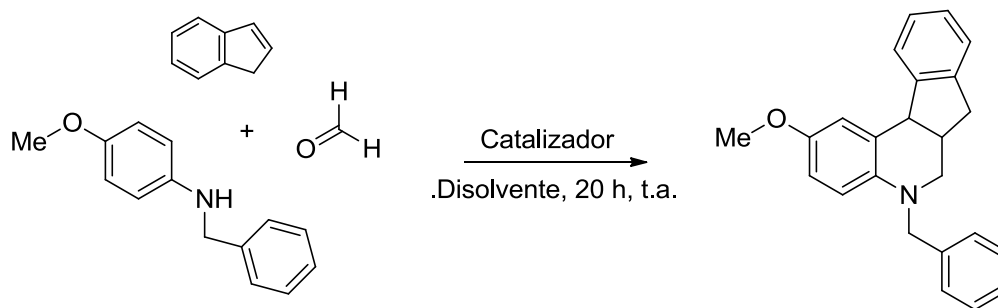
5.1.1 Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina. Influencia del catalizador y del medio de reacción. Un factor determinante en la comprensión de la reacción imino Diels-Alder catiónica es el estudio de la influencia de catalizadores ácidos, los cuales según la literatura favorecerían la eficiencia de la reacción.

Los resultados obtenidos corroboran lo hallado en la literatura y evidencian la importancia del uso de dichos catalizadores, superando otros factores como el efecto de los sustituyentes atractores de electrones.

Inicialmente se llevó a cabo un estudio con el fin de obtener las mejores y más eficientes condiciones de reacción durante el proceso de preparación de nuevos derivados *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinólicos **1-10**. Inicialmente se planteó estudiar el efecto del catalizador. Para llevar a cabo dicho objetivo fueron seleccionados una pequeña serie de varios catalizadores reconocidos por su efectividad en la catálisis de la reacción de imino Diels-Alder convencional, entre los que se encontraban ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted.

Con el fin de corroborar la influencia del catalizador se llevó a cabo la reacción entre *N*-bencil-4-metoxilanilina, formaldehído e indeno a temperatura ambiente en ausencia de catalizador, usando como disolvente acetonitrilo (CH₃CN). Sin embargo, luego de 20 horas de agitación se observó en los controles de reacción por cromatografía de capa delgada (CCD) mostraron que no hay una conversión significativa hacia la formación del producto 5-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4** (Esquema 18).

Esquema 18. Síntesis de la *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **4 vía reacción imino Diels-Alder catiónica.**



En vista de la no obtención del producto deseado, se procedió a seleccionar seleccionaron cuatro diferentes ácidos de Lewis y cinco diferentes ácidos de Brønsted, los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la tabla 1. Como se puede apreciar, la presencia de los catalizadores propuestos en el medio de reacción permite observar conversión hacia el producto.

Tabla 3. Efecto del catalizador en la síntesis de la N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina a 25°C y CH₃CN como disolvente.

Catalizador	Cantidad	% Rendimiento [%] ^a
Sin catalizador	N.A	N.R
InCl ₃	20% mol	64
BiCl ₃	20% mol	81
Bf ₃ ·OEt ₂	20% mol	89
p-TsOH	20% mol	63
HCl	20% mol	70
TFA	20% mol	83
Ac. Cítrico	20% mol	68
Ac. Ftálico	20% mol	90
Ac. Ftálico	10% mol	64
Cu(OTf) ₂	20% mol	65

^a Rendimientos obtenidos después de purifica por C.C, N.R.=No reacción.

De acuerdo con los datos mostrados en la tabla 3 sobre el estudio del efecto catalítico de la síntesis se pueden hacer las siguientes observaciones: Los ácidos de Lewis empleados como el dieterato trifluoruro de boro (BF₃·OEt₂), Cloruro de Indio (InCl₃) y Cloruro de Bismuto (BiCl₃) son catalizadores ampliamente reportados en la literatura. Los catalizadores InCl₃ y BiCl₃ presentaron un menor pero aceptable rendimiento de reacción, del 64% y 81% respectivamente. Dentro del grupo de los ácidos de Lewis también fue evaluado el Triflato de Cobre

(Cu(OTf)₂), dicho catalizador permite acceder al compuesto de interés con un rendimiento aceptable del 65%.

Por otro lado, dentro de los ácidos de Brønsted evaluados, se encuentra que el ácido trifluoro acético (TFA), un catalizador empleado en diferentes reacciones de ciclocondensación, mostró un buen rendimiento de reacción del 83%. Por su parte, el ácido 4-metilbencenosulfónico (*p*-TsOH) presentó un rendimiento de reacción del 63%. Finalmente, se evaluó la reacción empleando como catalizador una solución acuosa de ácido clorhídrico (2N) y ácido cítrico con aceptables rendimientos de reacción del 70% y 68% respectivamente.

Uno de los catalizadores más eficientes es el ácido ftálico (20% mol), éste ácido de Brønsted dio un rendimiento de 90%(Esquema 15). Para probar la eficiencia del catalizador en cuanto a la relación estequiométrica se utilizó una menor cantidad (10% mol) mostrando un efecto catalítico pero con un menor rendimiento (rendimiento del 64%).

Con el dieterato trifluoruro de boro (BF₃·OEt₂) se obtuvo un rendimiento del 89%, muy similar a la del ácido ftálico. Sin embargo, fue seleccionado el ácido ftálico como catalizador para la obtención de los compuestos deseados por tener tres características fundamentales; amigable con el ambiente, costo moderado y por ser un compuesto orgánico asequible.

Una vez seleccionado el ácido ftálico como catalizador idóneo en la reacción iDAcat, se prosiguió a establecer el tipo de disolvente óptimo para llevar a cabo dicha reacción. Para ello fueron seleccionados distintos tipos de disolventes de acuerdo a su naturaleza y polaridad (tabla 4).

Tabla 4. Estudio del efecto del disolvente en la reacción iDAcat empleando como catalizador ácido ftálico a temperatura ambiente.

Disolvente	Punto de ebullición [°C]	Cte. dieléctrica	% rendimiento [%] ^a
Tolueno	111	2,4	N.R
Agua	100	78	60
Metanol	65	33	29
1,4-Dioxano	101	2.2	N.R
Diclorometano	40	8.9	56
Acetonitrilo	82	36.2	90

^a Rendimientos obtenidos después de purifica por C.C, N.R.=No reacción.

El estudio del efecto del solvente sobre la reacción iDAcat mostró una clara ventaja de los disolventes polares sobre los apolares (tabla 4). Cuando se empleó el disolvente apolar tolueno, se observó la no reacción hacia la formación del producto, una de las posibles explicaciones es la poca solubilidad de algunos de los precursores. Cabe resaltar que para que la reacción ocurra se debe dar la generación del intermediario 2-azabutadieno catiónico y un disolvente de naturaleza apolar no contribuye a la estabilización del mismo, como consecuencia la poca solubilidad del formaldehído y del catalizador ácido ftálico hacen que no se lleve a cabo la reacción de cicloadición.

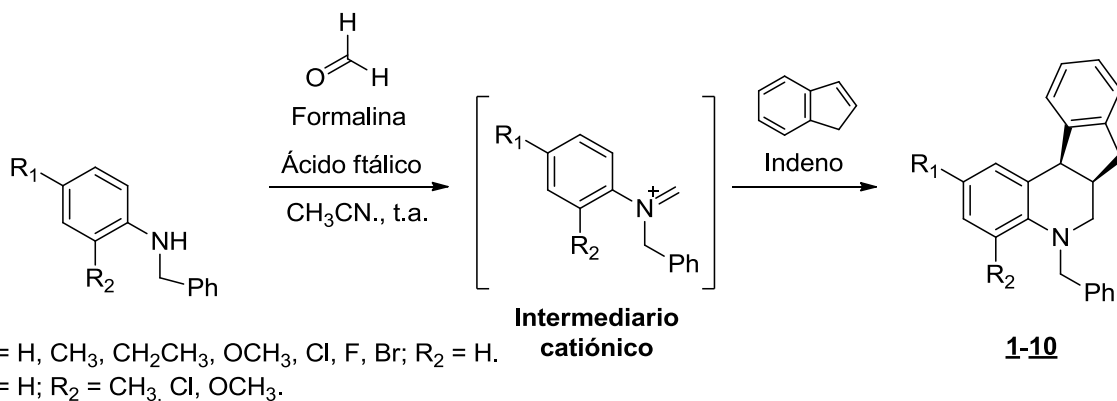
Se prosiguió a evaluar el comportamiento de la reacción mediante el uso de disolventes polares con características próticas y aprólicas. Cuando la reacción se llevó a cabo sobre metanol y agua como disolventes, para cada ensayo por separado, se obtuvieron rendimientos de reacción del 29% y 60%, respectivamente; el uso de metanol, a pesar de solubilizar los precursores de forma adecuada, y seguramente estabilizar vía puentes de hidrógeno la especie catiónica intermediaria, no superó el rendimiento obtenido al trabajar con CH₃CN, un disolvente polar aprótico ampliamente reportado en las reacciones de imino Diels-Alder. Vale la pena mencionar que el agua resultó ser un interesante

disolvente para llevar a cabo la reacción de iDAcat, generando la respectiva tetrahydroquinolina a pesar de que la amina precursora y el indeno no fueron completamente solubles, lo anterior, podría significar una aproximación mucho más ambientalmente amigable hacia la formación de las respectivas tetrahydroquinolinas.

Por último, se evaluó el efecto que tendrían sobre la reacción iDAcat el diclorometano y el 1,4-dioxano, disolventes polares apróticos comúnmente usados en química orgánica en la síntesis de diferentes compuestos heterocíclicos. A pesar de que los precursores empleados presentaban buena solubilidad en 1,4-dioxano y DCM, y al tener la misma naturaleza del acetonitrilo, el rendimiento del DCM no supera el 90% observado con el CH₃CN y en el caso del 1,4-dioxano no se observó la formación del producto. Por lo tanto el acetonitrilo fue el que finalmente demostró ser el adecuado para la obtención de los derivados *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolinicos.

5.1.2 Síntesis “one-pot” de las *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolina Sustituidas 1-10 vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes, mediada por ácido ftálico. Una vez establecidas las nuevas condiciones para llevar a cabo la reacción imino Diels-Alder catiónica se prosiguió a realizar la síntesis de las distintas *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolina sustituidas 1-10, a partir de *N*-bencilanilinas previamente sintetizadas, formalina (formaldehído al 37% en metanol), e indeno. Esta reacción fue catalizada por ácido ftálico (20% mol) en acetonitrilo (CH₃CN) como disolvente, a temperatura ambiente y atmósfera abierta (esquema 19).

Esquema 19. Obtención de las respectivas N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina vía reacción iDAcat.



El tiempo de reacción de la síntesis de los derivados se culminó a las 20 horas de acuerdo a la cromatografía de capa delgada (CCD), donde se obtuvieron las respectivas N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina **1-10** como compuestos aceitosos, de color verde, con rendimientos de reacción entre 58-94% (Tabla 5).

Tabla 5. Nuevas N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas **1-10 sintetizadas, empleando indeno como dienófilos**

Comp.	R ₁	R ₂	M., g/mol	Rend.% ^a	Estado Físico
1	H	H	311.42	N.D ^b	--
2	CH ₃	H	325.45	87	Aceite Verde
3	CH ₂ CH ₃	H	339.47	58	Aceite Verde
4	OCH ₃	H	342.17	90	Sólido Verde
5	Cl	H	345.86	61	Aceite Verde
6	Br	H	390.32	94	Aceite Verde
7	F	H	329.41	69	Aceite Verde
8	H	CH ₃	325.45	N.D ^b	--
9	H	OCH ₃	341.45	N.D ^b	--
10	H	Cl	345.86	N.D ^b	--

^a rendimientos obtenidos después de purifica por C.C, N.D.=No determinado, ^b Reflujo 70°C, BF₃·OEt₂ como catalizador

Ya obtenidas y purificadas las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **2-7** se pueden establecer patrones relacionados con el rendimiento de reacción y la naturaleza de los grupos sustituyentes de las *N*-bencilanilina precursora. Tal como se puede observar en la tabla 5 existe una clara diferencia en la reactividad cuando se compara *N*-bencilanilina *para*-sustituidas versus *N*-bencilanilina *orto*-sustituidas. Por otro lado se observa que no hay una significativa diferencia entre sustituyentes alifáticos o derivados halogenados. En el caso de los sustituyentes alifáticos metilo (**2**), etilo (**3**) y metoxilo (**4**) se observaron rendimientos que variaron entre 58-90%. Cuando los sustituyentes fue Cloro (**5**), Bromo (**6**) y Flúor (**7**), se observaron rendimientos que oscilaron entre 61-94%.

A diferencia de los compuestos anteriormente mencionados, el compuesto **1** con el sustituyente protón en la posición *para* de la amina precursora no presentó una conversión hacia el producto esperado, posiblemente a causa de la basicidad del precursor lo que genera una interacción entre el ácido ftálico y los pares libres de electrones de la amina secundaria, evitando de esta forma la cicloadición. Con el fin de obtener dicho compuesto se emplearon unas nuevas condiciones de reacción que incluían como catalizador el (BF₃·OEt₂). Sin embargo, con dicho catalizador se generaron varios productos de reacción comprobados por cromatografía de capa delgada, pero la separación de estos productos por cromatografía de columna fue compleja y no fue posible obtener un compuesto puro.

Por otro lado, cuando se culminaron *N*-bencilanilinas *orto*-sustituidas y las condiciones de reacción preestablecidas, no fue posible observar conversión hacia la formación de la tetrahidroindeno[2,1-*c*] quinolina esperada. En todos los casos se cree que existen tensiones estéricas que no favorecen la formación del cicloadducto esperado.

Con el fin de acceder al derivado tetrahidroindenoquinolínico, se procedió a evaluar nuevamente el $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Luego de la reacción se encontró que se lleva a cabo una conversión bastante significativa a un nuevo producto en la masa de reacción de acuerdo, con la cromatografía de capa delgada. El compuesto fue purificado por cromatografía en columna y se le hicieron los respectivos análisis por espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear (RMN). Sin embargo dichos análisis no permitieron aun la identificación estructural del compuesto.

La caracterización estructural de las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **2-7**, previamente purificadas, se realizó por medio de distintas técnicas instrumentales, entre ellas, espectroscopia infrarroja (IR), espectrometría de masas y resonancia magnética nuclear (RMN) mono y bidimensional.

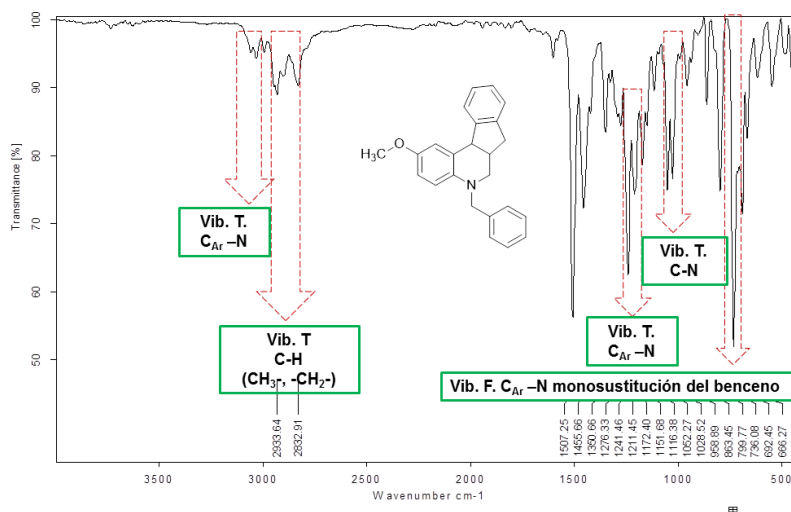
El análisis por espectroscopia IR para las nuevas *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **2-7**, permitió inicialmente confirmar la presencia de los grupos funcionales característicos de estas moléculas mediante las respectivas señales en el espectro. Dentro de las bandas observadas se encuentran las vibraciones de tensión para el enlace $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-N}$ ($1241\text{-}1257\text{ cm}^{-1}$) y $\text{C}_{\text{Al}}\text{-N}$ ($1026\text{-}1052\text{ cm}^{-1}$), las bandas asociadas a las vibraciones de tensión para el enlace $\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$ ($3020\text{-}3030\text{ cm}^{-1}$) y $\text{C}_{\text{Al}}\text{-N}$ ($2919\text{-}2980\text{ cm}^{-1}$) para los grupos -CH_3 y $\text{-CH}_2\text{-}$, de igual forma las bandas de absorción asociadas a la monosustitución del grupo bencílico encontradas ($735\text{-}737\text{ cm}^{-1}$) lo cual permite establecer una primera aproximación estructural. Todas las señales características de las tetrahidroindenoquinolina sintetizadas se resumen en la tabla 6.

Tabla 6. Señales en los espectros IR para las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas. 2-7.

Comp.	Bandas de absorción (cm ⁻¹)				
	Vib. Tensión.	Vib. Tensión.	Vib. Tensión.	Vib. Tensión.	Vib. Flexión.
	C _{Ar} -H	C-H	C _{Ar} -N	C-N	C-H
<u>2</u>	3022	2920	1242	1026	736
<u>3</u>	3030	2980	1242	1026	735
<u>4</u>	3030	2933	1241	1028	736
<u>5</u>	3020	2919	1244	-	735
<u>6</u>	3030	2933	1247	1128	735
<u>7</u>	3030	2927	1252	1026	736

Como ejemplo se muestra el espectro de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 4. En el espectro IR se observan las señales características para la vibración de tensión del enlace C-N (C_{Ar}-N 1241.46 cm⁻¹ y C-N 1028.52 cm⁻¹) del núcleo de la tetrahydroquinolina, la vibración del enlace C-H para los carbonos aromáticos 3030 cm⁻¹ y alifáticos 2933.64 cm⁻¹ y la vibración de flexión característica para los bencenos nomosustituídos 736.08 cm⁻¹ (figura 9).

Figura 7. Espectro IR para la *N*-bencil-2-metoxi-6,6a,5,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 4.



Por otro lado, se empleó la técnica de espectrometría de masas con fuente de ionización de impacto electrónico (EI) como una primera aproximación para la caracterización estructural de los derivados *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinólicos **2-7**. Con el análisis de los perfiles cromatográficos obtenidos se evidenció la pureza y se confirmó la formación de los productos esperados. En la mayoría de los casos se registraron los picos para los respectivos iones moleculares y cuya relación *m/z* corresponde a la masa nominal de sus fórmulas moleculares condensadas. Igualmente, se observó similitud de los patrones de fragmentación de la serie de compuestos obtenidos, debido a la analogía estructural entre ellos. En la tabla 5 se encuentra reportados el tiempo de retención del compuesto la relaciones *m/z* de los iones moleculares y de las fragmentaciones observados en los espectros de masas (Tabla 7).

Tabla 7. Iones característicos (*m/z*) y tiempos de retención de las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas **2-7 espectros de masas.**

Comp.	<i>t_R</i> min	<i>M</i> ⁺	ϕ_1	ϕ_3
2	35.524	325.20(80)	234.20 (39)	91.10(100)
3	37.786	339.30 (100)	248.20 (27)	91.20 (50)
4	40.728	341.20(63)	250.20(24)	91.10(100)
5	41.711	345.20 (100)	254.20 (38)	91.20 (92)
6	47.115	391.20 (74)	218.20 (55)	91.20 (100)
7	33.741	329.30 (100)	238.20 (56)	91.20 (67)

En todos los casos, los fragmentogramas mostraron, además de los iones isotópicos característicos, los iones fragmentados consecuentes con la pérdida lógica de masa para todas las tetrahidroindenoquinolinas analizadas.

Como ejemplo para el análisis por espectrometría de masas, se muestra a continuación el perfil cromatográfico (figura 10) y el espectro de masas del compuesto **4** (figura 11).

Figura 8. Corriente iónica total reconstruida (CG) de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4.**

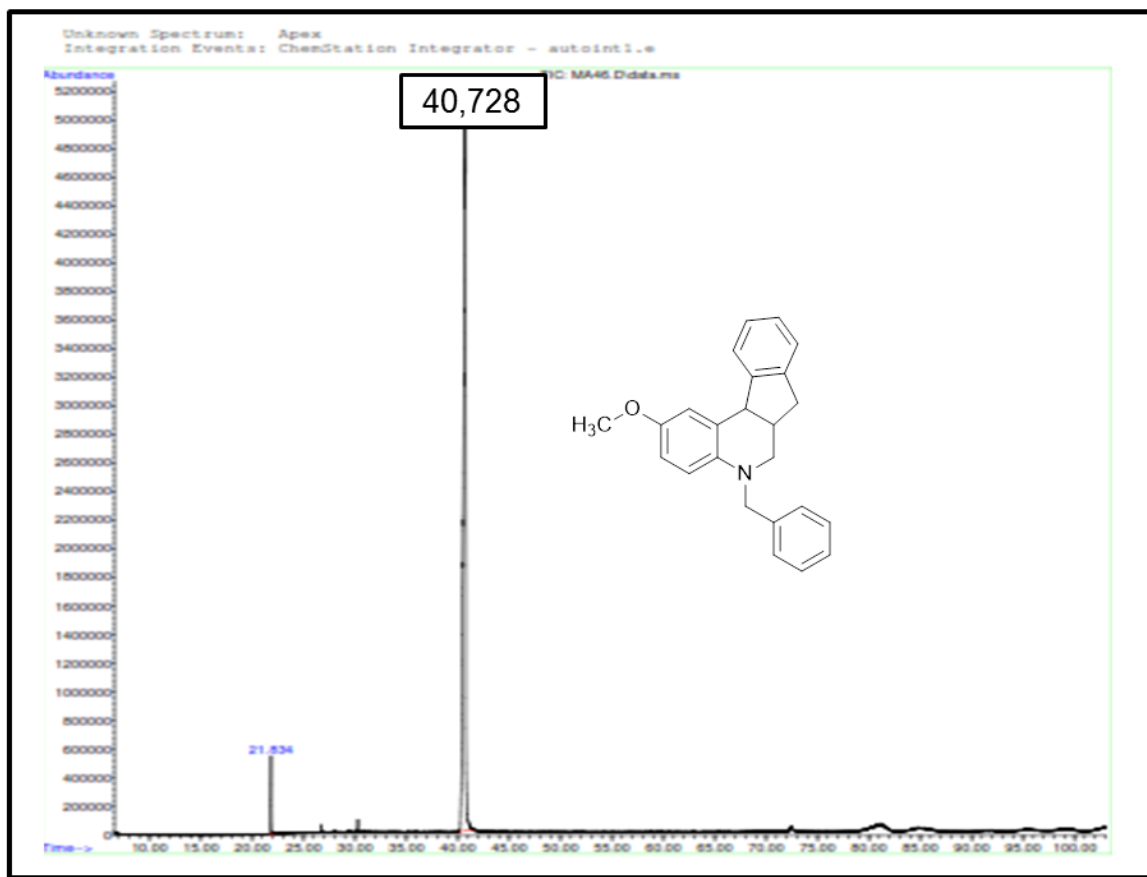
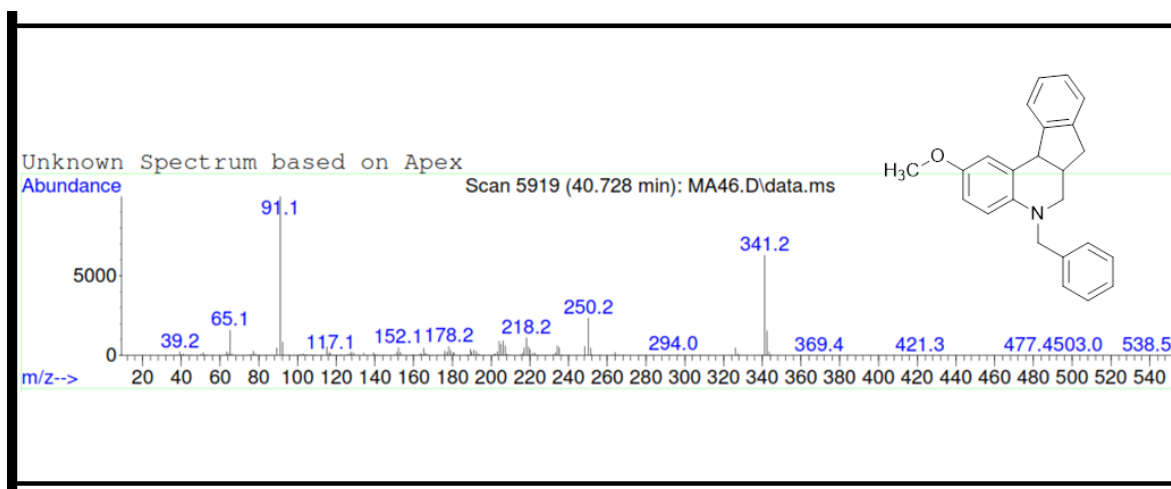


Figura 9. Fragmentación (EM) de la N-bencil-2-metoxi-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4.**



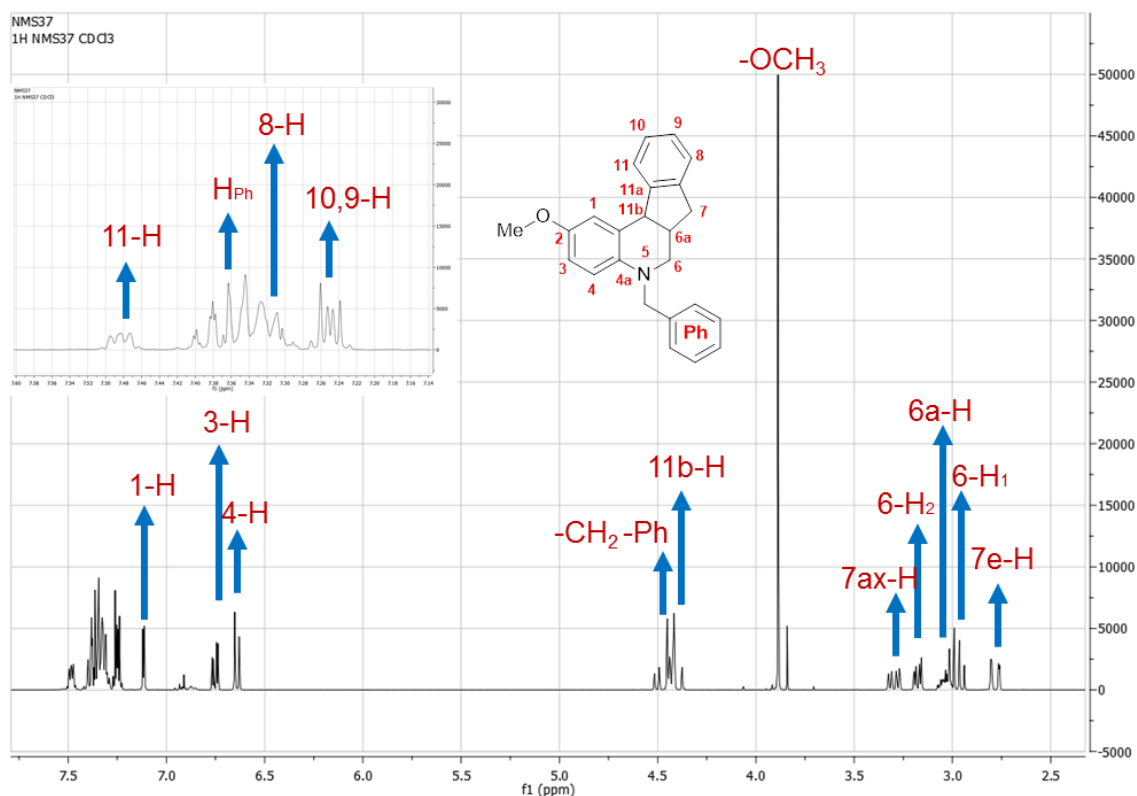
Se observa en el espectro de masas una buena correlación entre los iones fragmentados más representativos, luego de mostrar pérdidas lógicas de masa. Por otro lado, el pico base o ión característico fue asignado al respectivo ión molecular con relación m/z de 341 uma, correspondiente a la masa nominal del ion molecular de la tetrahydroindenoquinolina **4**. A su vez, se proponen algunas especies químicas como el fragmento ϕ_2 (m/z 250 uma), referente a una pérdida lógica de 91 uma correspondientes al fragmento bencilo a partir del ión molecular (M^+) y el fragmento ϕ_3 (m/z 91.1 uma) asociado al reconocido y muy estable ion tropilio.

Finalmente, las estructuras de las *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-c]quinolina **2-7**, fueron corroboradas con el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (^1H -RMN, ^{13}C -RMN Y DEPT 135) y por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ^1H - ^1H COSY y correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC.

El análisis por resonancia magnética nuclear permitió adjudicar de forma acertada la totalidad de las señales. De manera general, las diferentes señales obtenidas en los espectros de ^1H -RMN de los compuesto **2-7** fueron previamente asignados de acuerdo a sus desplazamientos químicos y divididos en dos grupos. Un primer grupo asociado a las señales registradas a campos bajos entre 7.6-6.6 ppm, las cuales se asignaron a los protones aromáticos en el anillo tetrahydroindenoquinolínico y el anillo bencílico. Un segundo grupo de señales a campo alto entre 4.6-2.6 que fueron adjuntados a los protones metílicos, metilénicos y metínicos.

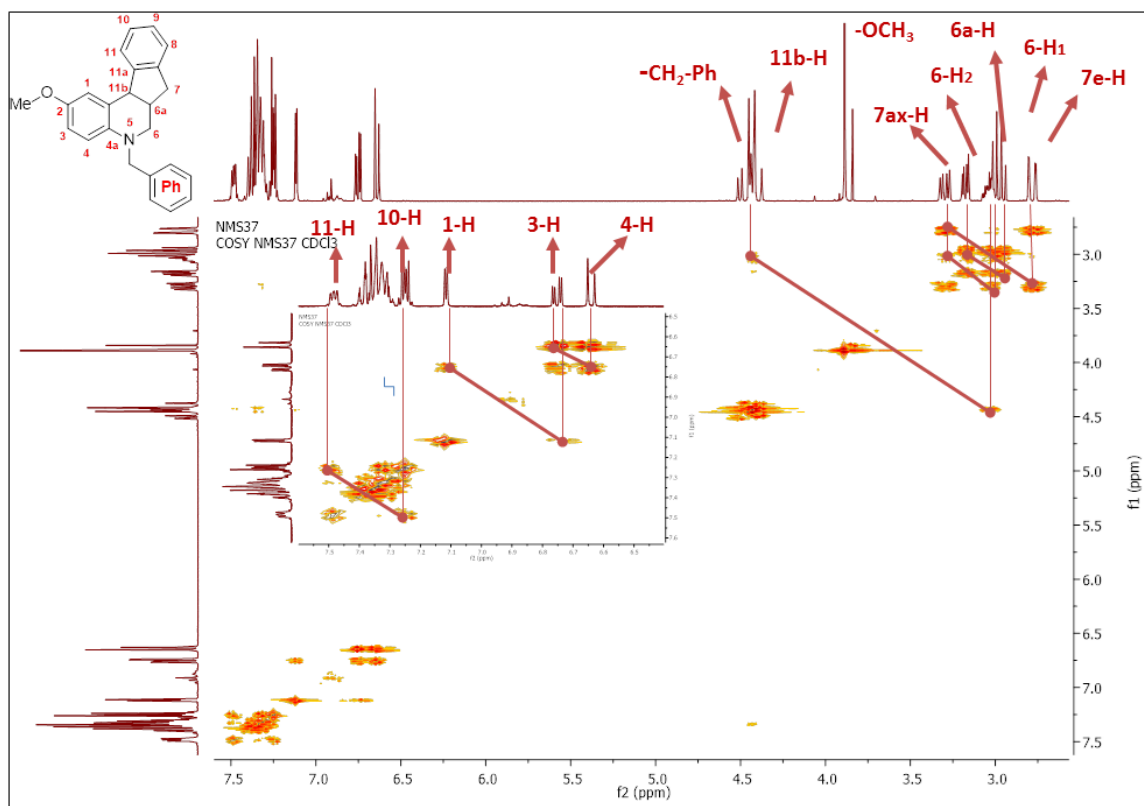
A manera de ejemplo, se describe a continuación el espectro ^1H RMN de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4**. Se pueden distinguir claramente las señales propias de los protones metilénicos 7e-H (dd, 2.78 ppm) y 7ax-H (dd, 3.30 ppm), los protones metínicos 6a-H (m, 3.04 ppm) y 11b-H (m, 4.42 ppm). Estas señales fueron asignadas con ayuda del experimento ^1H - ^1H COSY (Figura12), gracias a las diferentes correlaciones observadas en el espectro entre los protones 7e-H y 7ax-H, que resultan ser magnéticamente diferentes y correlacionan fuertemente entre ellos mismos, con el protón 6a-H. El hecho de que exista una correlación entre los protón 6a-H.protón 6-H y el protón 11b-H conlleva a demostrar claramente que la reacción imino DA catiónica efectivamente se lleva a cabo, garantizando que el sistema tetrahydro-7H-indenoquinolinico fuese obtenido. Por otra parte, en el mismo espectro se puede apreciar las respectivas señales de los protones aromáticos presentes en la molécula, los cuales fueron de nuevo inequívocamente asignados, con la ayuda de espectro ^1H - ^1H COSY. Los protones 1-H (d, 7.12 ppm), 3-H (dd, 6.75 ppm), 4-H (d, 6.64 ppm), 8-H (m, 7.33), 9-H y 10-H (m, 7.27–7.22 ppm), 11-H (dd, 7.48 ppm) del anillo tetrahydro-7H-indenoquinolinico y finalmente los protones del grupo bencílico, H_{Ph} ,(m, 7.33-7.30 ppm).

Figura 10. ^1H -RMN *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4**.



En el espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina **4**, se observa la correlación entre los protones 11b-H y el protón 6a-H de la unión de los fragmentos quinolina e indeno, a pesar de que dichas interacciones se dan a tres (3) enlaces con una intensidad alta. El análisis del espectro bidimensional COSY permitió además determinar en estas regiones donde se encuentran los protones 11b-H y 6a-H (multipletes). Dichas señales están solapadas con las señales correspondientes a los protones $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ y 6-H. Las correlaciones observadas y que resaltan del espectro permitieron elucidar el multiplete asociado a ambos protones.

Figura 11. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4**.



En la tabla 8, se encuentran resumidos los valores de los distintos desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento para cada uno de los protones presentes en las N-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina **2-7**.

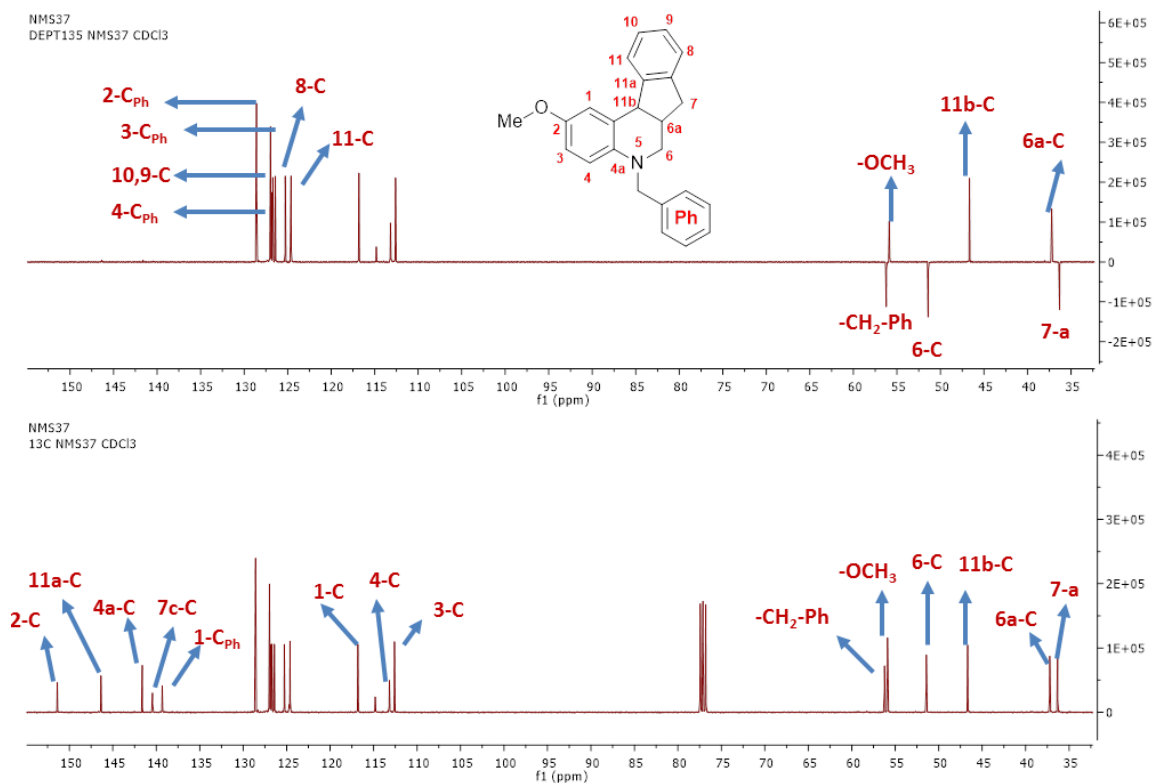
Tabla 8. Registros espectrales ¹H-RMN de las N-bencil-tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas 2-7.

Comp	Datos de ¹ H RMN (Desplazamientos químicos [ppm], multiplicidades J [Hz])																	
	Núcleo 5,6,6a,11b-tetrahydroquinolona										Fragmento indeno						Fragmento bencilico	
	1-H	2-H	3-H	4-H	6-H ₁	6-H ₂	6a-H	11b-H	R ₁	R ₂	7e-H	7ax-H	8-H	9-H	10-H	11-H	CH ₂	Ph
<u>2</u>	7.22 – 7.18 m	-CH ₃	6.91 dd J=8.3, 2.1	6.57 d J=8.4	3.02 – 2.89 m	3.15 dd, J=9.8, 2.8	3.02 – 2.89 m	4.37 d J=5.32	-CH ₃ 2.36 s	--	2.71 d J=15.8	3.26 dd J=15.8, 6.1	7.35 – 7.24 m	7.22 – 7.18 m	7.35 – 7.24 m	7.41 dd J=8.7, 3.9	4.43 c J=16.6	7.35 – 7.24 m
<u>3</u>	7.17 – 7.13 m	CH ₃ C H ₂	6.89 dd J=8.4, 2.0	6.54 d J=8.4	2.98 – 2.85 m	3.09 dd J=10.5, 3.1	2.98 – 2.85 m	4.34 d J=6.8	1.26 t J=7.6 CH ₃ 2.68 – 2.58 m, -CH ₂	--	2.68 – 2.58 m	3.21 dd J=15.6, 6.3	7.17 – 7.13 m	7.31 – 7.19 m	7.31 – 7.19 m	7.37 – 7.33 m	4.37 c J=16.4	7.31 – 7.19 m
<u>4</u>	7.12 d J=3.0	OCH ₃	6.75 dd J=8.9, 3.0	6.64 d J=8.9	3.07 – 2.92 m	3.21 – 3.14 m	3.07 – 2.92 m	4.43 d J=6.8	OCH ₃ 3.89 s	--	2.78 dd J=15.8 1.9	3.30 dd J=15.76.6	7.41 – 7.30 m	7.27 – 7.22 m	7.27 – 7.22 m	7.48 dd J=4.7, 4.0	4.43 c J=16.4	7.41 – 7.30 m
<u>5</u>	7.45 – 7.18 m	Cl	7.06 dd J=8.8, 2.6	6.57 d J=8.8	3.05 – 2.94 m	3.26 – 3.17 m	3.05 – 2.94 m	4.39 d J=5.5	--	--	2.74 d J=15.8	3.30 dd J=15.6 5.5	7.45 – 7.18 m	7.45 – 7.18 m	7.45 – 7.18 m	7.45 – 7.18 m	4.50 d J=16.8	7.45 – 7.18 m
<u>6</u>	7.58 – 7.51 m	Br	7.18 dd J=8.8, 2.4	6.52 d J=8.8	3.05 – 2.93 m	3.21 dd J=10.3 2.9	3.05 – 2.93 m	4.37 d J=5.4	--	--	2.72 d J=15.9	3.29 dd J=15.6 5.6	7.42 – 7.22 m	7.42 – 7.22 m	7.42 – 7.22 m	7.42 – 7.22 m	4.48 d J=16.8	7.42 – 7.22 m
<u>7</u>	7.15 dd J=9.1, 3.0	F	6.78 td J=8.6, 3.0	6.53 dd J=9.0, 4.7	3.01 – 2.90 m	3.19 – 3.11 m	3.01 – 2.90 m	4.35 d J=6.5	--	--	2.72 d J=15.8	3.24 dd J=15.7 6.1	7.35 – 7.18 m	7.35 – 7.18 m	7.35 – 7.18 m	7.41 – 7.35 m	4.40 c J=16.5	7.35 – 7.18 m

La asignación de los carbonos presentes en la estructura de las *N*-bencil-tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolina **2-7** sintetizadas, se llevó a cabo mediante los experimentos de ^{13}C RMN, DEPT 135 y experimentos bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC. En dichos espectros se pueden observar todas las señales asociadas a cada uno de los carbonos de la molécula, tales como los carbonos del fragmento bencilo, los carbonos anillo indeno, y los demás carbonos que componen el núcleo tetrahydroquinolínico.

A modo de ejemplo en la figura 14, se muestra el espectro ^{13}C RMN del compuesto **4** y su respectiva asignación a cada carbono en el espectro.

Figura 12. Espectros de ^{13}C -RMN y DEPT-135 de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina **4.**



La asignación de los carbonos se realizó teniendo en cuenta las correlaciones entre protones y carbonos en el espectro bidimensional HSQC de los compuestos **2-7**. En todos los casos las señales de los carbonos fueron fácilmente asignados gracias a los espectros DEPT-135, en donde se logró diferenciar los carbonos secundarios (-CH₂-Ph, 6-C y 7-C), carbonos terciarios y carbonos cuaternarios. La tabla 9 resume la asignación de los respectivos carbonos para cada uno de los compuestos *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **2-7**.

Tabla 9. Desplazamiento químico de carbonos en los espectros de ¹³C RMN de las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas **2-7.**

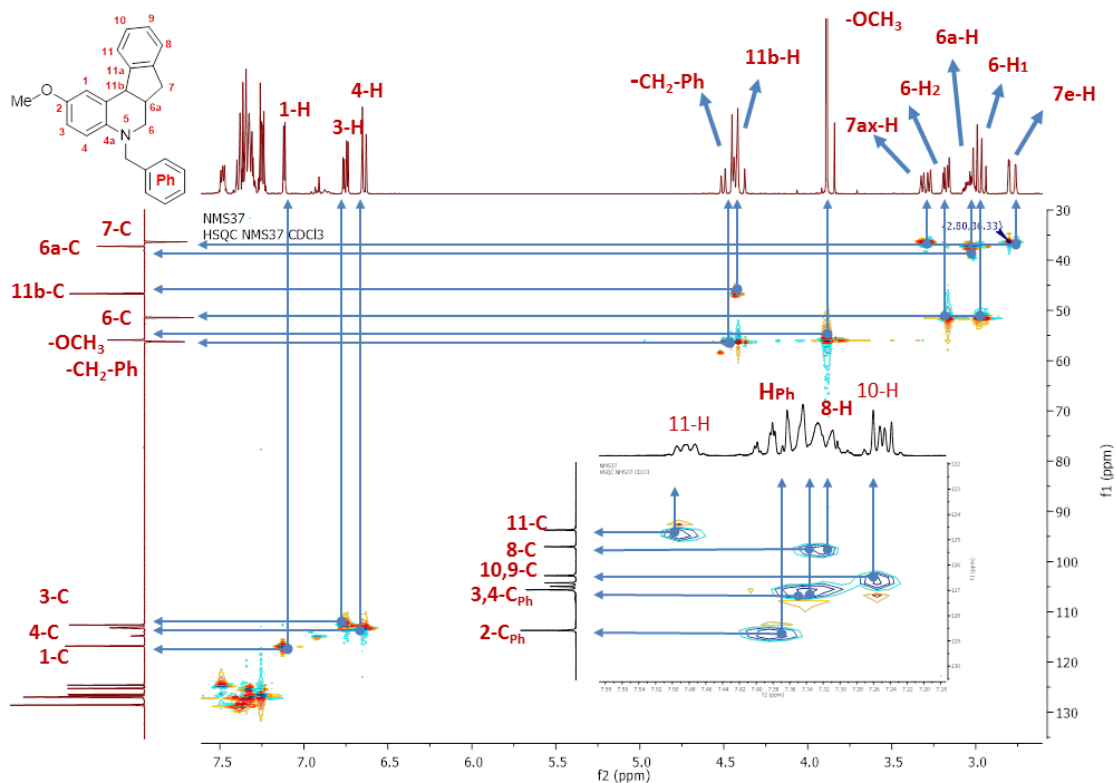
Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm])							
Comp.	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>	
Núcleo 5,6,6a,11b-tetrahidroquinolona	1-C	131.42	126.81	116.81	127.24	130.14	112.96 d J=7.4
	2-C	125.79	132.40	151.39	121.23	108.48	155.28 d J=235.3
	3-C	126.46	130.24	112.60	127.08	133.04	113.74 d J=21.7
	4-C	112.25	112.21	113.18	113.24	113.73	116.88 d J=21.8
	4a-C	143.63	146.79	141.61	146.03	146.02	146.07
	6-C	51.20	51.08	51.42	51.05	51.00	51.37
	6a-C	36.84	37.09	37.23	36.67	36.52	37.02
	11b-C	46.33	46.41	46.67	46.29	46.25	46.56
	11c-C	123.06	122.97	124.70	124.45	124.93	144.49
	R ₁	20.42	CH ₃ 16.29 CH ₂ 28.05	55.88	Cl	Br	F
R ₂	-	-	-	-	-	-	

Tabla 9. (Continuación)

Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm])							
Comp.		<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>	<u>6</u>	<u>7</u>
Fragmento indeno	7-C	36.16	36.37	36.32	36.24	36.24	36.28
	7a-C	141.54	141.50	140.44	141.26	141.22	141.68
	8-C	126.66	126.65	125.27	126.96	126.97	126.93
	9-C	125.33	125.34	126.70	125.49	125.50	125.44
	10-C	126.46	126.46	126.41	126.66	126.68	126.60
	11-C	124.76	124.72	124.61	124.61	124.63	124.59
	11a-C	146.75	143.83	146.29	144.31	144.71	142.33
Fragmento benzilico	-CH ₂ -	55.42	56.12	56.23	55.71	55.63	56.14
	1-C	139.36	139.28	139.31	138.44	138.39	138.87
	2-C	128.03	126.92	127.94	128.75	126.72	126.88
	3-C	128.64	128.63	127.10	126.74	128.77	128.72
	4-C	126.92	126.86	126.86	130.21	127.10	127.03

Por último, los espectros bidimensionales de HSQC permitieron corroborar todas las asignaciones realizadas para todos los carbonos. Además, dichos experimentos permitieron asignar algunas señales de protones que se encontraron ubicados dentro de diferentes multipletes. Por ejemplo, en la figura 15, se puede ver que la señal de los protones 6a-H y 6-H₁ que se encuentra en el multiplete ubicado en la región 2.91-3.07 ppm, fue fácilmente asignado gracias al HSQC. También se pudo asignar adecuadamente el multiplete perteneciente a las señales de los protones -CH₂-Ph y 11b-H en la región 4.35-4.55 ppm. Por otro lado se puede apreciar claramente la señal proveniente de la correlación de los protones aromáticos con su respectivo carbono, estas señales son muy importante debido a que corrobora la presencia de tres regiones aromáticas claramente identificadas el anillo quinolínico, el grupo bencilo y el fragmento del indeno. Lo cual es una prueba más de que la reacción efectivamente se llevó a cabo (Figura 15).

Figura 13. Espectro HSQC de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4.



5.1.3 Obtención de los compuestos tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina vía reacción de desbencilación catalítica. Ya obtenidas las *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 2-7, se procedió con la realización de una reacción de desbencilación catalítica mediada por paladio soportado sobre carbono (Pd/C), utilizando un exceso de hidrógeno molecular a temperatura ambiente. Por medio de este proceso se obtuvieron las respectivas tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 11-16 (esquema 20).

Dicha reacción se llevó a cabo en tiempos relativamente cortos (entre 4 y 6 horas), si tenemos en cuenta reportes preliminares obtenidos en el laboratorio, en los cuales la reacción transcurría en tiempos entre 16 a 24 horas [72]. Los rendimientos de la reacción de desbencilación fueron muy buenos. Adicionalmente, los perfiles cromatográficos de los crudos de reacción se mostraron bastante limpios en la mayoría de casos, lo cual facilitó en gran medida la purificación de todos los compuestos por medio de la técnica de cromatografía de columna (tabla 10).

Esquema 20. Obtención de las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 11-16.

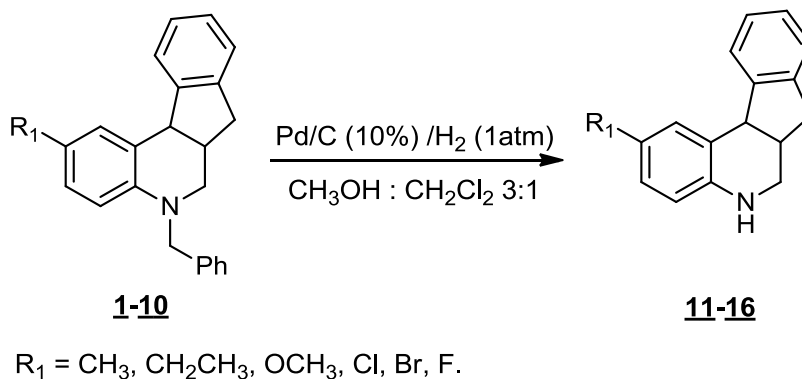


Tabla 10. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos 11-16.

Comp.	R ₁	R ₂	M., g/mol	Rend., % ^a	Estado Físico	P.F., °C ^c
<u>11</u>	CH ₃	H	235.32	<5 ^b	--	--
<u>12</u>	CH ₂ CH ₃	H	249.35	92	Sólido Amarillo	89-90
<u>13</u>	OCH ₃	H	251.32	98	Sólido Amarillo	86-87
<u>14</u>	Cl	H	255.74	97	Sólido Amarillo	90-92
<u>15</u>	Br	H	300.19	94	Sólido Amarillo	91-92
<u>16</u>	F	H	239.29	95	Sólido Amarillo	90-91

^a rendimientos obtenidos después de purifica por C.C, ^b conversión determinada por CCD ^c Sin corregir.

Tal como se puede observar en la tabla 10, luego de llevar a cabo la reacción de desbencilación de la *N*-bencil-tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolina **2**, la cromatografía de capa delgada indicó que no hubo una conversión significativa hacia la formación del respectivo producto de reacción **11** (menor al 5%).

Por otro lado, al igual que a las *N*-bencil-tetrahidroindenoquinolinas precursoras, a todos los compuestos tetrahidroindenoquinolínicos **12-16** se les realizó la respectiva caracterización estructural, mediante las técnicas instrumentales de espectroscopia IR, resonancia magnética nuclear de ^1H RMN, ^{13}C RMN y la técnica de espectrometría de masas.

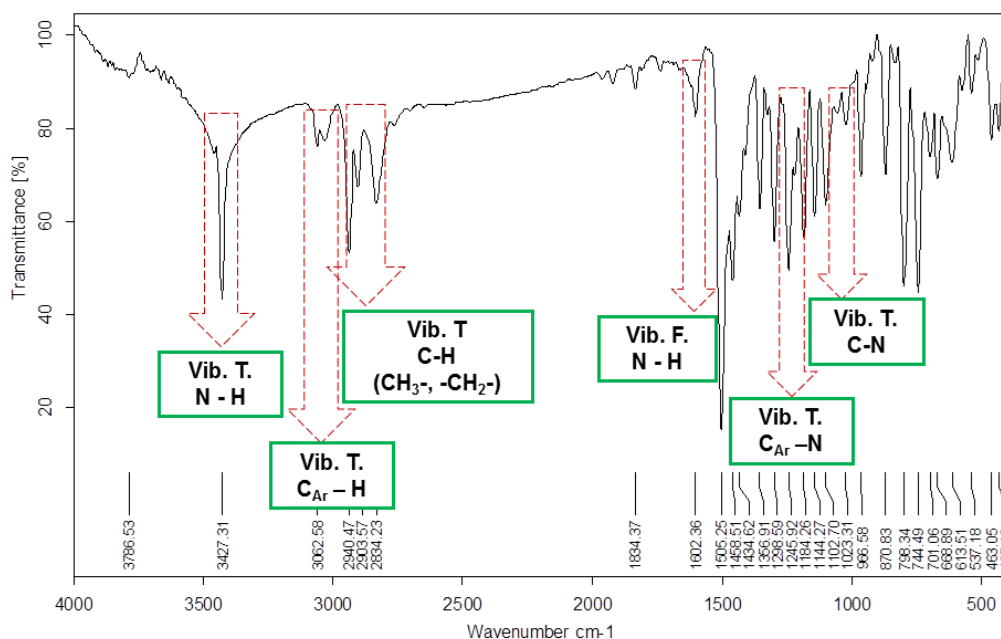
El análisis de los espectros de infrarrojo de las tetrahidroindeno[2,1-*c*]quinolinas **12-16**, evidenció la aparición de la banda de absorción característica de las vibraciones de tensión para el grupo amino secundario (N-H) observados alrededor de 3427.31cm^{-1} . De igual forma, se observó en el espectro la banda asociada a las vibraciones de flexión del grupo amino secundario en 1602.36cm^{-1} . La presencia de las respectivas señales de vibración de tensión y flexión para amina secundaria, encontradas en el rango de número de onda esperado y la desaparición de las bandas de absorción correspondientes al anillo aromático monosustituido, evidencian a una primera instancia que la reacción de desbencilación efectivamente se llevó a cabo. Todas las señales características de las tetrahidroquinolinas sintetizadas se resumen en la tabla 11.

Tabla 11. Principales bandas de absorción en el espectro IR para las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas 12-16.

Comp.	Bandas de absorción (cm ⁻¹)					
	Vib. Tensión. C _{Ar} -H	Vib. Tensión. C-H	Vib. Tensión. C _{Ar} -N	Vib. Tensión. C-N	Vib. Tensión. N-H	Vib. Flexión. N-H
<u>12</u>	3014	2922	1266	1026	3407	1616
<u>13</u>	3020	2929	1245	1039	3274	1598
<u>14</u>	3017	2928	1292	1027	3390	1604
<u>15</u>	3020	2919	1261	1025	3369	1606
<u>16</u>	3064	2940	1245	1023	3427	1602

A modo de ejemplo y con el objeto de analizar los espectros IR obtenidos, se seleccionó el espectro infrarrojo de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16, en la cual se observan dos bandas de absorción a 3427.31 cm⁻¹ y 1600 cm⁻¹ correspondientes a las vibración de tensión y flexión del grupo amino secundario (N-H), respectivamente. De igual forma se pueden apreciar las señales correspondientes a las vibraciones de tensión para el enlace C_{Ar}-N (1245.92 cm⁻¹) y C_{Al}-N (1023.31 cm⁻¹), y las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión para el enlace C_{Ar}-H (3064.58 cm⁻¹) Y C_{Al}-H (2940.47 cm⁻¹) de los grupos metílicos (CH₃) y metilénicos (CH₂) presentes en la molécula (figura 16).

Figura 14. Bandas de absorción características en el espectro IR de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **16**.



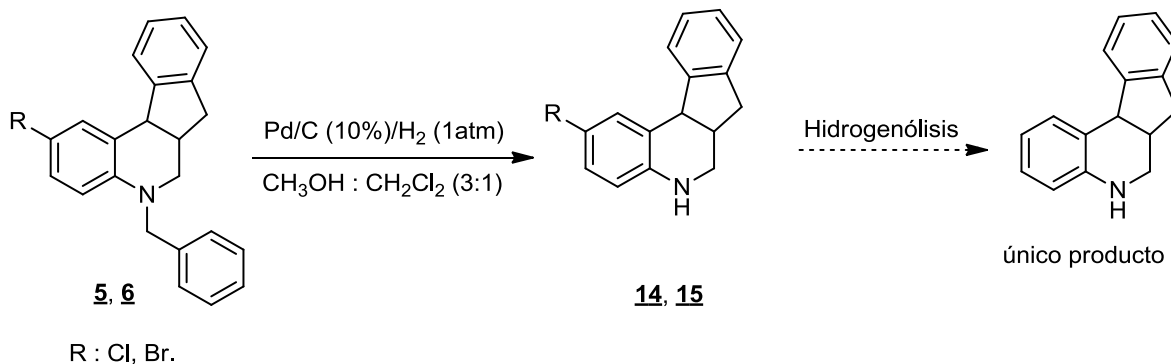
Continuando la caracterización de los productos de la desbencilación se utilizó la técnica de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica (EM-ES-IT) en modo positivo. Los espectros mostraron la correcta formación de las tetrahydroindenoquinolinas desbenciladas, al registrar los aductos moleculares, cuya relación masa/carga (m/z) corresponde al peso molecular de la forma condensada más la masa atómica de los iones presentes en el respectivo aducto. Los datos de la relación masa/carga obtenidos para las tetrahydroindenoquinolinas **12-16** se encuentran resumidos en la tabla 12.

Tabla 12. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas de las tetrahydroindeno[2,1-c]quinolinas 11-17.

Comp.	Relación masa/carga (m/z)			
	[M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	[M+H](-X)	[2M+H] ⁺
<u>12</u>	150.2	272.1	--	498.9
<u>13</u>	252.2	274.1	--	502.8
<u>14</u>	222.2	244.1	222.2	443.2
<u>15</u>	222.2	--	222.2	443.2
<u>16</u>	240.1	262.1	222.2	--

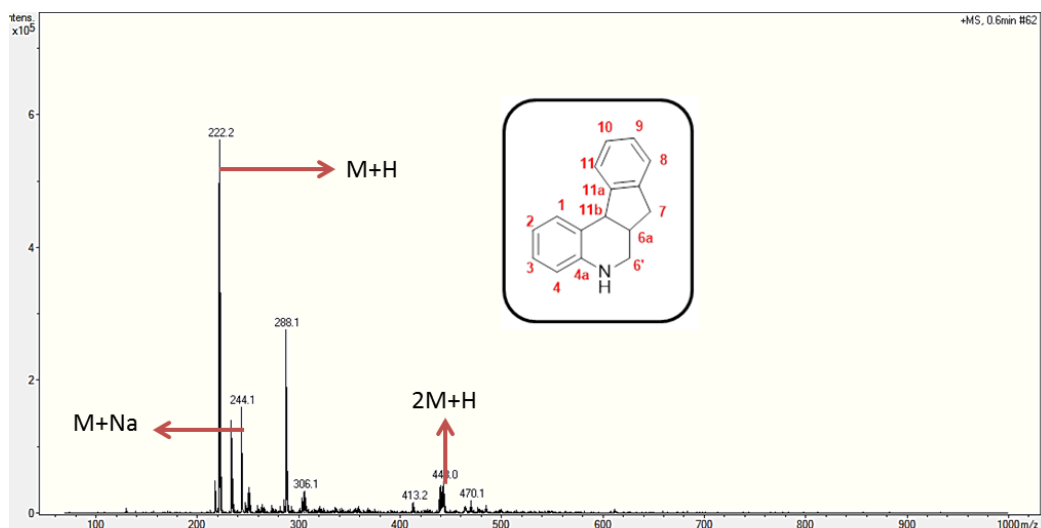
El análisis de los espectros de masas, para los compuestos 2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 14 y de la 2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 15, mostró que la reacción de desbencilación efectivamente ocurre. Sin embargo, también se presentan bajo las mismas condiciones de reacción se presenta la pérdida tanto del átomo de cloro como el átomo de bromo presente en dichas moléculas (Esquema 21).

Esquema 21. Producto obtenido después de la desbencilación/hidrogenación del compuesto 14 y 15.



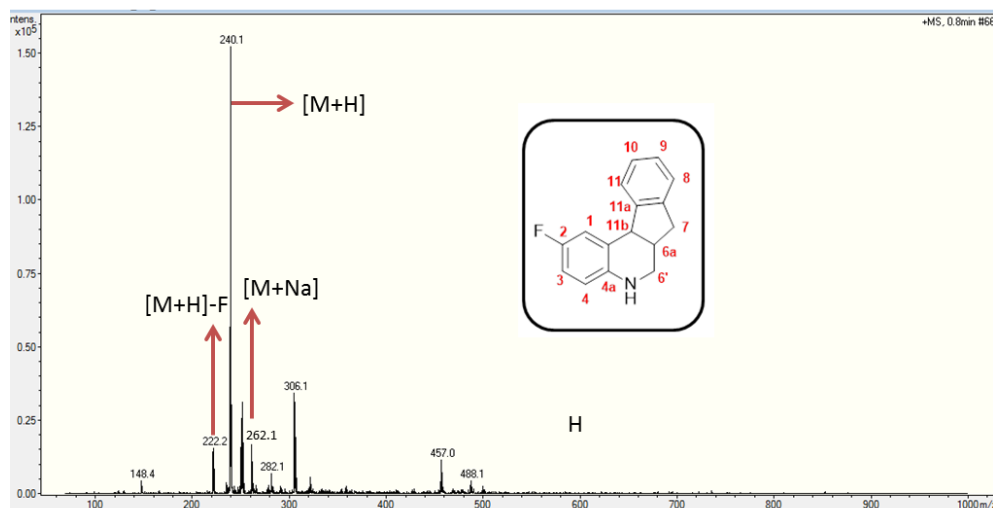
La hidrogenólisis de los Haluros aromáticos (Cl, Br, I) se dió fácilmente con paladio soportado sobre carbono (Pd/C) [73]. De acuerdo con la literatura esta reacción generalmente requiere la presencia de una base. En ausencia de un neutralizador de ácido, la deshalogenación es más lenta, no obstante puede ocurrir. Durante la reacción se empleó una mezcla de metanol/DCM (3:1) como disolvente, por tanto, se puede intuir que el metanol puede actuar como un ácido o base débil, lo cual podría explicar la eliminación de halógeno (Br, Cl) por hidrolisis catalítica.

Figura 15. Perfil cromatográfico del producto de desbencilación/hidrogenólisis N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5.



El tiempo de reacción también puede influir en la deshalogenación pues entre más tiempo transcurra la posibilidad de hidrolisis es mayor. La desfluoración por su parte es un proceso muy lento, por ende en el espectro de masas del compuesto **16** se muestra como se da una adecuada desbencilación catalítica, pero también se encuentra un pico con la masa molecular correspondiente al compuesto **16** sin el átomo de flúor [74],[75].

Figura 16. Perfil cromatográfico del producto de desbencilación catalítica de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina.



Como ejemplo para el análisis por espectrometría de masas, se seleccionó la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **16**. Se observa en el espectro de masas (*full scan*) dos señales con relación *m/z* de 240.1 y 262.1 uma que corresponden a la masa del aducto generado por el ion molecular más el protón $[M+H]^+$ y a la masa del aducto generado entre el iones moleculares y un catión de sodio $[M+Na]^+$, respectivamente (Figura 18). Por otro lado, se observa la señal correspondiente a la fragmentación del flúor en 222.2 uma que corresponde al aducto molecular $[M+H]^+$ (figura 18).

Finalmente la caracterización estructural de los derivados tetrahydroindeno[2,1-c]quinolina **12-16**, fue confirmada y verificada por medio de los análisis de espectroscopia de resonancia magnética nuclear, mediante el uso de experimentos monodimensionales, incluidos ¹H RMN y ¹³C RMN. Cada una de las señales fue asignada a cada uno de sus respectivos protones en la estructura de los compuestos tetrahydroquinolínicos **12-16**. En la tabla 13 y la tabla 14 se

encuentran registradas las propiedades espectrales para los compuestos **12-16**, con los respectivos corrimientos químicos y multiplicidades.

Con el objeto de adjudicar de forma acertada la totalidad de las señales encontradas en cada espectro de resonancia magnética nuclear con los protones acorde a la estructura molecular, se agruparon las señales en dos grupos, señales de protones aromáticos las cuales corresponden al campo bajo del espectro (7.50 ppm y 6.00 ppm) y las señales correspondientes a los protones alifáticos encontrados a campos altos del espectro (5.60 ppm y 0.5 ppm). Como ejemplo para el estudio estructural se seleccionó el compuesto 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **16**.

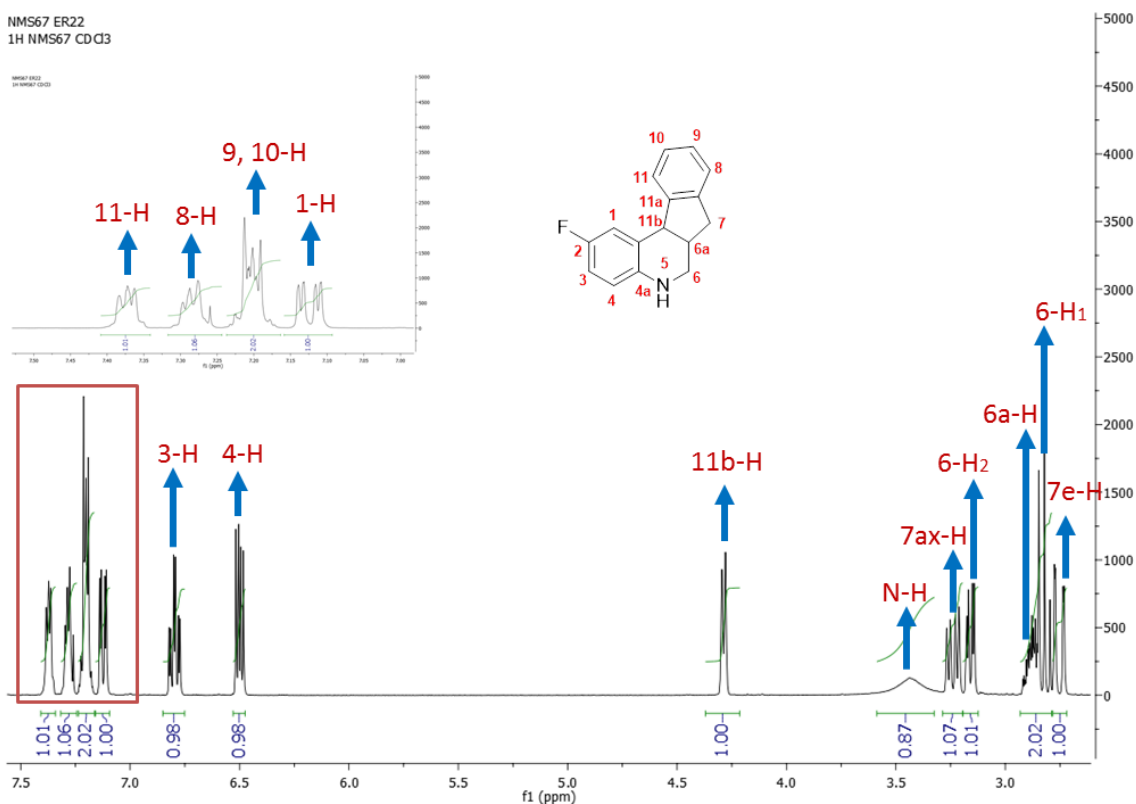
Finalmente las estructuras de las tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolina **12-16**, fueron corroboradas con el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT 135) y por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ^1H - ^1H COSY y correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC.

El análisis por resonancia magnética nuclear permitió adjudicar de forma acertada la totalidad de las señales. De manera general, las diferentes señales obtenidas en los espectros de ^1H RMN de los compuesto **12-16** fueron previamente asignados de acuerdo a sus desplazamientos químicos y divididos en dos grupos. Un primer grupo asociado a las señales registradas a campos bajos entre 7.5-6.3 ppm, las cuales se asignaron a los protones aromáticos en el anillo tetrahydroindenoquinolinico. Un segundo grupo de señales a campo alto entre 4.4-2.6 que fueron adjuntados a los protones metílicos, metilénicos y metínicos.

En el espectro de ^1H -RMN de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **16**. Se puede distinguir claramente las señales propias de los protones metilénicos 7e-H (dd, 2.75 ppm), 7ax-H (dd, 3.24 ppm) y 6-H₂ (m, 3.15 ppm), 6-H₁

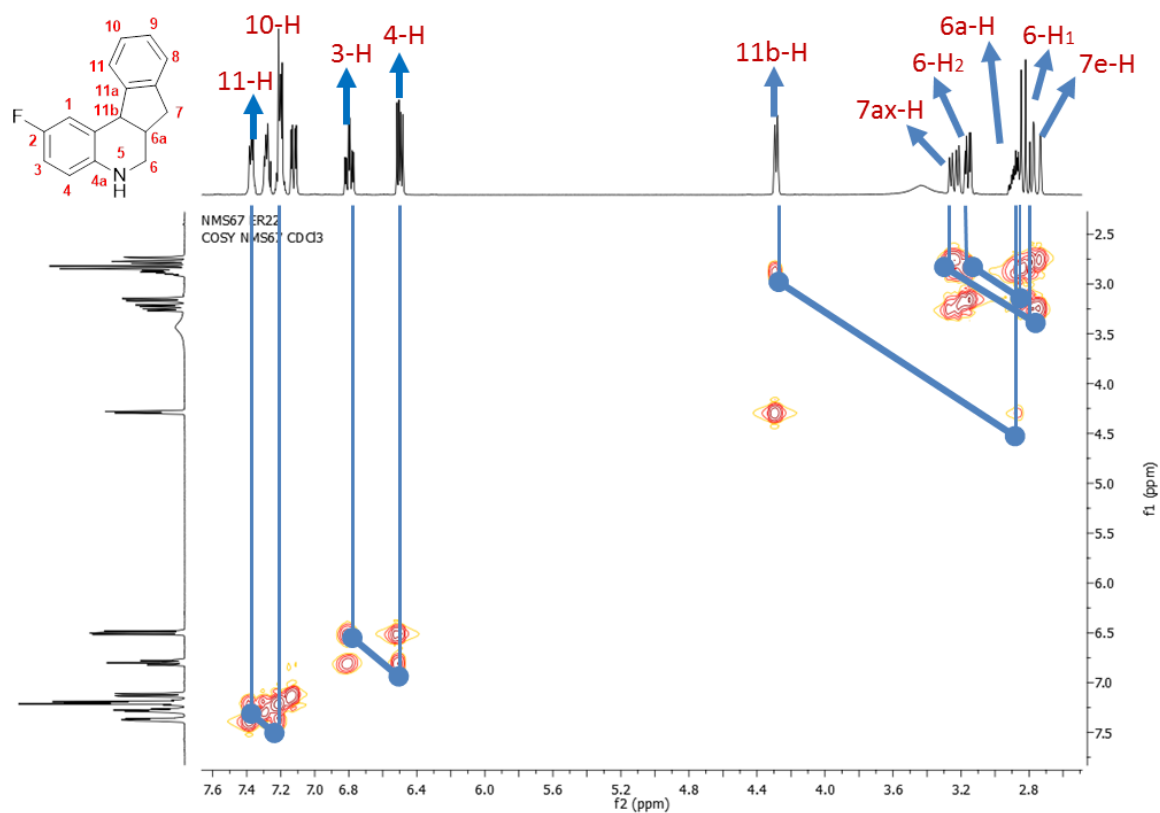
(m, 2.8 ppm) los protones metínicos 6a-H (m, 2.88 ppm), 11b-H (m, 4.29 ppm). Estas señales fueron asignadas con ayuda del experimento ^1H - ^1H COSY, gracias a las diferentes correlaciones entre los protones 7e-H y 7ax-H que resultan ser magnéticamente diferentes y correlacionan fuertemente entre ellos mismos y con el protón 6a-H, observadas en el espectro (Figura 19). Se demuestra una correlación entre los protones 6a-H, protón 6-H y el protón 11b-H. En el espectro se demuestra claramente que la reacción de desbecilación catalítica se lleva a cabo, garantizando que el sistema tetrahidro-7*H*-indenoquinolinico se conserva evidenciado por el singulete (s, 344 ppm) proveniente del protón amina secundaria. Por otra parte, en el mismo espectro se puede apreciar las respectivas señales de los protones aromáticos presentes en la molécula, los cuales fueron de nuevo inequívocamente asignados, con la ayuda de espectro ^1H - ^1H COSY. Los protones 1-H (m, entre 7.15 -7.09 ppm), 3-H (td, 6.80 ppm), 4-H (dd, 6.50 ppm), 8-H (m, entre 7.32-7.25), 9-H y 10-H (m, 7.24–7.17 ppm), 11-H (m, entre 7.40-7.33 ppm) del anillo tetrahidro-7*H*-indenoquinolinico.

Figura 17. Espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **16**.



En el espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **16**, se observa la correlación entre los protones 11b-H y el protón 6a-H de la unión de los fragmentos quinolina e indeno, a pesar de que dichas interacción se dan a tres (3) enlaces, estas se dan con una intensidad alta. El análisis del espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY permitió además determinar en estas regiones donde se encuentra el protón metínico 6a-H (multipletes), están solapadas con las señales correspondientes al protón metilénico 6-H₁. Es la correlación que se destaca en el espectro, las cuales ayudaron de igual forma a elucidar el multiplete asociado a ambos protones (Figura 20).

Figura 18. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **16**.



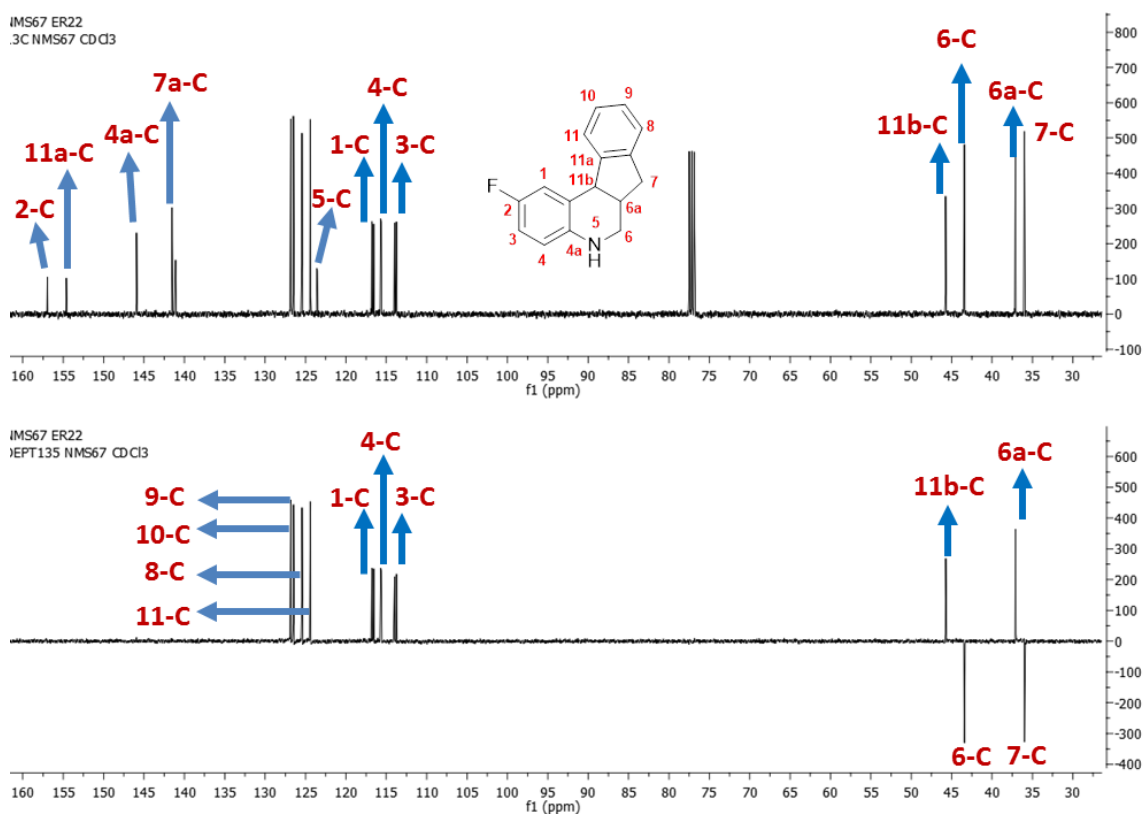
En la tabla 13, se encuentran los valores de los distintos desplazamientos químicos, multiplicidades y constantes de acoplamiento para cada uno de los protones presentes en las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina **12-16**.

Tabla 13. Registros espectrales ¹H-RMN de las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina 12-16.

Comp	Datos de ¹ H RMN (Desplazamientos químicos [ppm], multiplicidades J [Hz])															
	Núcleo 5,6,6a,11b-tetrahydroquinolona										Fragmento indeno					
	1-H	2-H	3-H	4-H	6-H ₁	6-H ₂	6a-H	11b-H	R ₁	R ₂	7e-H	7ax-H	8-H	9-H	10-H	11-H
<u>12</u>	7.22 d J=1.5	Etil	6.91 dd J=8.1, 1.6	6.53 d J=8.1	2.93 – 2.79 m	3.19 – 3.13 m	2.93 – 2.79 m	4.30 d J=6.2	1.28 t J=7.6 CH ₃ - 2.64 q J=7.6 -CH ₂ -	-	2.73 d J=15.8	3.24 dd J=15.7-6.5	7.28 – 7.24 m	7.19 – 7.14 m	7.19 – 7.14 m	7.37 dd J=4.6, 3.8
<u>13</u>	7.07 d J=2.8	OCH₃	6.62 d J=8.7	6.77 dd J=8.6, 2.9	3.01 – 2.86 m	3.24 – 3.19 m	3.01 – 2.86 m	4.37 d J=6.3	OCH₃ 3.91 s	-	2.82 dd J=15.8 1.9	3.31 dd J=15.7 6.7	7.28 – 7.21 m	7.34 dd J=5.4, 2.8	7.28 – 7.21 m	7.51 – 7.45 m
<u>14</u>	7.32 – 7.27 m	7.43 – 7.37 m	6.84 td J=7.4, 1.2	6.59 dd J=8.0, 1.1	2.96 – 2.81 m	3.21 – 3.15 m	2.96 – 2.81 m	4.35 d J=6.2	-	-	2.74 d J=15.6	3.27 dd J=15.8 6.3	7.13–7.04 m	7.23 – 7.15 m	7.23 – 7.15 m	7.43 – 7.37 m
<u>15</u>	7.08 – 7.01 m	7.40 – 7.33 m	6.80 td J=7.4, 1.2	6.57 dd J=8.0, 1.1	2.95 – 2.79 m	3.20 – 3.15 m	2.95 – 2.79 m	4.32 d J=6.0	-	-	2.71 d J=15.7	3.24 dd J=15.9, 6.3	7.27 – 7.23 m	7.19 – 7.12 m	7.19 – 7.12 m	7.40 – 7.33 m
<u>16</u>	7.15 – 7.09 m	F	6.80 td J=8.5, 2.9	6.50 dd J=8.8, 4.9	2.93 – 2.79 m	3.20 – 3.13 m	2.93 – 2.79 m	4.29 d J=6.2	-	-	2.75 dd J=15.9 1.9	3.24 dd J=15.8, 6.5	7.32 – 7.25 m	7.24 – 7.17 m	7.24 – 7.17 m	7.40 – 7.33 m

La asignación de los carbonos presentes en la estructura de las tetrahydroindeno[2,1-c]quinolina **12-16** desbenciladas, se llevó a cabo mediante los experimentos de ^{13}C RMN, DEPT 135, y además se usaron experimentos bidimensionales de correlación heteronuclear HSQC. En dichos espectros se pueden observar todas las señales asociadas a cada uno de los carbonos de la molécula, tales como los carbonos del anillo indeno, y los demás carbonos que componen el núcleo tetrahydroquinolínico. A modo de ejemplo en la figura 21, se puede apreciar el espectro ^{13}C RMN del compuesto **16** y su respectiva asignación a cada carbono en el espectro.

Figura 19. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **16.**



La asignación de los carbonos se realizó teniendo en cuenta las correlaciones entre protones y carbonos en el espectro bidimensional HSQC de los compuestos **12-16**. En todos los casos las señales de los carbonos fueron fácilmente asignados gracias a los espectros DEPT-135, en donde se logró diferenciar los carbonos secundarios (6-C y 7-C), carbonos terciarios y carbonos cuaternario. La asignación de los respectivos carbonos para cada uno de los compuestos tetrahidroindeno[2,1-c]quinolina **12-16**, se resumen en la tabla 14.

Tabla 14. Desplazamiento químico de carbonos en los espectros de ^{13}C -RMN de las tetrahidroindeno[2,1-c]quinolinas **12-16.**

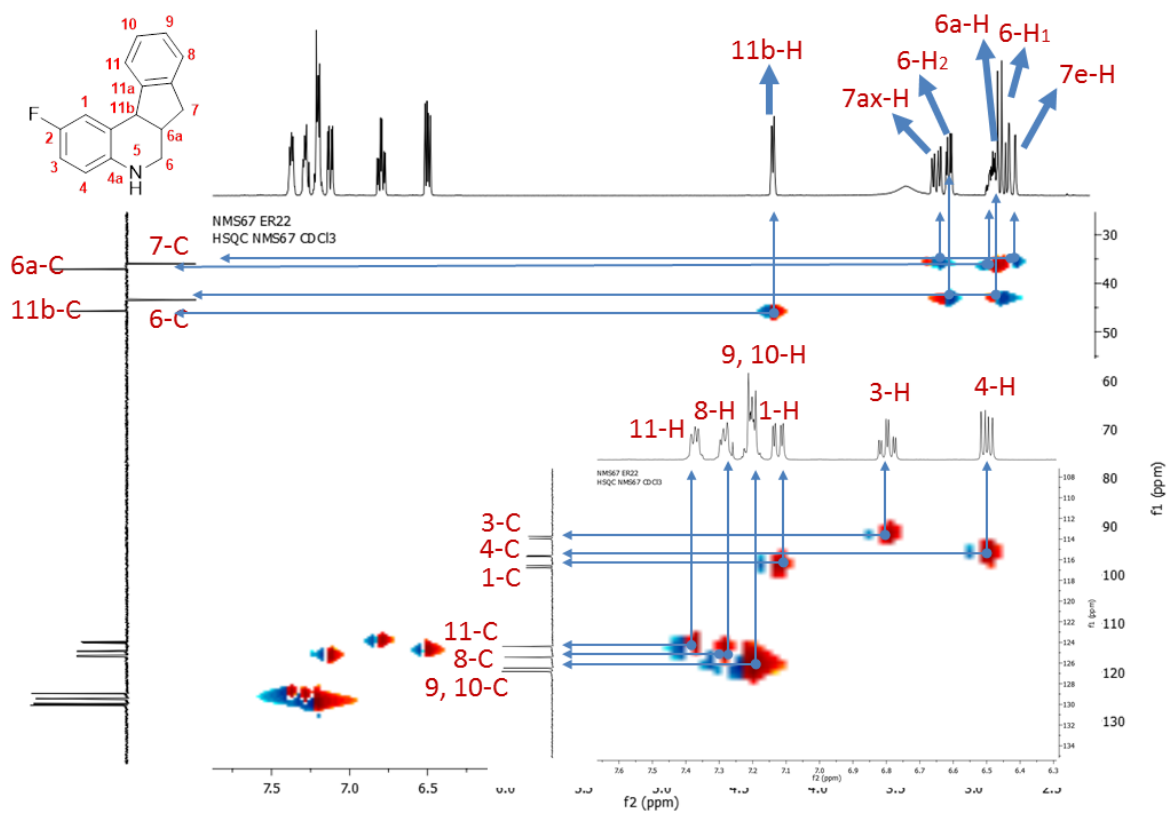
Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm])						
Comp.	12	13	14	15	16	
Núcleo 5,6,6a,11b-tetrahydroquinolona	1-C	125.33	116.20	127.15	127.19	116.68 d J=21.6
	2-C	133.67	152.18	117.66	117.73	155.78 d J=235.2
	3-C	130.10	113.20	130.86	130.90	113.86 d J=22.5
	4-C	115.15	116.01	115.05	115.00	115.65 d J=7.6
	4a-C	142.73	141.66	146.58	146.67	145.92
	6-C	43.53	43.77	43.15	43.22	43.43
	6a-C	37.57	37.66	37.15	37.21	37.10
	11b-C	45.78	45.97	45.67	45.72	45.74
	11c-C	122.40	123.74	122.27	122.34	123.54 d J=6.5
	R₁	CH₃- 16.30 -CH₂- 28.29	-OMe 55.98	Cl	Br	F

Tabla 14. (Continuación)

Desplazamiento químico de los carbonos (δ [ppm])						
Comp.	<u>12</u>	<u>13</u>	<u>14</u>	<u>15</u>	<u>16</u>	
	R ₂	-	-	-	-	-
Fragmento indeno	7-C	36.20	36.09	36.16	36.20	35.99
	7a-C	141.60	138.95	141.46	141.50	141.42
	8-C	126.66	126.66	126.60	126.63	125.43
	9-C	126.41	125.33	125.34	125.37	126.82
	10-C	126.58	126.38	126.41	126.44	126.50
	11-C	124.60	124.48	124.60	124.64	124.39
	11a-C	146.65	146.28	144.88	144.90	154.66

Por último los espectros bidimensionales de HSQC permitieron corroborar todas las asignaciones realizadas tanto para los carbonos como para los protones. Además permitieron asignar algunas señales de protones, ubicados dentro de diferentes multipletes. Por ejemplo, en la figura 22, se puede ver que la señal de los protones 6a-H 6'a-H que pertenecen a un multiplete en la región 2.94-2.79 ppm, donde fue fácilmente asignado gracias al HSQC. Por otro lado se puede apreciar claramente la señal proveniente de la correlación de los protones aromáticos con su respectivo carbono, estas señales son muy importante debido a que corrobora la presencia del compuesto tetrahydroquinolinico, el cual es parte fundamental de la síntesis y en este caso la exitosa desbencilación catalítica. (Figura 22).

Figura 20. Espectros HSQC de 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **16**.



6. CONCLUSIONES

- Fue posible la implementación de una metodología “*one-pot*” sencilla y eficiente para la generación de las *N*-benciltetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **1-10** a partir de *N*-bencilanilinas sustituidas, formaldehído e indeno a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica [4+2] catalizado por ácido ftálico, con rendimientos de reacción entre 58-94%.
- La comparación directa de los disolventes usados para la optimización de la reacción imino Diels-Alder catiónica [4+2] mostró la efectividad del acetonitrilo (CH₃CN) en esta transformación, sin embargo vale la pena resaltar el interesante resultado obtenido con disolventes polares próticos, lo cual, le da a la metodología una mayor conexión con la química sostenible.
- La metodología implementada mostró baja efectividad hacia la formación de *N*-benciltetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina cuando se utilizaron *N*-bencilanilinas *o*-sustituidas, observándose la generación de diversos subproductos.
- Se sintetizaron las respectivas tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **12-16** a partir de las *N*-bencil-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **2-7** precursoras, vía reacción de desbencilación catalítica mediada por paladio soportado sobre carbono (Pd/C, 10% mol), con buenos rendimientos y menores tiempos de reacción que los reportados en trabajos anteriores del laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] The International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.iarc.fr/>. accessed on 15/may/2014.
- [2] Bronson, J.; Black, A.; Dhar, M.; Ellsworth, B.; Robert Merritt, J. "Chapter Twenty-Seven: To Market, To Market—2013." In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; USA, 2014; 49,437–508.
- [3] Grimley, J. "Pharma Challenged." *Chem. Eng. News* 2006, 84 (49), 17–28.
- [4] Meléndez Gómez, C.; Kouznetsov, V. "Alcaloides Quinolínicos: Importancia Biológica Y Esfuerzos Sintéticos." In *Universitas Scientiarum*; 2005; 5–18.
- [5] Romão, S.; Cadena, S. M. S. C.; Amorim, J. C.; Méndez-Sánchez, S. C.; Echevarria, A.; Silva, E. F.; Rocha, M. E. M.; Noletto, G. R.; Carnieri, E. G. S.; Martinez, G. R.; Oliveira, M. B. M. "Metabolism of the Mesoionic Compound (MI-D) by Mouse Liver Microsome, Detection of Its Metabolite in Vivo, and Acute Toxicity in Mice". *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2009, 23 (6), 394–405.
- [6] Bendale, P.; Olepu, S.; Suryadevara, P. K.; Bulbule, V.; Rivas, K.; Nallan, L.; Smart, B.; Yokoyama, K.; Ankala, S.; Pendyala, P. R.; Floyd, D.; Lombardo, L. J.; Williams, D. K.; Buckner, F. S.; Chakrabarti, D.; Verlinde, C. L. M. J.; Van Voorhis, W. C.; Gelb, M. H. "Second Generation Tetrahydroquinoline-Based Protein Farnesyltransferase Inhibitors as Antimalarials". *J. Med. Chem.* 2007, 50 (19), 4585–4605.
- [7] Nishiyama, T.; Hashiguchi, Y.; Sakata, T.; Sakaguchi, T. "Antioxidant Activity of the Fused Heterocyclic Compounds, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, and Related Compounds: Effect of Ortho-Substituents." *Polym. Degrad. Stab.* 2003, 79 (2), 225–230.
- [8] Fujimoto, S. "Promising Antitumor Activity of a Novel Quinoline Derivative, TAS-103, against Fresh Clinical Specimens of Eight Types of Tumors

- Measured by Flow Cytometric DNA Analysis.” *Biol. Pharm. Bull.* **2007**, *30* (10), 1923–1929.
- [9] Calhoun, W.; Carlson, R. P.; Crossley, R.; Datko, L. J.; Dietrich, S.; Heatherington, K.; Marshall, L. A.; Meade, P. J.; Opalko, A.; Shepherd, R. G. “Synthesis and Antiinflammatory Activity of Certain 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines and Related Compounds”. *J. Med. Chem.* **1995**, *38* (9), 1473–1481.
- [10] Michael, J. P. “Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids”. *Nat. Prod. Rep.* 2008, *25* (1), 166–187.
- [11] Osorio, E. J.; Montoya, G. L.; Arango, G. J. “Productos naturales alcaloides con actividad antiprotozoaria”. *Vitae* 2006, *13* (1), 61–84.
- [12] Lam, K.-H.; Lee, K. K.-H.; Gambari, R.; Wong, R. S.-M.; Cheng, G. Y.-M.; Tong, S.-W.; Chan, K.-W.; Lau, F.-Y.; Lai, P. B.-S.; Wong, W.-Y.; Chan, A. S.-C.; Kok, S. H.-L.; Tang, J. C.-O.; Chui, C.-H. “Preparation of Galipea Officinalis Hancock Type Tetrahydroquinoline Alkaloid Analogues as Anti-Tumour Agents”. *Phytomedicine* 2013, *20* (2), 166–171.
- [13] Jacquemond-Collet, I.; Benoit-Vical, F.; Valentin, A.; Stanislas, E.; Mallié, M.; Fourasté, I. “Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and Other Tetrahydroquinolines from Galipea Officinalis”. *Planta Med.* 2002, *68* (1), 68–69.
- [14] Hulin, B.; Lopaze, M. G. “A Practical Synthesis of (R)- and (S)-3-Amino-3,4-Dihydro-1H-Quinolin-2-One.” *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, *15* (12), 1957–1958.
- [15] Santangelo, F.; Casagrande, C.; Miragoli, G.; Vecchiotti, V. “Synthesis and Positive Inotropic Effect of 1-Alkyl- and 1-Acyl-6,7-Dimethoxy-3-Dimethylamino-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines.” *Eur. J. Med. Chem.* 1994, *29* (11), 877–882.
- [16] Bahar, M. H.; Shringarpure, J. D.; Kulkarni, G. H.; Sabata, B. K. “Structure and Synthesis of Atalaphylline and Related Alkaloids.” *Phytochemistry* 1982, *21* (11), 2729–2731.

- [17] Su, D.-S.; Lim, J. J.; Tinney, E.; Wan, B.-L.; Young, M. B.; Anderson, K. D.; Rudd, D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; Lu, M.; Lai, M.-T.; Touch, S.; Moyer, G.; Distefano, D. J.; Flynn, J. A.; Liang, Y.; Sanchez, R.; Prasad, S.; Yan, Y.; Perlow-Poehnelt, R.; Torrent, M.; Miller, M.; Vacca, J. P.; Williams, T. M.; Anthony, N. J. "Substituted Tetrahydroquinolines as Potent Allosteric Inhibitors of Reverse Transcriptase and Its Key Mutants". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, *19* (17), 5119–5123.
- [18] Jarvest, R. L.; Berge, J. M.; Berry, V.; Boyd, H. F.; Brown, M. J.; Elder, J. S.; Forrest, A. K.; Fosberry, A. P.; Gentry, D. R.; Hibbs, M. J.; Jaworski, D. D.; O'Hanlon, P. J.; Pope, A. J.; Rittenhouse, S.; Sheppard, R. J.; Slater-Radosti, C.; Worby, A. "Nanomolar Inhibitors of Staphylococcus a Ureus Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens." *J. Med. Chem.* 2002, *45* (10), 1959–1962.
- [19] Musiol, R.; Serda, M.; Hensel-Bielowka, S.; Polanski, J. "Quinoline-Based Antifungals". *Curr. Med. Chem.* 2010, *17* (18), 1960–1973.
- [20] Nallan, L.; Bauer, K. D.; Bendale, P.; Rivas, K.; Yokoyama, K.; Hornéy, C. P.; Pendyala, P. R.; Floyd, D.; Lombardo, L. J.; Williams, D. K.; Hamilton, A.; Sebti, S.; Windsor, W. T.; Weber, P. C.; Buckner, F. S.; Chakrabarti, D.; Gelb, M. H.; Van Voorhis, W. C. "Protein Farnesyltransferase Inhibitors Exhibit Potent Antimalarial Activity". *J. Med. Chem.* 2005, *48* (11), 3704–3713.
- [21] Odds, F. C.; Brown, A. J. P.; Gow, N. A. R. "Antifungal Agents: Mechanisms of Action." *Trends Microbiol.* 2003, *11* (6), 272–279.
- [22] Sucher, A. J.; Chahine, E. B.; Balcer, H. E. "Echinocandins: The Newest Class of Antifungals". *Ann. Pharmacother.* 2009, *43* (10), 1647–1657.
- [23] Vargas M, L. Y.; Castelli, M. V; Kouznetsov, V. V; Urbina G, J. M.; López, S. N.; Sortino, M.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Zacchino, S. "In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers." *Bioorg. Med. Chem.* 2003, *11* (7), 1531–1550.

- [24] Urbina, J. M.; Cortés, J. C.; Palma, A.; López, S. N.; Zacchino, S. A.; Enriz, R. D.; Ribas, J. C.; Kouznetsov, V. V. "Inhibitors of the Fungal Cell Wall. Synthesis of 4-Aryl-4-N-Arylamine-1-Butenes and Related Compounds with Inhibitory Activities on beta(1-3) Glucan and Chitin Synthases". *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8 (4), 691–698.
- [25] Hiessböck, R.; Wolf, C.; Richter, E.; Hitzler, M.; Chiba, P.; Kratzel, M.; Ecker, G. "Synthesis and in Vitro Multidrug Resistance Modulating Activity of a Series of Dihydrobenzopyrans and Tetrahydroquinolines". *J. Med. Chem.* 1999, 42 (11), 1921–1926.
- [26] Gottesman, M. M.; Pastan, I. "Biochemistry of Multidrug Resistance Mediated by the Multidrug Transporter". *Annu. Rev. Biochem.* 1993, 62, 385–427.
- [27] Ford, J. M.; Yang, J. M.; Hait, W. N. "P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance: Experimental and Clinical Strategies for Its Reversal". *Cancer Treat. Res.* 1996, 87, 3–38.
- [28] Kluza, J.; Lansiaux, A.; Wattez, N.; Mahieu, C.; Osheroff, N.; Bailly, C. "Apoptotic Response of HL-60 Human Leukemia Cells to the Antitumor Drug TAS-103." *Cancer Res.* 2000, 60 (15), 4077–4084.
- [29] Utsugi, T.; Aoyagi, K.; Asao, T.; Okazaki, S.; Aoyagi, Y.; Sano, M.; Wierzba, K.; Yamada, Y. "Antitumor Activity of a Novel Quinoline Derivative, TAS-103, with Inhibitory Effects on Topoisomerases I and II". *Jpn. J. Cancer Res.* 1997, 88 (10), 992–1002.
- [30] Champoux, J. J. "DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism." *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70 (1), 369–413.
- [31] Rothenberg, M. L. "Topoisomerase I Inhibitors: Review and Update". *Ann. Oncol.* 1997, 8 (9), 837–855.
- [32] Maxwell, A. "DNA Gyrase as a Drug Target". *Trends Microbiol.* 1997, 5 (3), 102–109.
- [33] Osheroff, N. "Effect of Antineoplastic Agents on the DNA Cleavage/religation Reaction of Eukaryotic Topoisomerase II: Inhibition of DNA Religation by Etoposide". *Biochemistry* 1989, 28 (15), 6157–6160.

- [34] Ross, W.; Rowe, T.; Glisson, B.; Yalowich, J.; Liu, L. "Role of Topoisomerase II in Mediating Epipodophyllotoxin-Induced DNA Cleavage". *Cancer Res.* 1984, *44* (12 Pt 1), 5857–5860.
- [35] Dwarakanath, B. S.; Khaitan, D.; Mathur, R. "Inhibitors of Topoisomerases as Anticancer Drugs: Problems and Prospects". *Indian J. Exp. Biol.* 2004, *42* (7), 649–659.
- [36] Chen, A.; Liu, L. F. "DNA Topoisomerases: Essential Enzymes and Lethal Targets." *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1994, *43*, 191–218.
- [37] Andoh, T.; Ishida, R. "Catalytic Inhibitors of DNA Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* 1998, *1400* (1-3), 155–171.
- [38] Hsiang, Y. H.; Hertzberg, R.; Hecht, S.; Liu, L. F. "Camptothecin Induces Protein-Linked DNA Breaks via Mammalian DNA Topoisomerase I". *J. Biol. Chem.* 1985, *260* (27), 14873–14878.
- [39] Hande, K. R. "Clinical Applications of Anticancer Drugs Targeted to Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* 1998, *1400* (1-3), 173–184.
- [40] Fortune, J. M.; Velea, L.; Graves, D. E.; Utsugi, T.; Yamada, Y.; Osheroff, N. "DNA Topoisomerases as Targets for the Anticancer Drug TAS-103: DNA Interactions and Topoisomerase Catalytic Inhibition" †. *Biochemistry* 1999, *38* (47), 15580–15586.
- [41] Sunami, T.; Nishio, K.; Kanzawa, F.; Fukuoka, K.; Kudoh, S.; Yoshikawa, J.; Saijo, N. "Combination Effects of TAS-103, a Novel Dual Topoisomerase I and II Inhibitor, with Other Anticancer Agents on Human Small Cell Lung Cancer Cells". *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999, *43* (5), 394–401.
- [42] Anzini, M.; CPALLI, A.; Vomero, S. "Synthesis of 6-(4-Methyl-1-Piperazinyl)-7H-Indeno -Quinoline Derivatives as Potential 5-HT Receptor Ligands." *J. Heterocycl. Chem.* 1991, *28* (7), 1809–1812.
- [43] Afsah, E.; Etman, H.; Hamama, W.; Sayed-Ahmed, A. "A Study on the Reaction of 1, 3-Indandione with Schiff Bases: Synthesis of New 1, 3-

- Indandiones with Expected Psychopharmacological and Anticoagulant.” *Boll. Chim. Farm.* 1998, 137, 244–248.
- [44] Sykes, P. A. “A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry.” In *Wiley & Sons*; New York, 1985;340–357.
- [45] Diels, O.; Alder, K. “Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe.” *Justus Liebig’s Ann. der Chemie* 1928, 460 (1), 98–122.
- [46] Woodward, R. B.; Hoffmann, R. “The Conservation of Orbital Symmetry.” *Angew. Chemie Int. Ed. English* 1969, 8 (11), 781–853.
- [47] Fukui, K. “The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture).” *Angew. Chemie Int. Ed. English* 1982, 21 (11), 801–809.
- [48] Fringuelli, F.; Taticchi, A. “*The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods*”; John Wiley & Sons, 2002.
- [49] Boger, D. L.; Weinreb, S. M. “*Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*”; Academic Press, 1987.
- [50] Boger, D. L. “Diels-Alder Reactions of Azadienes: Scope and Applications.” *Bull. des Sociétés Chim. Belges* 2010, 99 (9), 599–615.
- [51] Povarov, L. S. “A β -Unsaturated Ethers and Their Analogues in Reactions of Diene Synthesis.” *Russ. Chem. Rev.* 1967, 36 (9), 656–670.
- [52] Stevenson, P. J. “Unprecedented Regio and Stereocontrol in Povarov Reaction of Benzylidene-(3-Nitrophenyl)amine.” *Arkivoc* 2003, 2003 (7), 139.
- [53] Glushkov, V. A.; Tolstikov, A. G. “Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinones by the Povarov Reaction. New Potentials of the Classical Reaction.” *Russ. Chem. Rev.* 2008, 77 (2), 137–159.
- [54] Kouznetsov, V. V. Recent Synthetic Developments in a Powerful Imino Diels–Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of N-Polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron* 2009, 65 (14), 2721–2750.
- [55] Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. “Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines”. *Chem. Rev.* 2011, 111 (11), 7157–7259.

- [56] Sridharan, V.; Menéndez, J. C. "Cerium(IV) Ammonium Nitrate as a Catalyst in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* 2010, 110 (6), 3805–3849.
- [57] Cheng, Y. S.; Ho, E.; Mariano, P. S.; Ammon, H. L. "Mechanistic Aspects of the Boron Trifluoride Catalyzed, Intermolecular Diels-Alder Cycloaddition of an Unactivated 2-Aza 1,3-Diene with Electron-Donating-Substituted Dienophiles." *J. Org. Chem.* 1985, 50 (26), 5678–5686.
- [58] Kouznetsov, V. V.; Bello Forero, J. S.; Amado Torres, D. F. "A Simple Entry to Novel Spiro Dihydroquinoline-Oxindoles Using Povarov Reaction between 3-N-Aryliminoisatins and Isoeugenol." *Tetrahedron Lett.* 2008, 49 (41), 5855–5857.
- [59] Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini, V. "Synthesis and Cycloaddition Reactions of Ethyl Glyoxylate Imines. Synthesis of Substituted Furo-[3,2- c]quinolines and 7 H -indeno[2,1- c]quinolines." *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25 (6), 1831–1835.
- [60] Borrione, E.; Prato, M.; Scorrano, G.; Stivanello, M.; Lucchini, V.; Valle, G. "Diastereofacial Selectivity in the Cycloaddition of Chiral Glyoxylate Imines to Cyclopentadiene and Indene: Synthesis of Optically Active Tetrahydroquinolines." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 1 (12), 2245–2250.
- [61] Astudillo, L. S.; Gutierrez C., M.; Gaete, H.; Kouznetsov, V. V.; Melendez, C. M.; Palenzuela, J. A.; Vallejos G., G. "Solvent-Free Microwave-Assisted Synthesis of New 2-Aryl-Tetrahydroquinolines Using Three-Component Povarov Reaction". *ChemInform 04.* 2009, 40 (35).
- [62] Rogers, J.; Ernat, J.; Yung, H.; Mohan, R. "Environmentally Friendly Organic Synthesis Using Bismuth Compounds. Bismuth(III) Bromide Catalyzed Synthesis of Substituted Tetrahydroquinoline Derivatives." *Catal. Commun.* 2009, 10 (5), 625–626.
- [63] Liu, H.-M.; Liu, F.-W.; Zou, D.-P.; Dai, G.-F. "Asymmetric Synthesis of Novel Tetrahydroquinoline Derivatives with a Sugar Building Block and Their Bioactivities". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15 (7), 1821–1824.

- [64] Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. Recent Developments in Imino Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron* 2001, 57 (29), 6099–6138.
- [65] Pearson, W. H.; Fang, W.-K. Reactions of Azides with Electrophiles: New Methods for the Generation of Cationic 2-Azabutadienes. Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and 1,2-Dihydroquinolines via a Hetero Diels-Alder Reaction. *Isr. J. Chem.* 1997, 37 (1), 39–46.
- [66] Lucchini, V.; Prato, M.; Quintily, U.; Scorrano, G. The Reaction of Anils with Conjugated Dienes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 48–50.
- [67] Chen, R.; Qian, C. One-Pot Synthesis of Tetrahydroquinolines Catalyzed by Dy(OTf)₃ in Aqueous Solution. *Synth. Commun.* 2002, 32 (16), 2543–2548.
- [68] Posson, H.; Hurvois, J.-P.; Moinet, C. Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[c]Quinoline Derivatives. *Synlett* 2000 (2), 209–212.
- [69] Romero, A.; Kouznetsov, V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-Methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett* 2010 (06), 970–972.
- [70] Romero, A.; Marin, F. Síntesis Y Caracterización de Nuevos Híbridos Tetrahydroquinolina/Isoxazol Polisustituidos Vía Reacción Imino Diels-Alder Catiónica Y Cicloadición 1,3- Dipolar (Tesis de Pregrado), Universidad Industrial de Santander, 2013.
- [71] Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 (internet) <http://globocan.iarc.fr>.
- [72] Bahsas, A.; Amaro-Luis, J.; Vazquez, Y.; Gupta, M.; Sortino, M.; Zacchino, S.; Kouznetsov, V.; Puentes, C.; Bohorquez, A. A Straightforward Synthetic Approach to Antitumoral Pyridinyl Substituted 7H-Indeno[2,1-c]Quinoline Derivatives Via Three-Component Imino Diels- Alder Reaction. *Lett. Org. Chem.* 2006, 3 (4), 300–304.

- [73] Sone, T.; Umetsu, Y.; Sato, K. Acid-Catalyzed Reactions of Thiophene Nuclei. VII. Synthesis of 3,4'-Diaryl- and 4,4'-Diaryl-2,2'-Bithienyls from 2,5-Dichlorothiophene. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, *64* (3), 864–868.
- [74] King, A. O.; Shinkai, I. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. Palladium on Carbon.*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2001.
- [75] Zheng, Y.; Wu, G.; Zhu, X.; Li, Y. Novel Method for Selective Debenzylation Under Maintenance of Fluoro Atom Substituted on B-Amino Acids. *Chem. Res. chinese Univ.* 2011, *27* (2), 224–227.

BIBLIOGRAFÍA

AFSAH, E.; ETMAN, H.; HAMAMA, W.; SAYED-AHMED, A. "A Study on the Reaction of 1, 3-Indandione with Schiff Bases: Synthesis of New 1, 3-Indandiones with Expected Psychopharmacological and Anticoagulant." *Boll. Chim. Farm.* 1998, 137, 244–248.

ANDOH, T.; ISHIDA, R. "Catalytic Inhibitors of DNA Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* 1998, 1400 (1-3), 155–171.

ANZINI, M.; CPALLI, A.; VOMERO, S. "Synthesis of 6-(4-Methyl-1-Piperazinyl)-7H-Indeno -Quinoline Derivatives as Potential 5-HT Receptor Ligands." *J. Heterocycl. Chem.* 1991, 28 (7), 1809–1812.

ASTUDILLO, L. S.; GUTIERREZ C., M.; GAETE, H.; KOUZNETSOV, V. V.; MELENDEZ, C. M.; PALENZUELA, J. A.; VALLEJOS G., G. "Solvent-Free Microwave-Assisted Synthesis of New 2-Aryl-Tetrahydroquinolines Using Three-Component Povarov Reaction". *ChemInform 04.* 2009, 40 (35).

BAHAR, M. H.; SHRINGARPURE, J. D.; KULKARNI, G. H.; SABATA, B. K. "Structure and Synthesis of Atalaphylline and Related Alkaloids." *Phytochemistry* 1982, 21 (11), 2729–2731.

BAHSAS, A.; AMARO-LUIS, J.; VAZQUEZ, Y.; GUPTA, M.; SORTINO, M.; ZACCHINO, S.; KOUZNETSOV, V.; PUENTES, C.; BOHORQUEZ, A. A Straightforward Synthetic Approach to Antitumoral Pyridinyl Substituted 7H-Indeno[2,1-c]Quinoline Derivatives Via Three-Component Imino Diels- Alder Reaction. *Lett. Org. Chem.* 2006, 3 (4), 300–304.

BENDALE, P.; OLEPU, S.; SURYADEVARA, P. K.; BULBULE, V.; RIVAS, K.; NALLAN, L.; SMART, B.; YOKOYAMA, K.; ANKALA, S.; PENDYALA, P. R.; FLOYD, D.; LOMBARDO, L. J.; WILLIAMS, D. K.; BUCKNER, F. S.; CHAKRABARTI, D.; VERLINDE, C. L. M. J.; VAN VOORHIS, W. C.; GELB, M. H. "Second Generation Tetrahydroquinoline-Based Protein Farnesyltransferase Inhibitors as Antimalarials". *J. Med. Chem.* 2007, 50 (19), 4585–4605.

BOGER, D. L. "Diels-Alder Reactions of Azadienes: Scope and Applications." *Bull. des Sociétés Chim. Belges* 2010, 99 (9), 599–615.

BOGER, D. L.; WEINREB, S. M. "*Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*"; Academic Press, 1987.

BORRIONE, E.; PRATO, M.; SCORRANO, G.; STIVANELLO, M.; LUCCHINI, V. "Synthesis and Cycloaddition Reactions of Ethyl Glyoxylate Imines. Synthesis of Substituted Furo-[3,2- c]quinolines and 7 H -indeno[2,1- c]quinolines." *J. Heterocycl. Chem.* 1988, 25 (6), 1831–1835.

BORRIONE, E.; PRATO, M.; SCORRANO, G.; STIVANELLO, M.; LUCCHINI, V.; VALLE, G. "Diastereofacial Selectivity in the Cycloaddition of Chiral Glyoxylate Imines to Cyclopentadiene and Indene: Synthesis of Optically Active Tetrahydroquinolines." *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1989, 1 (12), 2245–2250.

BRONSON, J.; BLACK, A.; DHAR, M.; ELLSWORTH, B.; ROBERT MERRITT, J. "Chapter Twenty-Seven: To Market, To Market—2013." In *Annual Reports in Medicinal Chemistry*; USA, 2014; 49,437–508.

BUONORA, P.; OLSEN, J.-C.; OH, T. Recent Developments in Imino Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron* 2001, 57 (29), 6099–6138.

CALHOUN, W.; CARLSON, R. P.; CROSSLEY, R.; DATKO, L. J.; DIETRICH, S.; Heatherington, K.; Marshall, L. A.; Meade, P. J.; Opalko, A.; Shepherd, R. G. "Synthesis and Antiinflammatory Activity of Certain 5,6,7,8-Tetrahydroquinolines and Related Compounds". *J. Med. Chem.* 1995, 38 (9), 1473–1481.

CHAMPOUX, J. J. "DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism." *Annu. Rev. Biochem.* 2001, 70 (1), 369–413.

CHEN, A.; LIU, L. F. "DNA Topoisomerases: Essential Enzymes and Lethal Targets." *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1994, 43, 191–218.

CHEN, R.; QIAN, C. One-Pot Synthesis of Tetrahydroquinolines Catalyzed by Dy(OTf)₃ in Aqueous Solution. *Synth. Commun.* 2002, 32 (16), 2543–2548.

CHENG, Y. S.; HO, E.; MARIANO, P. S.; AMMON, H. L. "Mechanistic Aspects of the Boron Trifluoride Catalyzed, Intermolecular Diels-Alder Cycloaddition of an Unactivated 2-Aza 1,3-Diene with Electron-Donating-Substituted Dienophiles." *J. Org. Chem.* 1985, 50 (26), 5678–5686.

DIELS, O.; ALDER, K. "Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe." *Justus Liebig's Ann. der Chemie* 1928, 460 (1), 98–122.

FERLAY J, SOERJOMATARAM I, ERVIK M, DIKSHIT R, ESER S, MATHERS C, REBELO M, PARKIN DM, FORMAN D, BRAY, F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 (internet) <http://globocan.iarc.fr>.

FORD, J. M.; YANG, J. M.; HAIT, W. N. "P-Glycoprotein-Mediated Multidrug Resistance: Experimental and Clinical Strategies for Its Reversal". *Cancer Treat. Res.* 1996, 87, 3–38.

FORTUNE, J. M.; VELEA, L.; GRAVES, D. E.; UTSUGI, T.; YAMADA, Y.; OSHEROFF, N. "DNA Topoisomerases as Targets for the Anticancer Drug TAS-103: DNA Interactions and Topoisomerase Catalytic Inhibition" †. *Biochemistry* 1999, 38 (47), 15580–15586.

FRINGUELLI, F.; TATICCHI, A. *"The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods"*; John Wiley & Sons, 2002.

FUJIMOTO, S. "PROMISING ANTITUMOR ACTIVITY OF A NOVEL QUINOLINE DERIVATIVE, TAS-103, against Fresh Clinical Specimens of Eight Types of Tumors Measured by Flow Cytometric DNA Analysis." *Biol. Pharm. Bull.* 2007, 30 (10), 1923–1929.

FUKUI, K. "The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture)." *Angew. Chemie Int. Ed. English* 1982, 21 (11), 801–809.

GLUSHKOV, V. A.; TOLSTIKOV, A. G. "Synthesis of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinones by the Povarov Reaction. New Potentials of the Classical Reaction." *Russ. Chem. Rev.* 2008, 77 (2), 137–159.

GOTTESMAN, M. M.; PASTAN, I. "Biochemistry of Multidrug Resistance Mediated by the Multidrug Transporter". *Annu. Rev. Biochem.* 1993, 62, 385–427.

GRIMLEY, J. "Pharma Challenged." *Chem. Eng. News* 2006, 84 (49), 17–28.

HANDE, K. R. "Clinical Applications of Anticancer Drugs Targeted to Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* 1998, 1400 (1-3), 173–184.

HIESSBÖCK, R.; WOLF, C.; RICHTER, E.; HITZLER, M.; CHIBA, P.; KRATZEL, M.; ECKER, G. "Synthesis and in Vitro Multidrug Resistance Modulating Activity of a Series of Dihydrobenzopyrans and Tetrahydroquinolines". *J. Med. Chem.* 1999, 42 (11), 1921–1926.

HSIANG, Y. H.; HERTZBERG, R.; HECHT, S.; LIU, L. F. "Camptothecin Induces Protein-Linked DNA Breaks via Mammalian DNA Topoisomerase I". *J. Biol. Chem.* 1985, 260 (27), 14873–14878.

HULIN, B.; LOPAZE, M. G. "A Practical Synthesis of (R)- and (S)-3-Amino-3,4-Dihydro-1H-Quinolin-2-One." *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15 (12), 1957–1958.

JACQUEMOND-COLLET, I.; BENOIT-VICAL, F.; VALENTIN, A.; STANISLAS, E.; MALLIÉ, M.; FOURASTÉ, I. "Antiplasmodial and Cytotoxic Activity of Galipinine and Other Tetrahydroquinolines from *Galipea Officinalis*". *Planta Med.* 2002, 68 (1), 68–69.

JARVEST, R. L.; BERGE, J. M.; BERRY, V.; BOYD, H. F.; BROWN, M. J.; ELDER, J. S.; FORREST, A. K.; FOSBERRY, A. P.; GENTRY, D. R.; HIBBS, M. J.; JAWORSKI, D. D.; O'HANLON, P. J.; POPE, A. J.; RITTENHOUSE, S.; SHEPPARD, R. J.; SLATER-RADOSTI, C.; WORBY, A. "Nanomolar Inhibitors of *Staphylococcus aureus* Methionyl tRNA Synthetase with Potent Antibacterial Activity against Gram-Positive Pathogens." *J. Med. Chem.* 2002, 45 (10), 1959–1962.

KING, A. O.; SHINKAI, I. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis. Palladium on Carbon.*; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2001.

KLUZA, J.; LANSIAUX, A.; WATTEZ, N.; MAHIEU, C.; OSHEROFF, N.; BAILLY, C. "Apoptotic Response of HL-60 Human Leukemia Cells to the Antitumor Drug TAS-103." *Cancer Res.* 2000, 60 (15), 4077–4084.

KOUZNETSOV, V. V. Recent Synthetic Developments in a Powerful Imino Diels–Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of N-Polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron* 2009, 65 (14), 2721–2750.

KOUZNETSOV, V. V.; BELLO FORERO, J. S.; AMADO TORRES, D. F. "A Simple Entry to Novel Spiro Dihydroquinoline-Oxindoles Using Povarov Reaction between 3-N-Aryliminoisatins and Isoeugenol." *Tetrahedron Lett.* 2008, 49 (41), 5855–5857.

LAM, K.-H.; LEE, K. K.-H.; GAMBARI, R.; WONG, R. S.-M.; CHENG, G. Y.-M.; TONG, S.-W.; CHAN, K.-W.; LAU, F.-Y.; LAI, P. B.-S.; WONG, W.-Y.; CHAN, A. S.-C.; KOK, S. H.-L.; TANG, J. C.-O.; CHUI, C.-H. "Preparation of Galipea Officinalis Hancock Type Tetrahydroquinoline Alkaloid Analogues as Anti-Tumour Agents". *Phytomedicine* 2013, 20 (2), 166–171.

LIU, H.-M.; LIU, F.-W.; ZOU, D.-P.; DAI, G.-F. "Asymmetric Synthesis of Novel Tetrahydroquinoline Derivatives with a Sugar Building Block and Their Bioactivities". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2005, 15 (7), 1821–1824.

LUCCHINI, V.; PRATO, M.; QUINTILY, U.; SCORRANO, G. The Reaction of Anils with Conjugated Dienes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 48–50.

MAXWELL, A. "DNA Gyrase as a Drug Target". *Trends Microbiol.* 1997, 5 (3), 102–109.

MELÉNDEZ GÓMEZ, C.; KOUZNETSOV, V. "Alcaloides Quinolínicos: Importancia Biológica Y Esfuerzos Sintéticos." In *Universitas Scientiarum*; 2005; 5–18.

MICHAEL, J. P. "Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids". *Nat. Prod. Rep.* 2008, 25 (1), 166–187.

MUSIOL, R.; SERDA, M.; HENSEL-BIELOWKA, S.; POLANSKI, J. "Quinoline-Based Antifungals". *Curr. Med. Chem.* 2010, 17 (18), 1960–1973.

NALLAN, L.; BAUER, K. D.; BENDALE, P.; RIVAS, K.; YOKOYAMA, K.; HORNÉY, C. P.; PENDYALA, P. R.; FLOYD, D.; LOMBARDO, L. J.; WILLIAMS, D. K.; HAMILTON, A.; SEBTI, S.; WINDSOR, W. T.; WEBER, P. C.; BUCKNER, F. S.; CHAKRABARTI, D.; GELB, M. H.; VAN VOORHIS, W. C. "Protein Farnesyltransferase Inhibitors Exhibit Potent Antimalarial Activity". *J. Med. Chem.* 2005, 48 (11), 3704–3713.

NISHIYAMA, T.; HASHIGUCHI, Y.; SAKATA, T.; SAKAGUCHI, T. "Antioxidant Activity of the Fused Heterocyclic Compounds, 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines, and Related Compounds: Effect of Ortho-Substituents." *Polym. Degrad. Stab.* 2003, 79 (2), 225–230.

ODDS, F. C.; BROWN, A. J. P.; GOW, N. A. R. "Antifungal Agents: Mechanisms of Action." *Trends Microbiol.* 2003, 11 (6), 272–279.

OSHEROFF, N. "Effect of Antineoplastic Agents on the DNA Cleavage/religation Reaction of Eukaryotic Topoisomerase II: Inhibition of DNA Religation by Etoposide". *Biochemistry* 1989, 28 (15), 6157–6160.

OSORIO, E. J.; MONTOYA, G. L.; ARANGO, G. J. "Productos naturales alcaloides con actividad antiprotozoaria". *Vitae* 2006, 13 (1), 61–84.

PEARSON, W. H.; FANG, W.-K. Reactions of Azides with Electrophiles: New Methods for the Generation of Cationic 2-Azabutadienes. Synthesis of 1,2, 3,4-Tetrahydroquinolines and 1,2-Dihydroquinolines via a Hetero Diels-Alder Reaction. *Isr. J. Chem.* 1997, 37 (1), 39–46.

POSSON, H.; HURVOIS, J.-P.; Moinet, C. Imino Diels-Alder Reaction: Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[c]Quinoline Derivatives. *Synlett* 2000 (2), 209–212.

POVAROV, L. S. “ $\alpha\beta$ -Unsaturated Ethers and Their Analogues in Reactions of Diene Synthesis.” *Russ. Chem. Rev.* 1967, 36 (9), 656–670.

ROGERS, J.; ERNAT, J.; YUNG, H.; MOHAN, R. “Environmentally Friendly Organic Synthesis Using Bismuth Compounds. Bismuth(III) Bromide Catalyzed Synthesis of Substituted Tetrahydroquinoline Derivatives.” *Catal. Commun.* 2009, 10 (5), 625–626.

ROMÃO, S.; CADENA, S. M. S. C.; AMORIM, J. C.; MÉNDEZ-SÁNCHEZ, S. C.; ECHEVARRIA, A.; SILVA, E. F.; ROCHA, M. E. M.; NOLETO, G. R.; CARNIERI, E. G. S.; MARTINEZ, G. R.; OLIVEIRA, M. B. M. “Metabolism of the Mesoionic Compound (MI-D) by Mouse Liver Microsome, Detection of Its Metabolite in Vivo, and Acute Toxicity in Mice”. *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2009, 23 (6), 394–405.

ROMERO, A.; KOUZNETSOV, V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-Methyltetrahydroquinolines from N-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett* 2010 (06), 970–972.

ROMERO, A.; MARIN, F. Síntesis Y Caracterización de Nuevos Híbridos Tetrahydroquinolina/Isoxazol Polisustituidos Vía Reacción Imino Diels-Alder Catiónica Y Cicloadición 1,3- Dipolar (Tesis de Pregrado), Universidad Industrial de Santander, 2013.

ROSS, W.; ROWE, T.; GLISSON, B.; YALOWICH, J.; LIU, L. "Role of Topoisomerase II in Mediating Epipodophyllotoxin-Induced DNA Cleavage". *Cancer Res.* 1984, 44 (12 Pt 1), 5857–5860.

ROTHENBERG, M. L. "Topoisomerase I Inhibitors: Review and Update". *Ann. Oncol.* 1997, 8 (9), 837–855.

SANTANGELO, F.; CASAGRANDE, C.; MIRAGOLI, G.; VECCHIETTI, V. "Synthesis and Positive Inotropic Effect of 1-Alkyl- and 1-Acyl-6,7-Dimethoxy-3-Dimethylamino-1,2,3,4-Tetrahydroquinolines." *Eur. J. Med. Chem.* 1994, 29 (11), 877–882.

SONE, T.; UMETSU, Y.; SATO, K. Acid-Catalyzed Reactions of Thiophene Nuclei. VII. Synthesis of 3,4'-Diaryl- and 4,4'-Diaryl-2,2'-Bithienyls from 2,5-Dichlorothiophene. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 1991, 64 (3), 864–868.

SRIDHARAN, V.; MENÉNDEZ, J. C. "Cerium(IV) Ammonium Nitrate as a Catalyst in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* 2010, 110 (6), 3805–3849.

SRIDHARAN, V.; SURYAVANSHI, P. A.; MENÉNDEZ, J. C. "Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines". *Chem. Rev.* 2011, 111 (11), 7157–7259.

STEVENSON, P. J. "Unprecedented Regio and Stereocontrol in Povarov Reaction of Benzylidene-(3-Nitrophenyl)amine." *Arkivoc* 2003, 2003 (7), 139.

SU, D.-S.; LIM, J. J.; TINNEY, E.; WAN, B.-L.; YOUNG, M. B.; ANDERSON, K. D.; RUDD, D.; MUNSHI, V.; BAHNCK, C.; FELOCK, P. J.; LU, M.; LAI, M.-T.; TOUCH, S.; MOYER, G.; DISTEFANO, D. J.; FLYNN, J. A.; LIANG, Y.; SANCHEZ, R.; PRASAD, S.; YAN, Y.; PERLOW-POEHNELT, R.; TORRENT, M.; MILLER, M.; VACCA, J. P.; WILLIAMS, T. M.; ANTHONY, N. J. "Substituted Tetrahydroquinolines as Potent Allosteric Inhibitors of Reverse Transcriptase and Its Key Mutants". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19 (17), 5119–5123.

SUCHER, A. J.; CHAHINE, E. B.; BALCER, H. E. "Echinocandins: The Newest Class of Antifungals". *Ann. Pharmacother.* 2009, 43 (10), 1647–1657.

SUNAMI, T.; NISHIO, K.; KANZAWA, F.; FUKUOKA, K.; KUDOH, S.; YOSHIKAWA, J.; SAIJO, N. "Combination Effects of TAS-103, a Novel Dual Topoisomerase I and II Inhibitor, with Other Anticancer Agents on Human Small Cell Lung Cancer Cells". *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1999, 43 (5), 394–401.

SYKES, P. A. "A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry." In *Wiley & Sons*; New York, 1985;340–357.

The International Agency for Research on Cancer (IARC) of the World Health Organization (WHO). Available from: <http://www.iarc.fr/>. accessed on 15/may/2014.

URBINA, J. M.; CORTÉS, J. C.; PALMA, A.; LÓPEZ, S. N.; ZACCHINO, S. A.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; KOUZNETZOV, V. V. "Inhibitors of the Fungal Cell Wall. Synthesis of 4-Aryl-4-N-Arylamine-1-Butenes and Related Compounds with Inhibitory Activities on beta(1-3) Glucan and Chitin Synthases". *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8 (4), 691–698.

UTSUGI, T.; AOYAGI, K.; ASAO, T.; OKAZAKI, S.; AOYAGI, Y.; SANO, M.; WIERZBA, K.; YAMADA, Y. "Antitumor Activity of a Novel Quinoline Derivative, TAS-103, with Inhibitory Effects on Topoisomerases I and II". *Jpn. J. Cancer Res.* 1997, 88 (10), 992–1002.

VARGAS M, L. Y.; CASTELLI, M. V; KOUZNETSOV, V. V; URBINA G, J. M.; LÓPEZ, S. N.; SORTINO, M.; ENRIZ, R. D.; RIBAS, J. C.; ZACCHINO, S. "In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers." *Bioorg. Med. Chem.* 2003, 11 (7), 1531–1550.

WARAKANATH, B. S.; KHAITAN, D.; MATHUR, R. "Inhibitors of Topoisomerases as Anticancer Drugs: Problems and Prospects". *Indian J. Exp. Biol.* 2004, 42 (7), 649–659.

WOODWARD, R. B.; HOFFMANN, R. "The Conservation of Orbital Symmetry." *Angew. Chemie Int. Ed. English* 1969, 8 (11), 781–853.

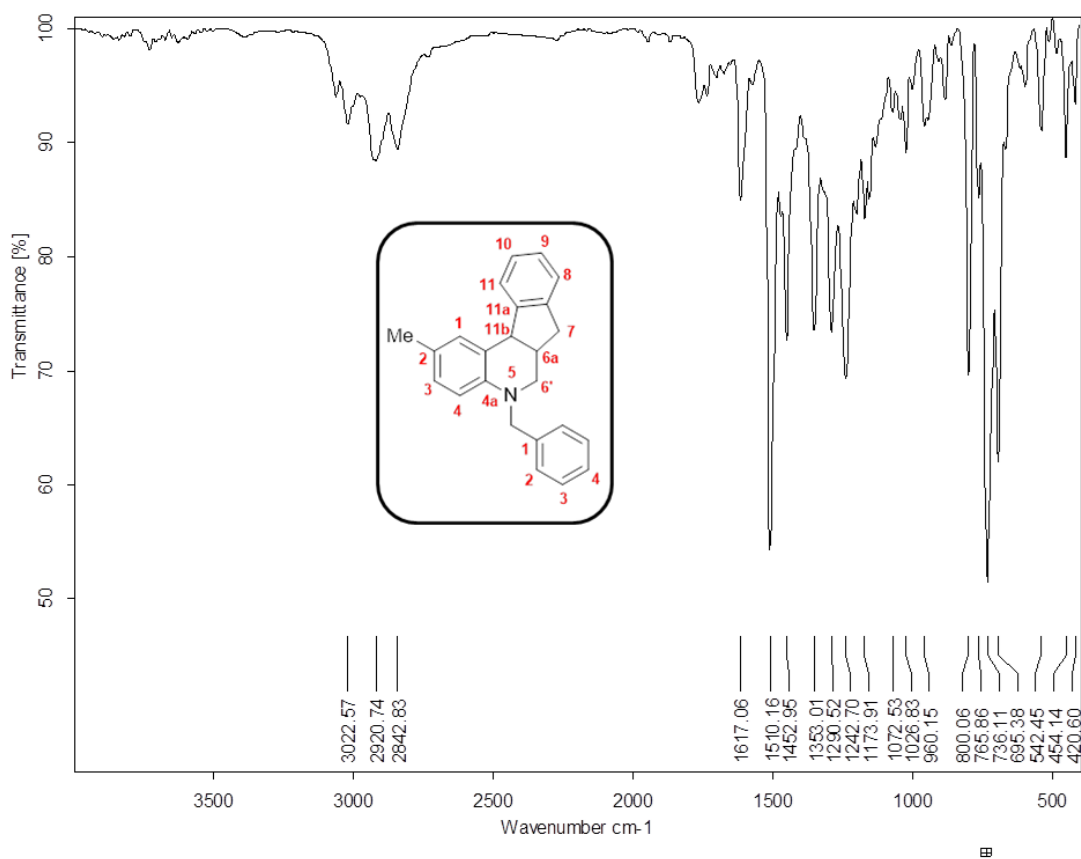
ZHENG, Y.; WU, G.; ZHU, X.; LI, Y. Novel Method for Selective Debenzylation Under Maintenance of Fluoro Atom Substituted on B-Amino Acids. *Chem. Res. chinese Univ.* 2011, 27 (2), 224–227.

ANEXOS

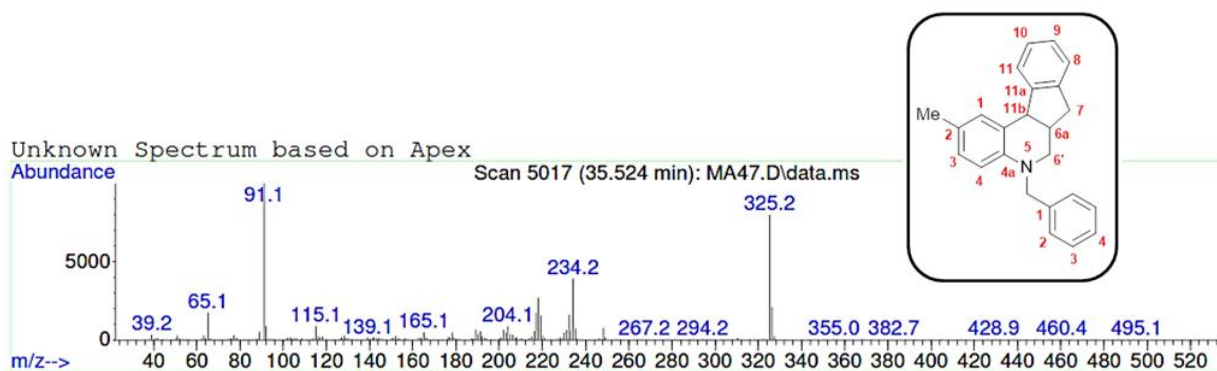
ANEXO A. Espectro de IR, ESI-MS, ^1H RMN, ^{13}C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 2.

(ESPECTROS DE IR, ESI-MS, ^1H RMN, ^{13}C RMN, DEPT-135, ^1H - ^1H COSY, HSQC)

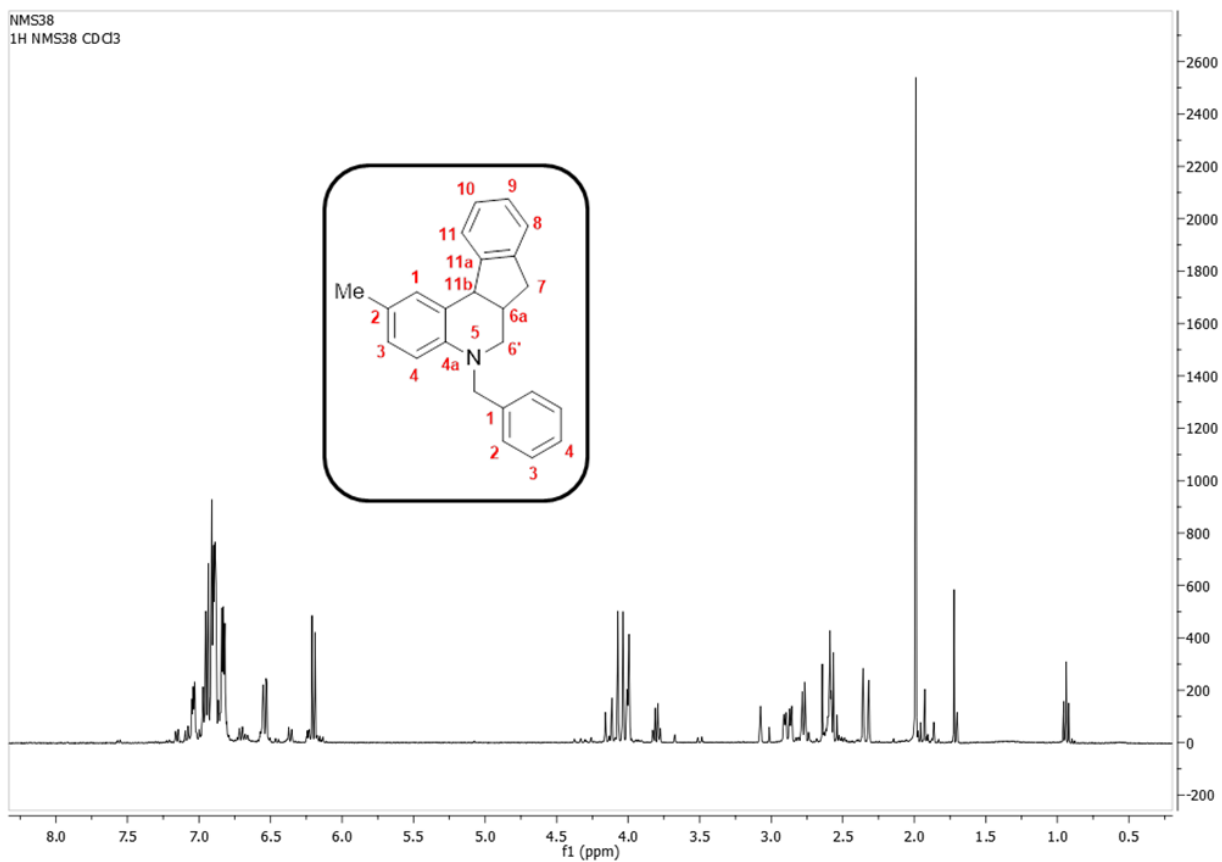
ANEXO A.1 ESPECTRO IR



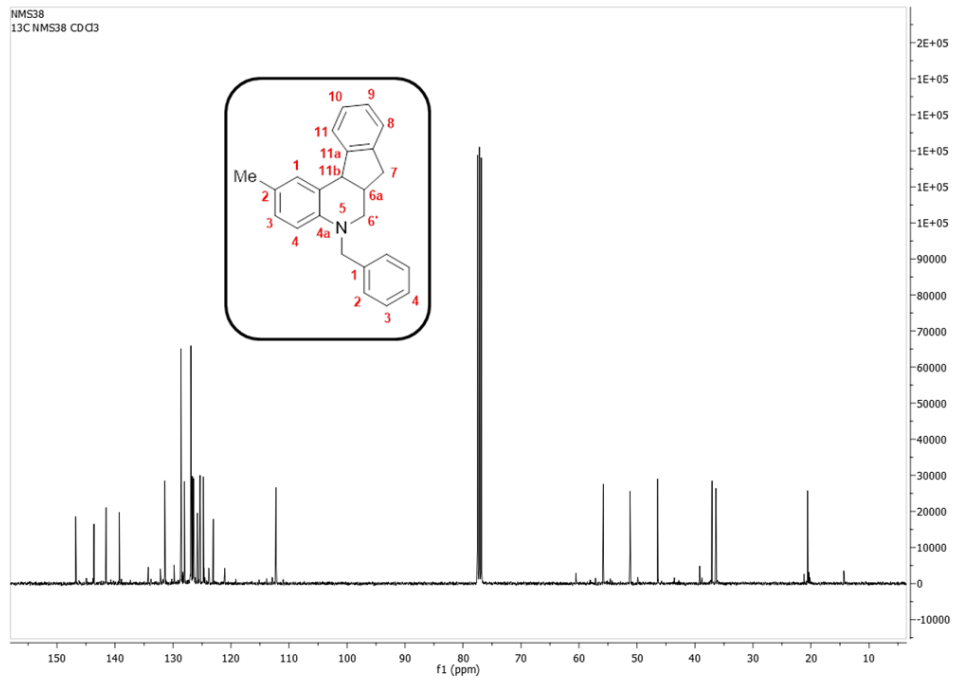
ANEXO A.2 ESPECTRO MS



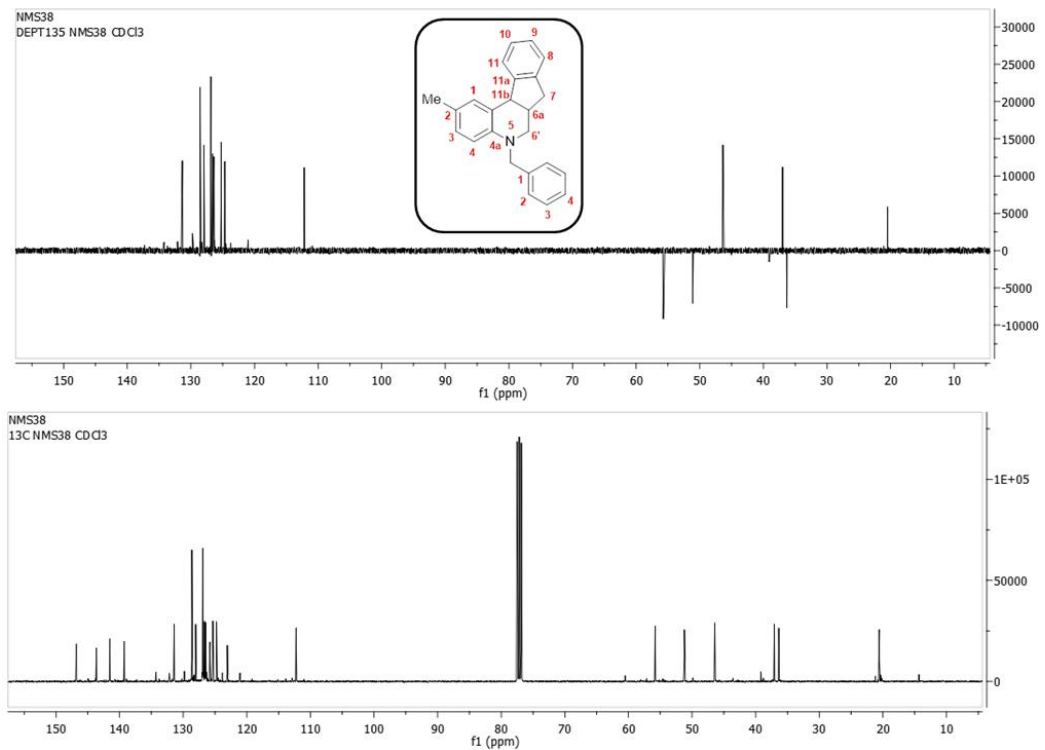
ANEXO A.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO A.4 ESPECTRO ^{13}C RMN

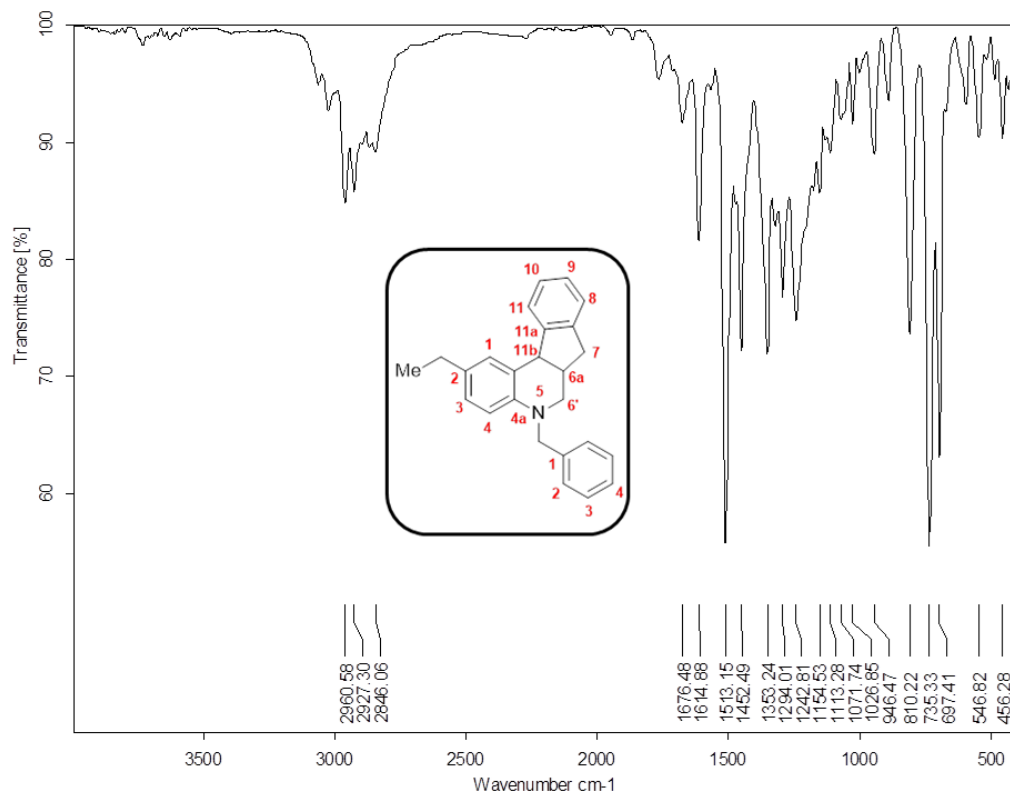


ANEXO A.5 ESPECTRO DEPT-135

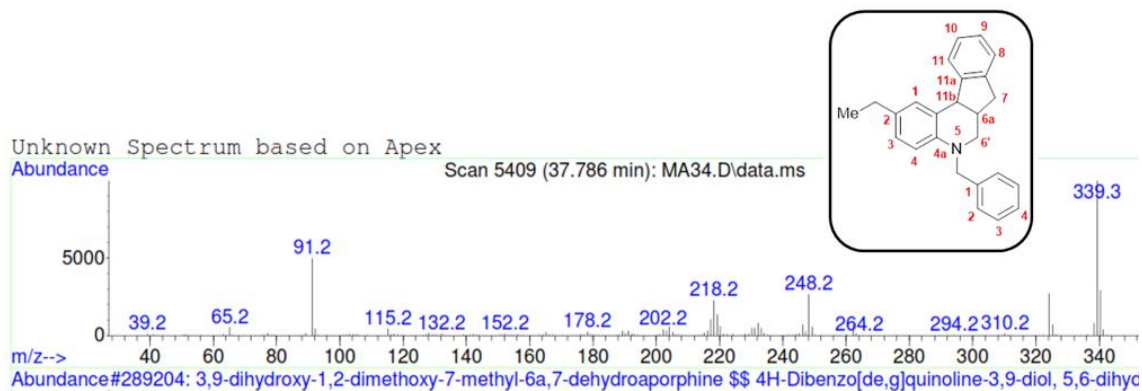


ANEXO B. Espectro de IR, ESI-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 3.

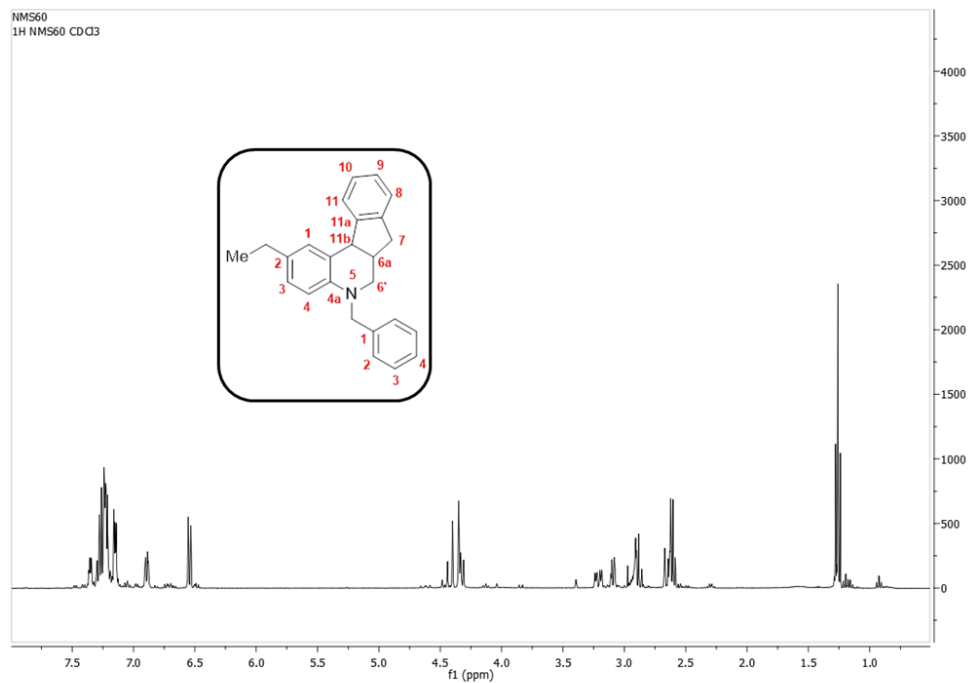
ANEXO B.1 ESPECTRO IR



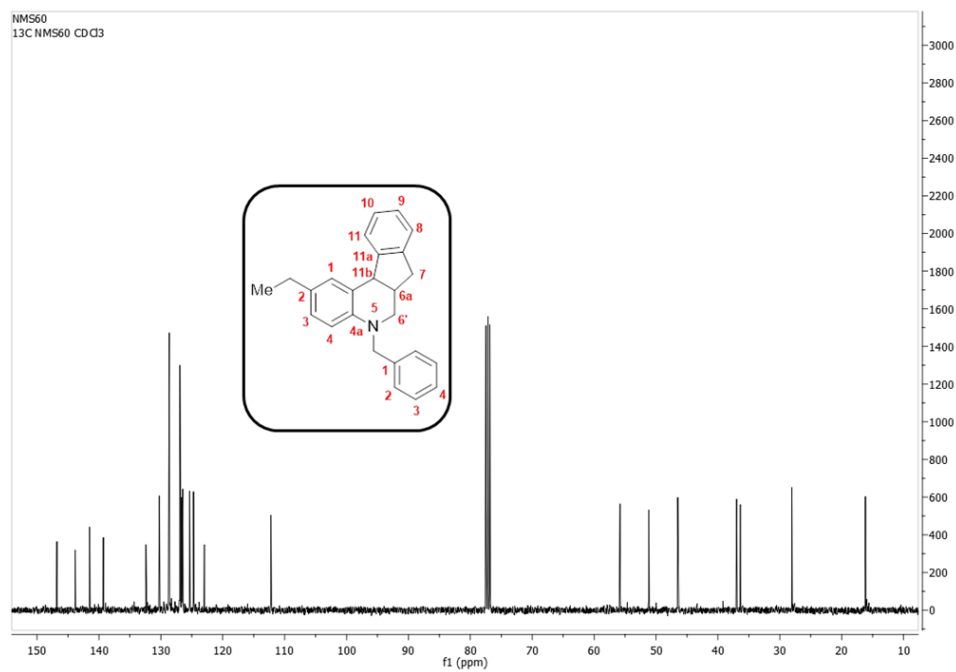
ANEXO B.2 ESPECTRO MS



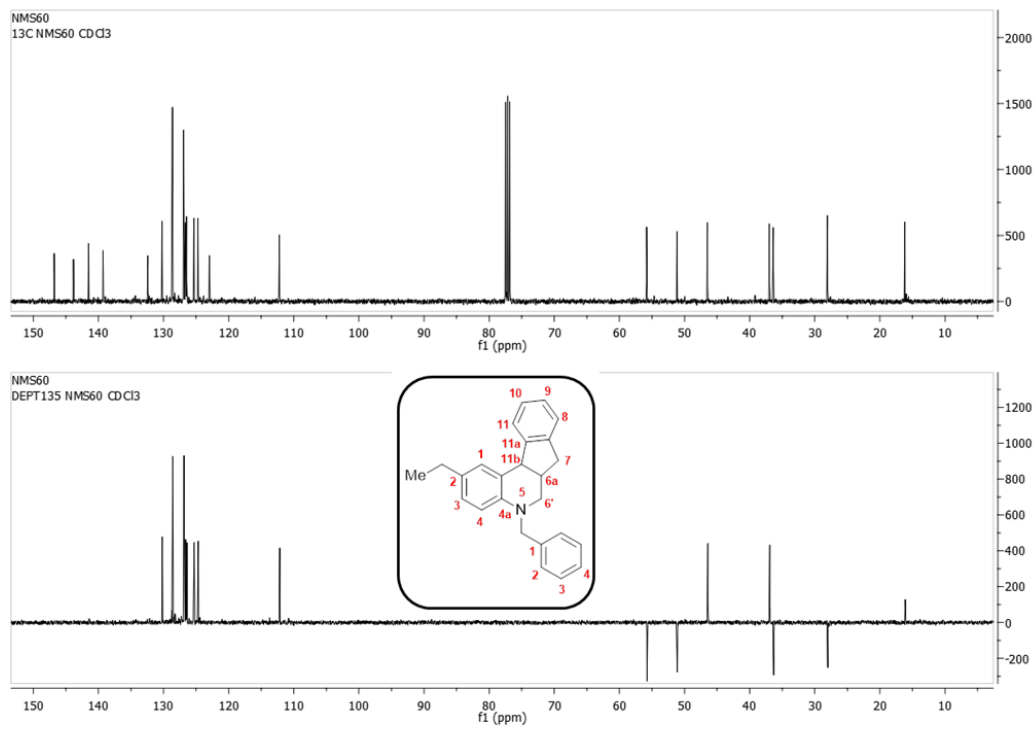
ANEXO B.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO B.4 ESPECTRO ^{13}C RMN

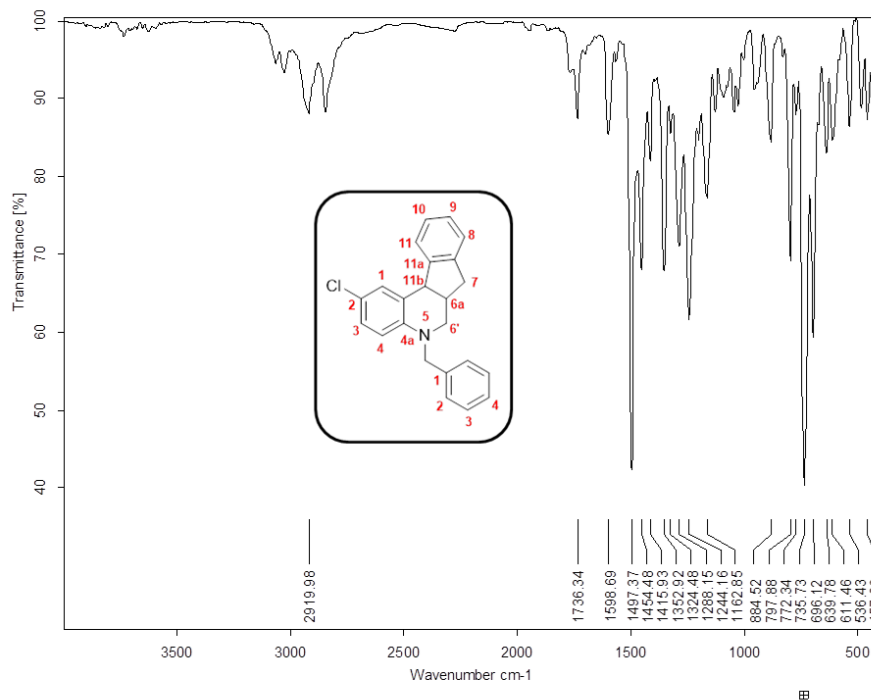


ANEXO B.5 ESPECTRO DEPT-135

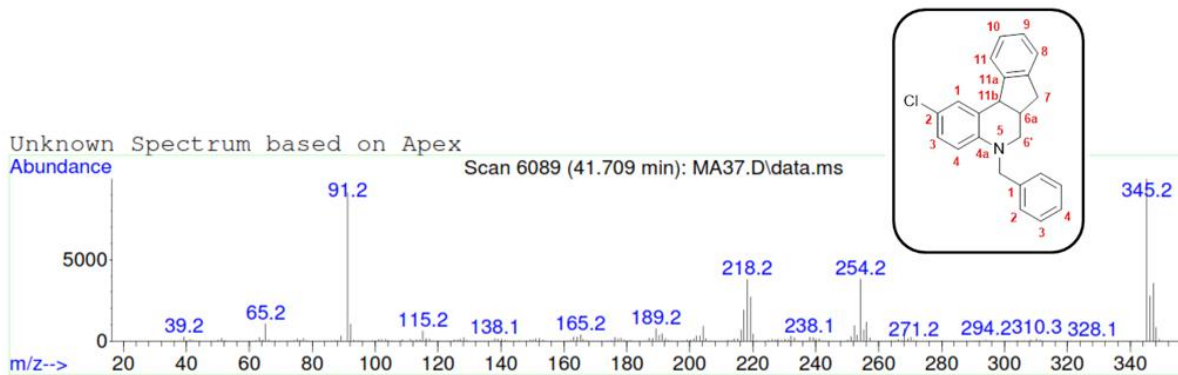


ANEXO C. Espectro de IR, ESI-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5.

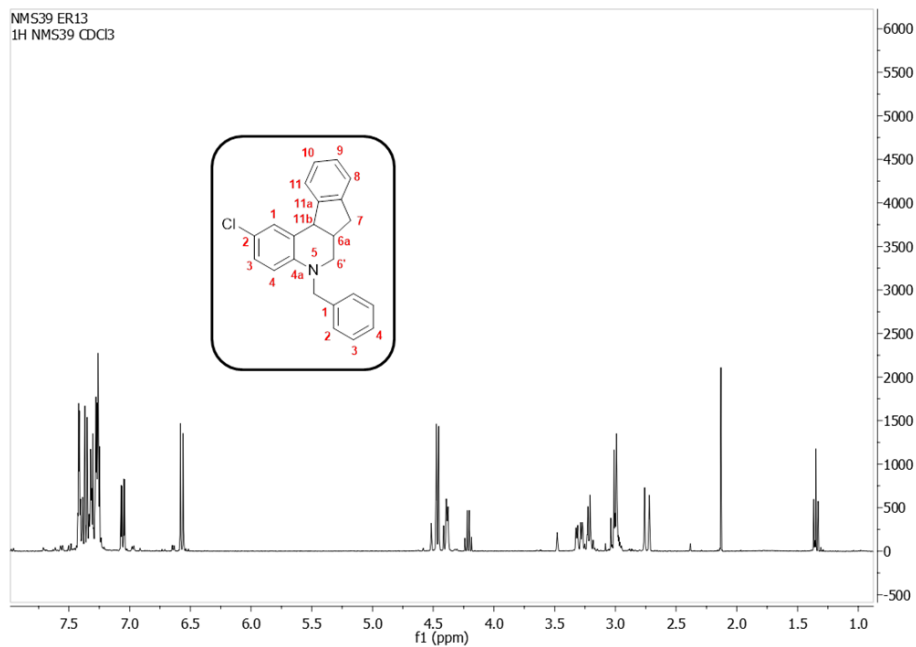
ANEXO C.1 ESPECTRO IR



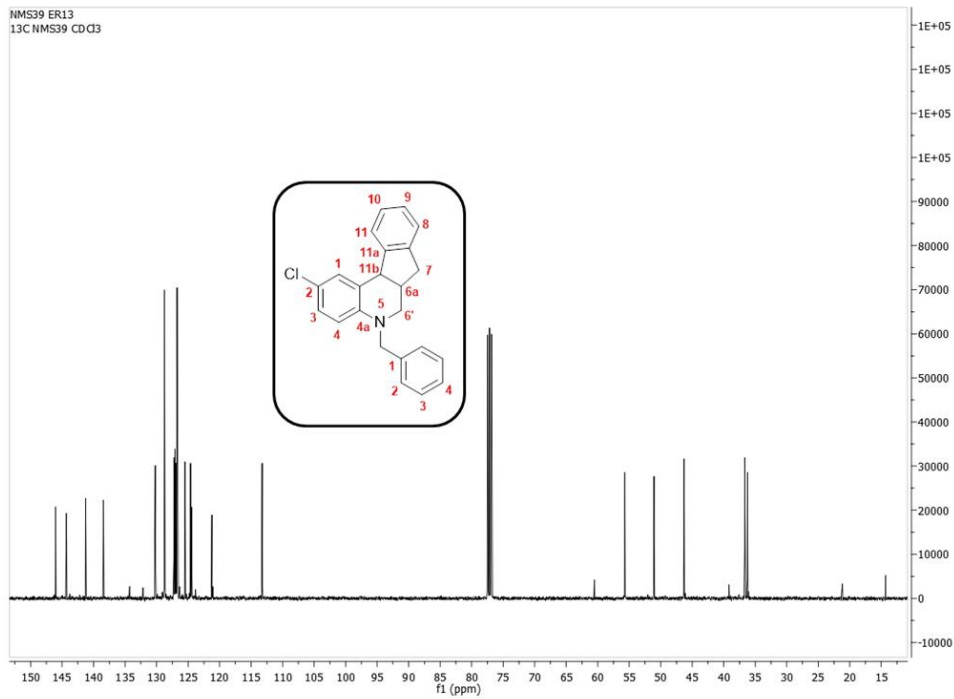
ANEXO C.2 ESPECTRO MS



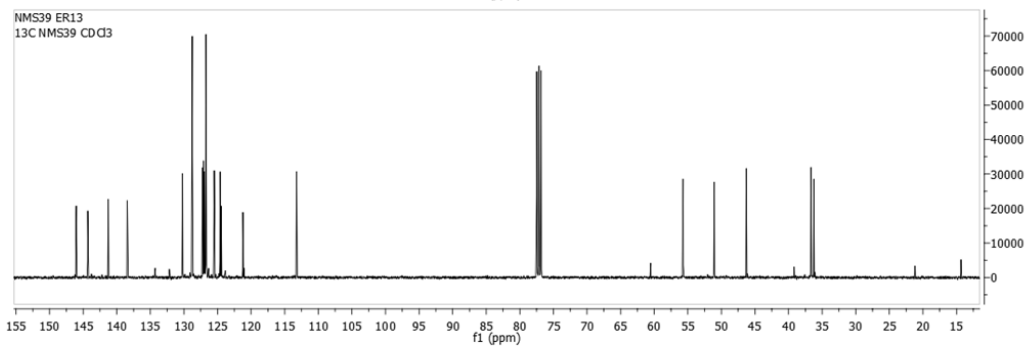
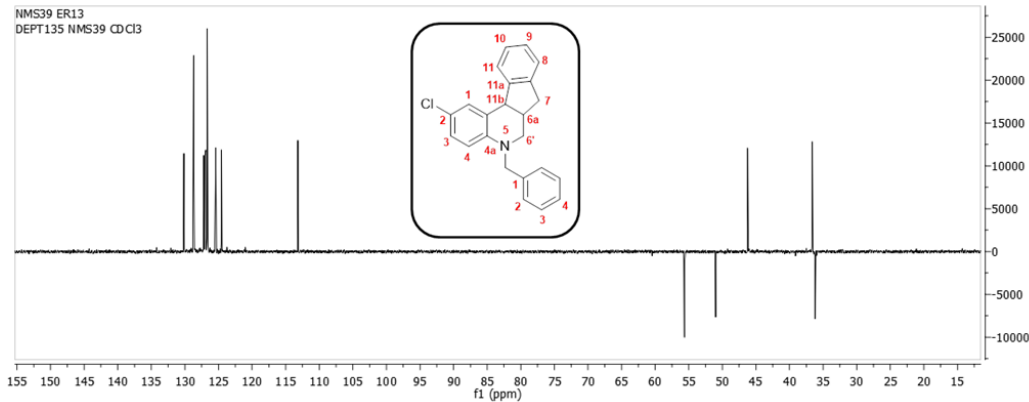
ANEXO C.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO C.4 ESPECTRO ^{13}C RMN

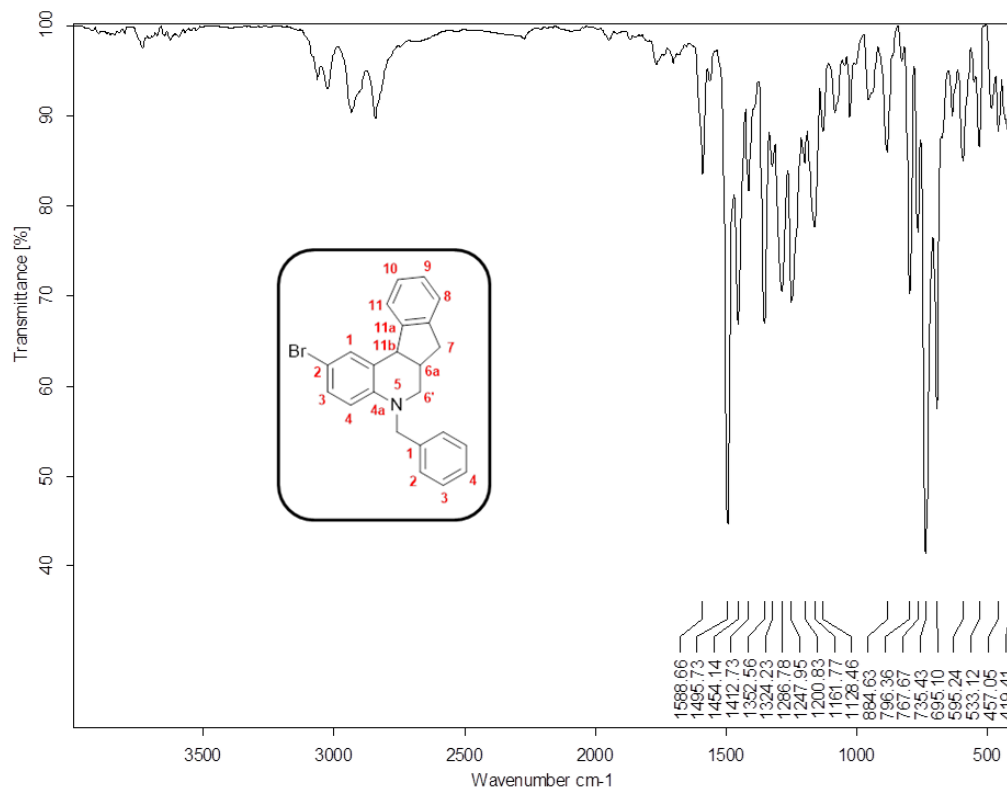


ANEXO C.5 ESPECTRO DEPT-135

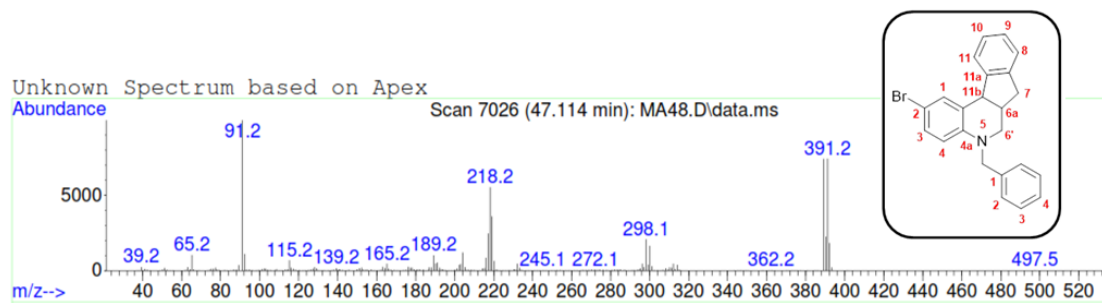


ANEXO D. Espectro de IR, ESI-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6.

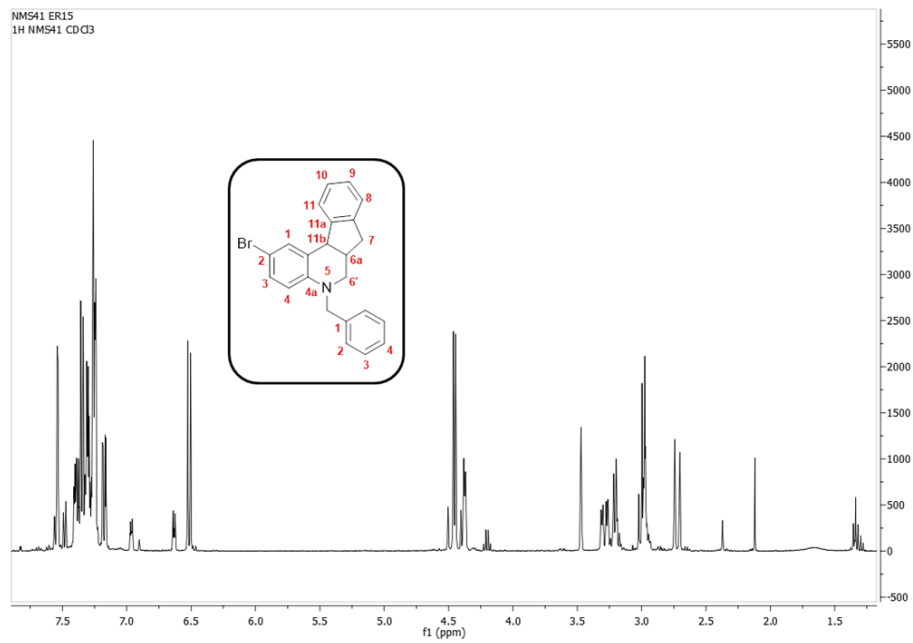
ANEXO D.1 ESPECTRO IR



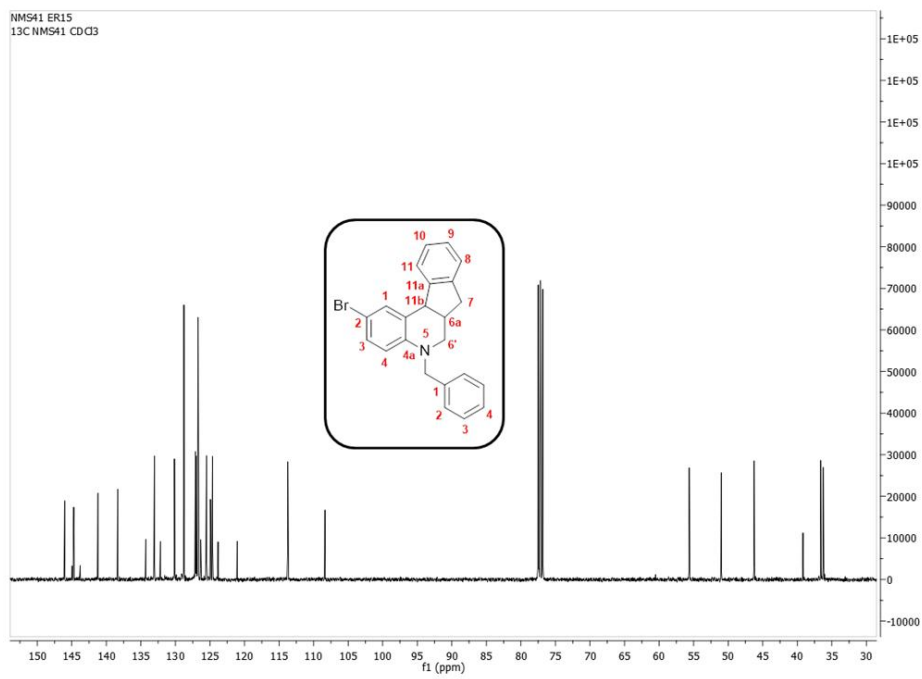
ANEXO D.2 ESPECTRO MS



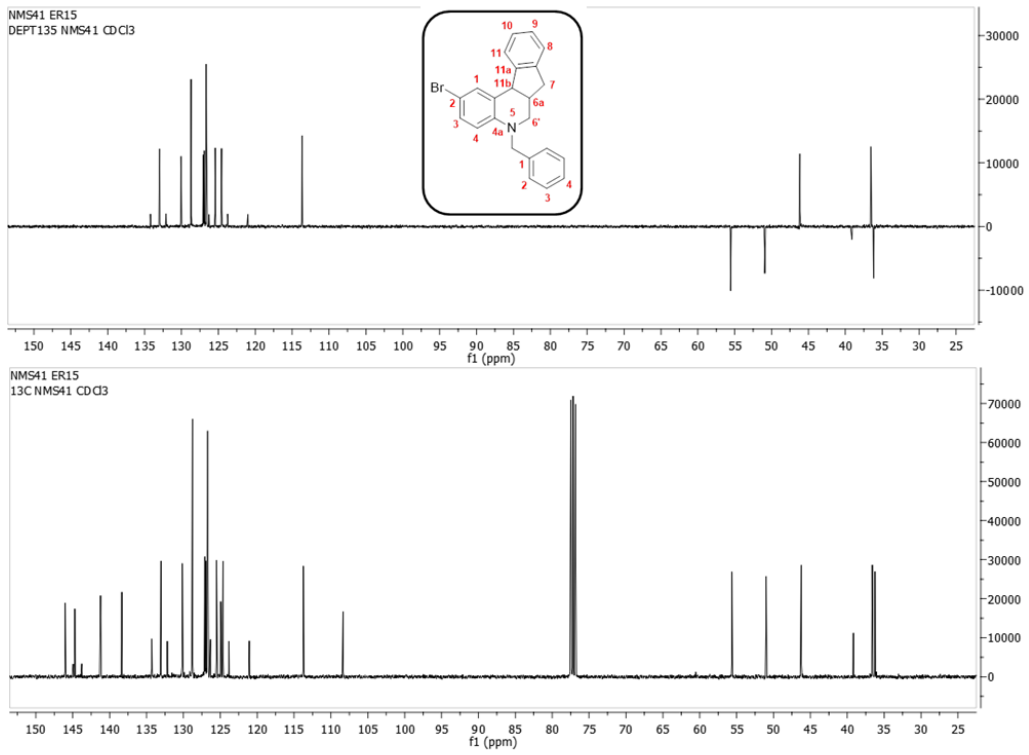
ANEXO D.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO D.4 ESPECTRO ^{13}C RMN

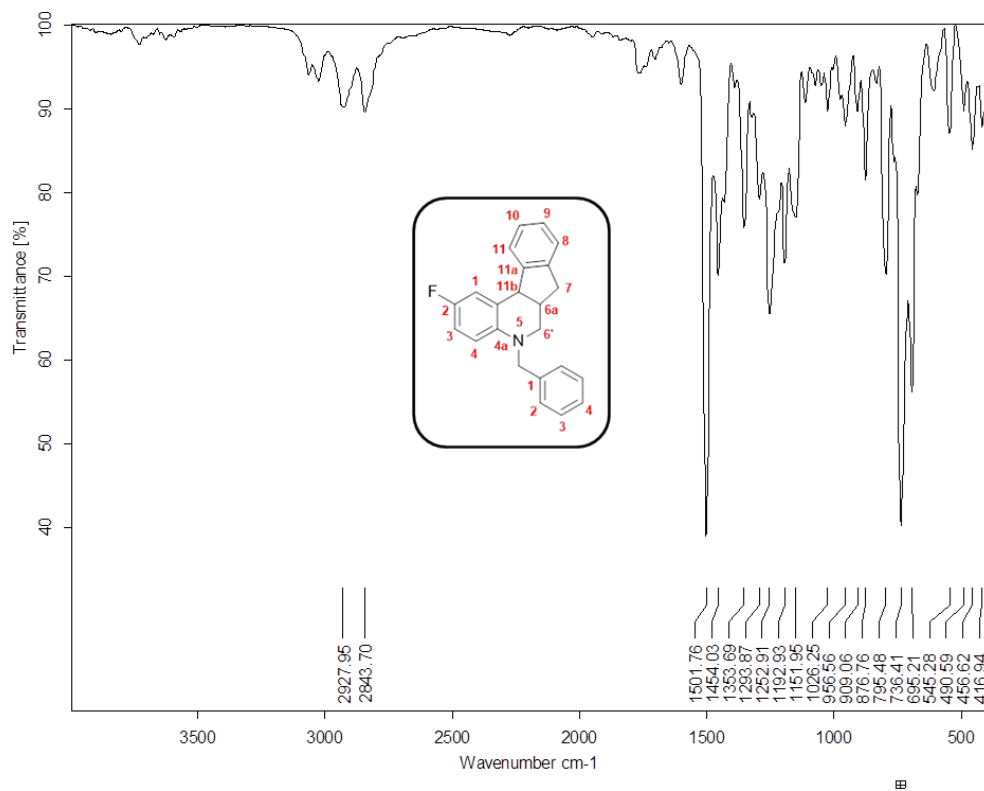


ANEXO D.5 ESPECTRO DEPT-135

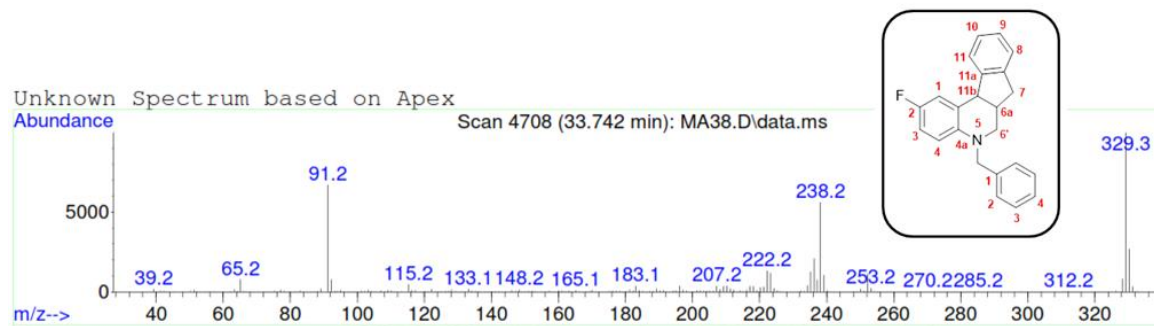


ANEXO E. Espectro de IR, ESI-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN, DEPT-135 de la 5-bencil-2-fluor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7.

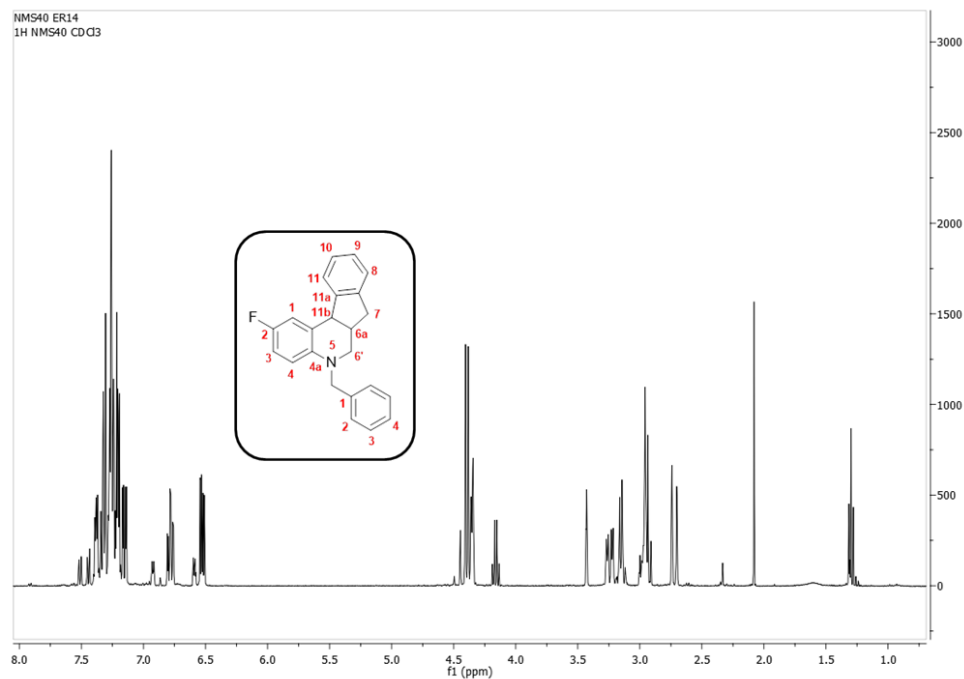
ANEXO E.1 ESPECTRO IR



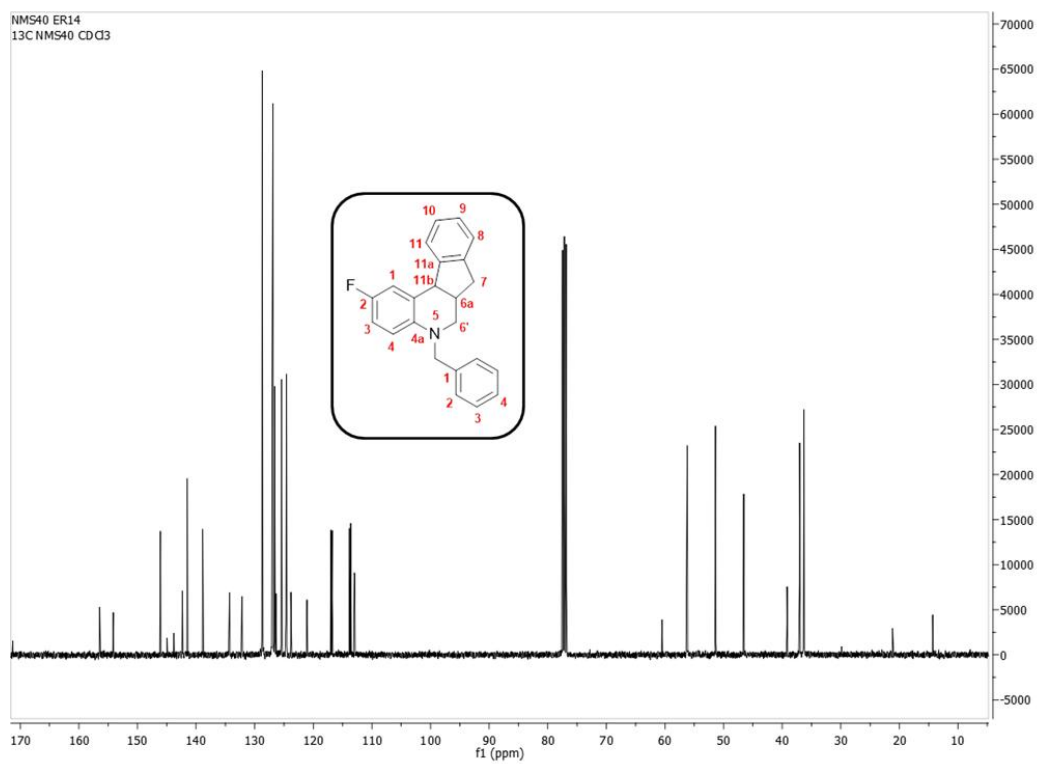
ANEXO E.2 ESPECTRO MS



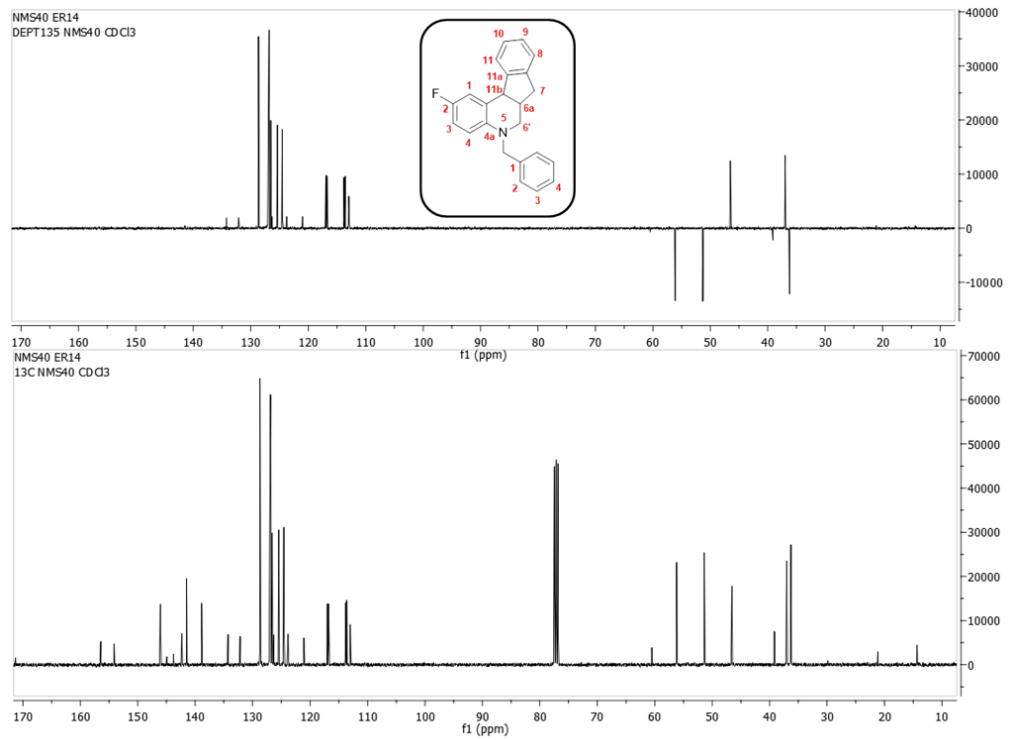
ANEXO E.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO E.4 ESPECTRO ^{13}C RMN

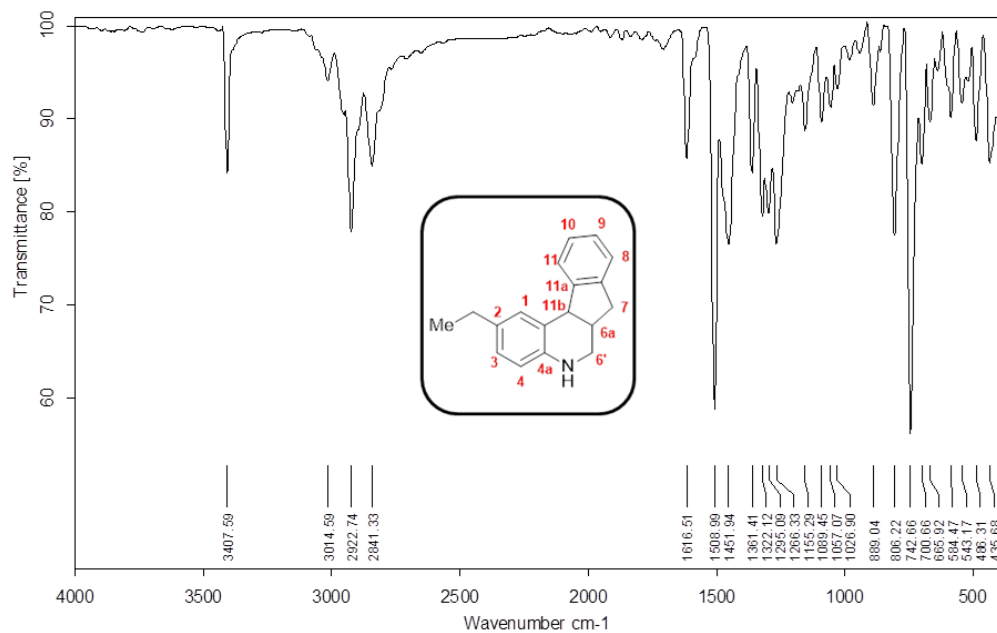


ANEXO E.5 ESPECTRO DEPT-135

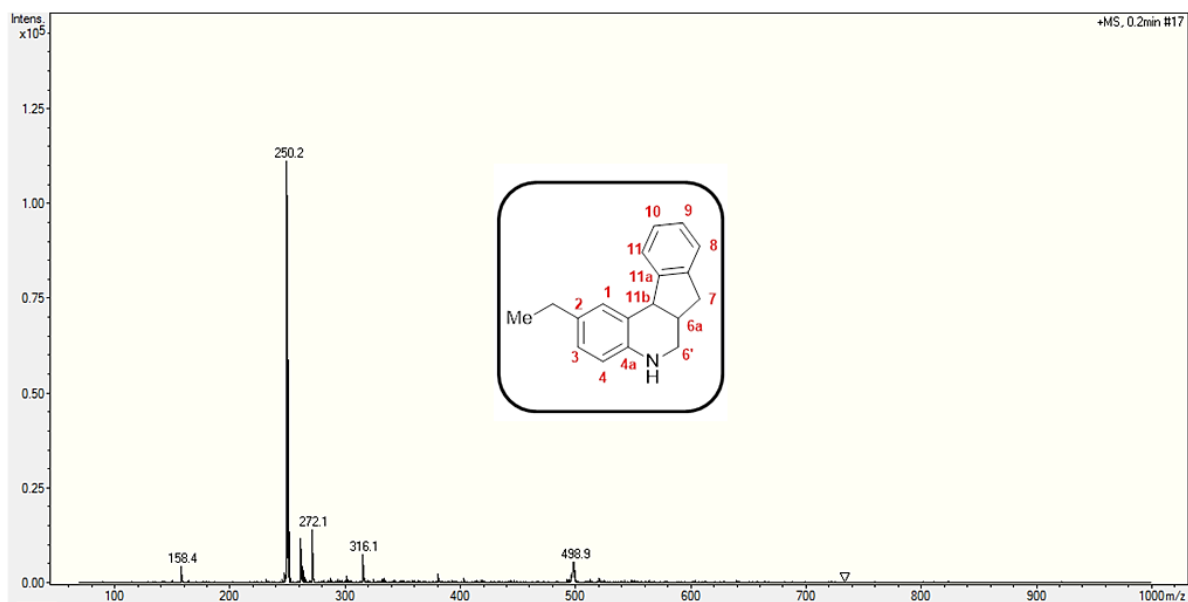


ANEXO F. Espectro de IR, ESI-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN, DEPT-135 de la 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 13.

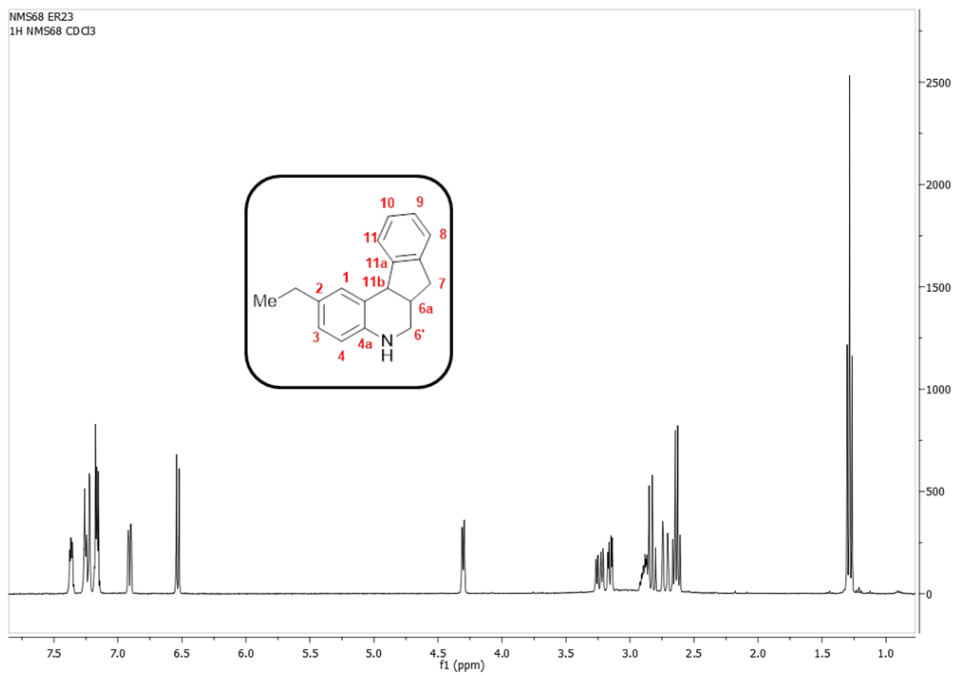
ANEXO F.1 ESPECTRO IR



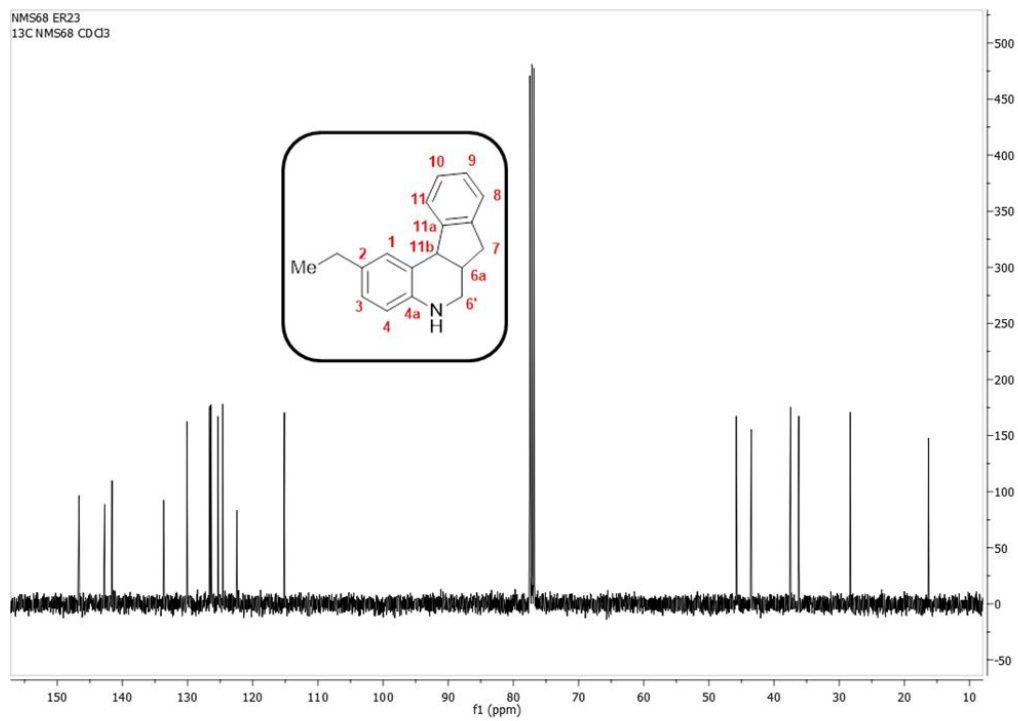
ANEXO F.2 ESPECTRO MS



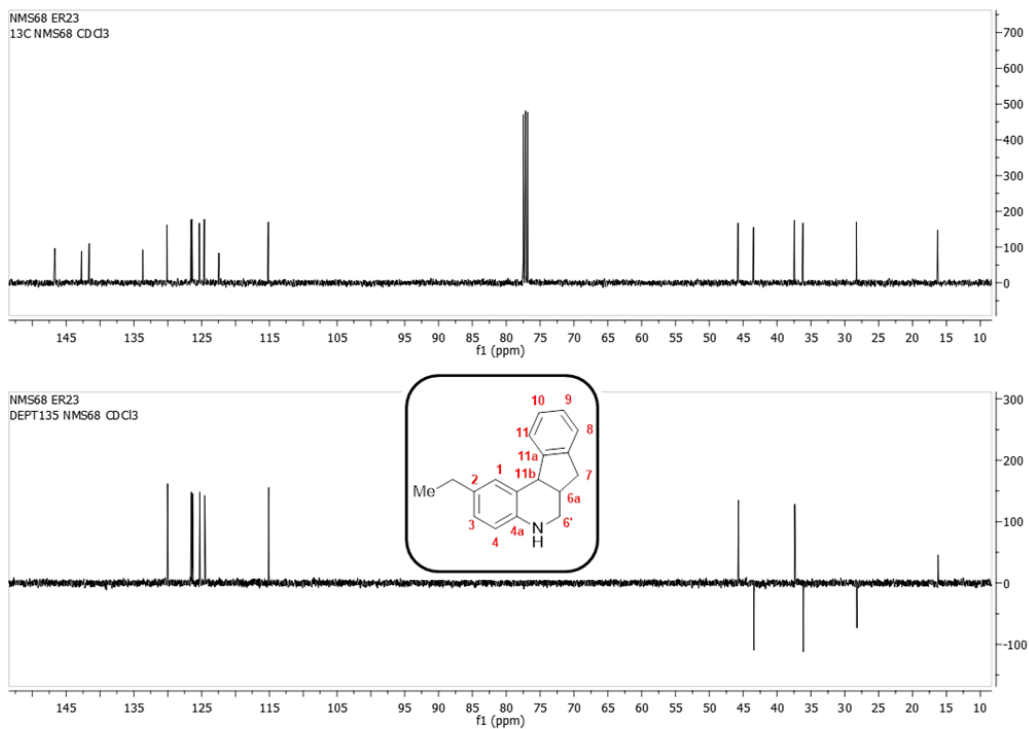
ANEXO F.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO F.4 ESPECTRO ^{13}C RMN



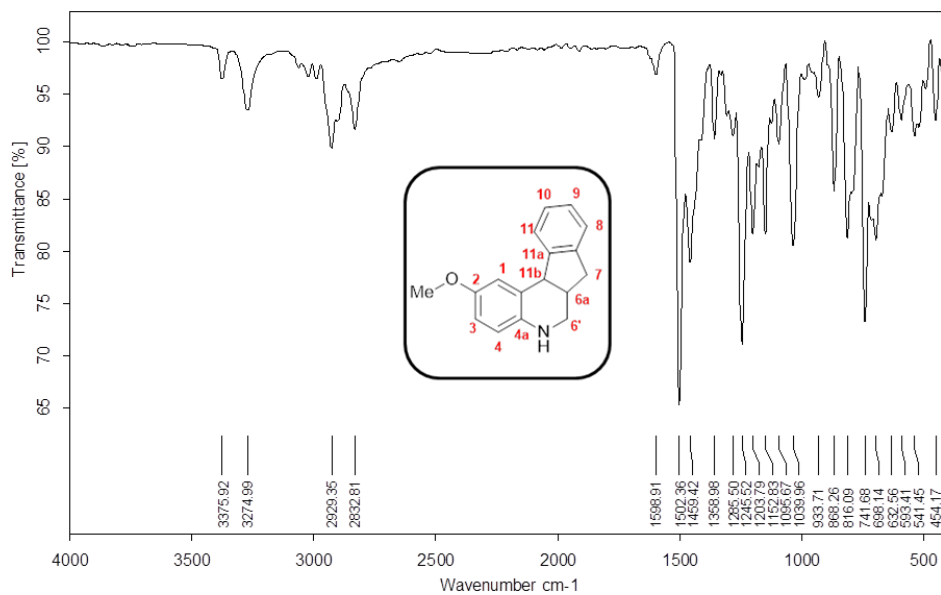
ANEXO F.5 ESPECTRO DEPT-135



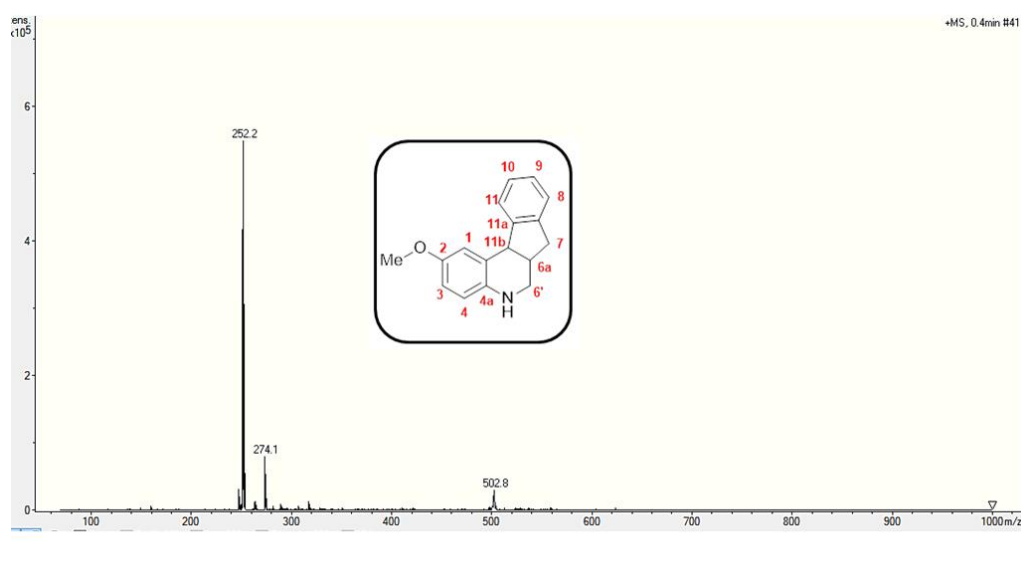
ANEXO G. Espectro de IR, ESI-MS, 1H RMN, 13C RMN, DEPT-135, 1H,1H COSY y HSQC de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina

14.

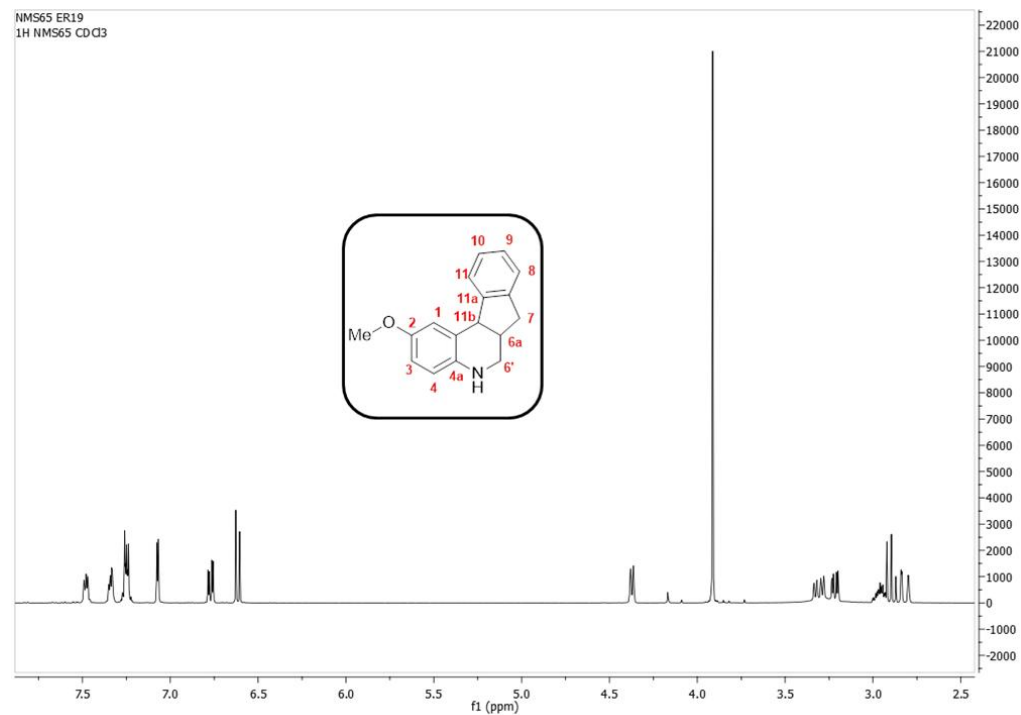
ANEXO G.1 ESPECTRO IR



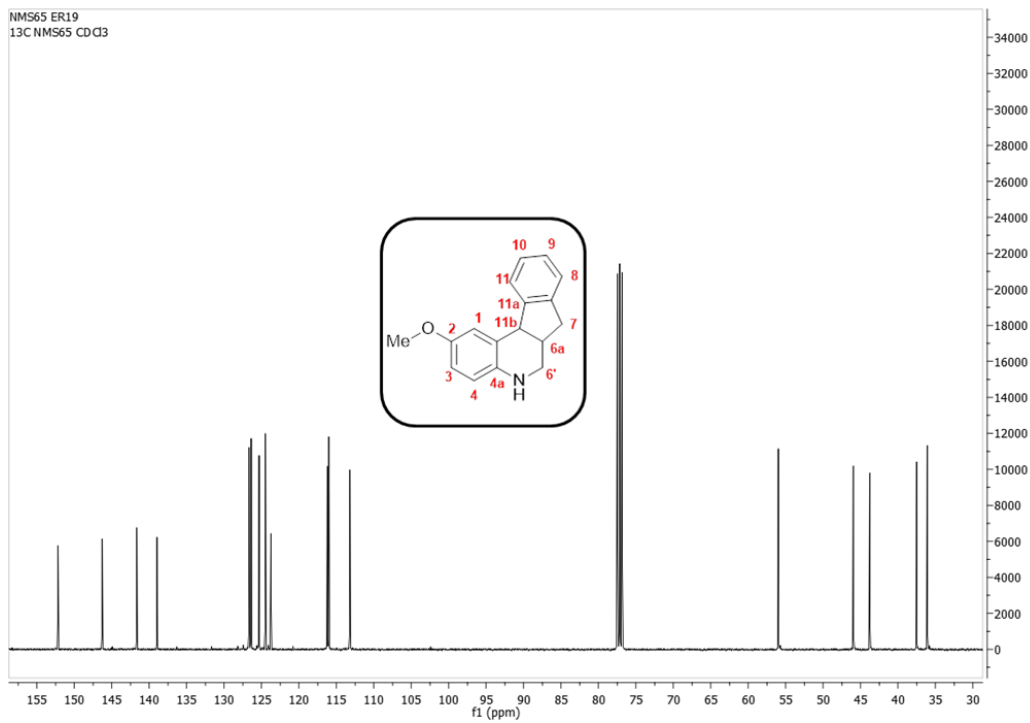
ANEXO G.2 ESPECTRO MS



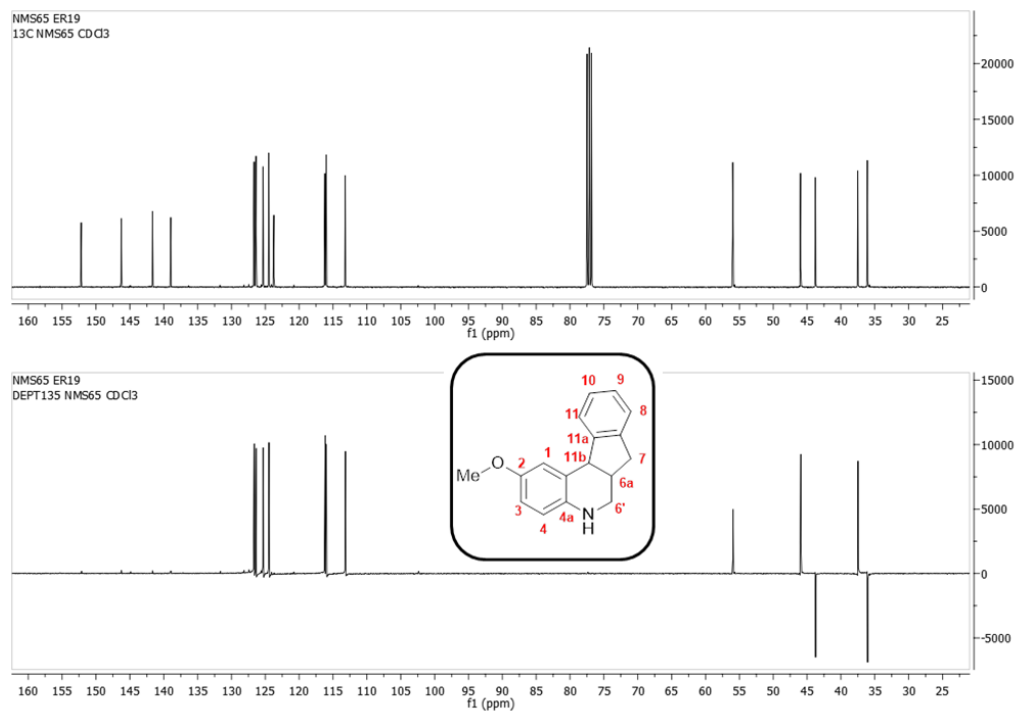
ANEXO G.3 ESPECTRO ^1H RMN



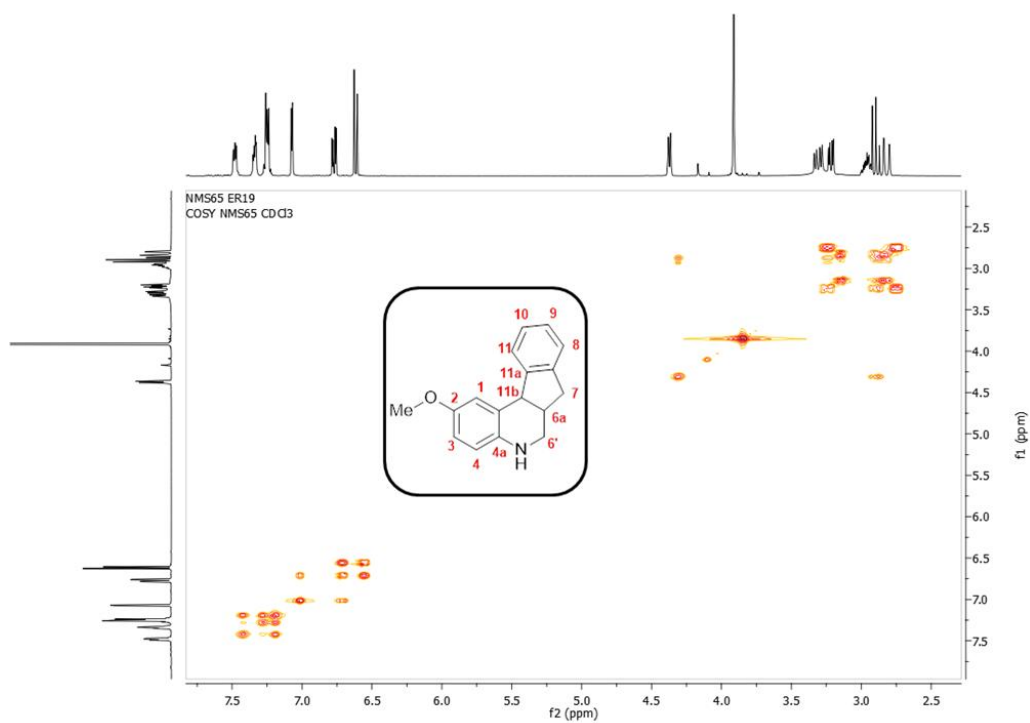
ANEXO G.4 ESPECTRO ^{13}C RMN



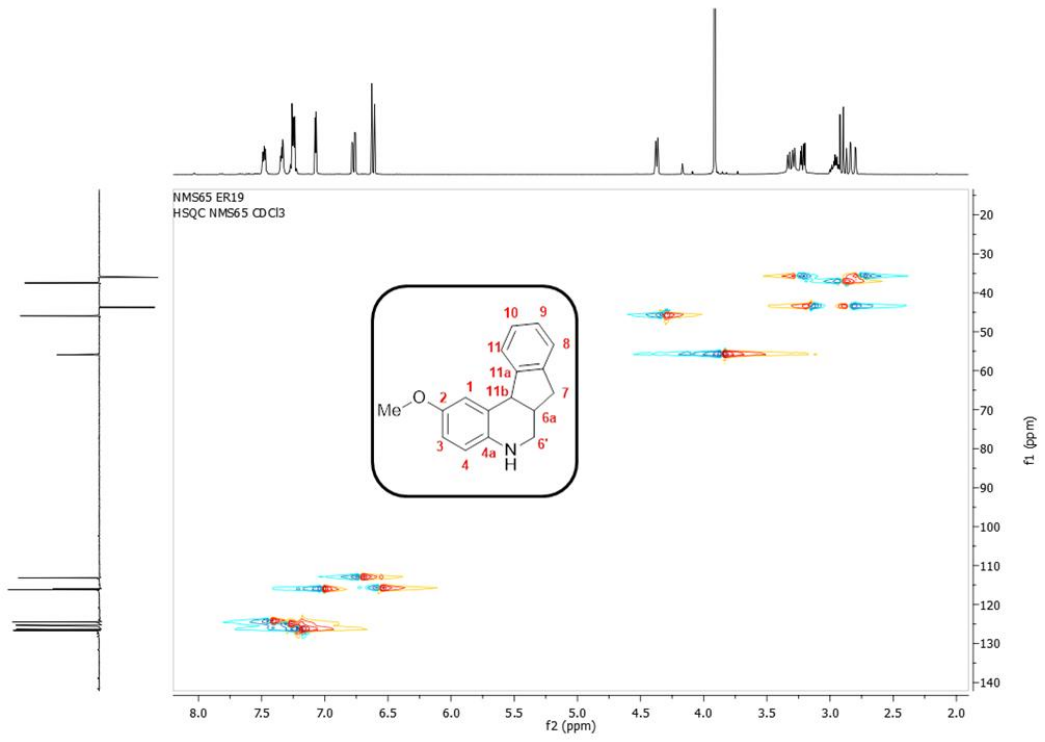
ANEXO G.5 ESPECTRO DEPT-135



ANEXO G.6 ESPECTRO ^1H , ^1H COSY

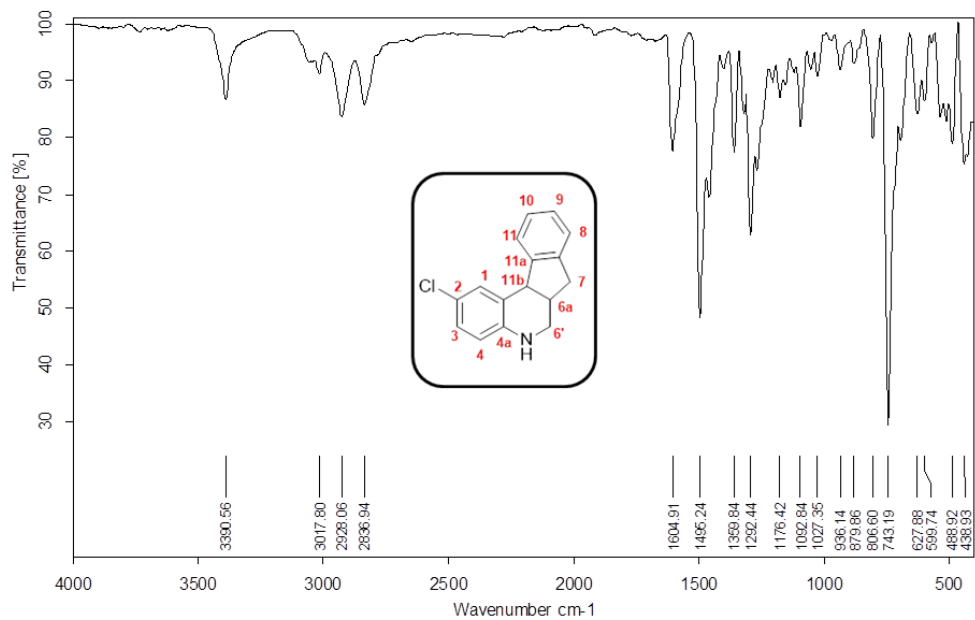


ANEXO G.7 ESPECTRO HSQC

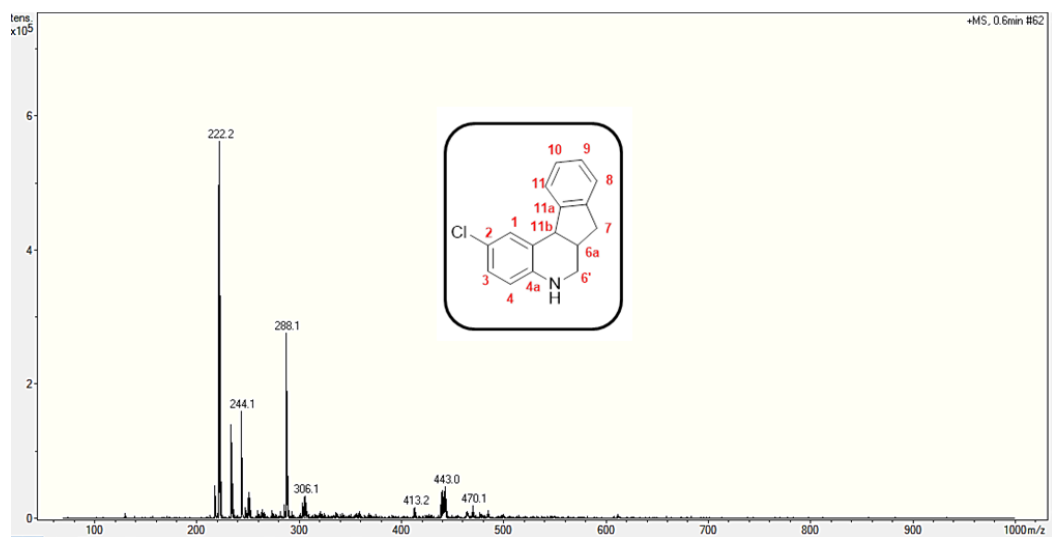


ANEXO H. Espectro de IR, ESI-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN, DEPT-135 de la 2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 15.

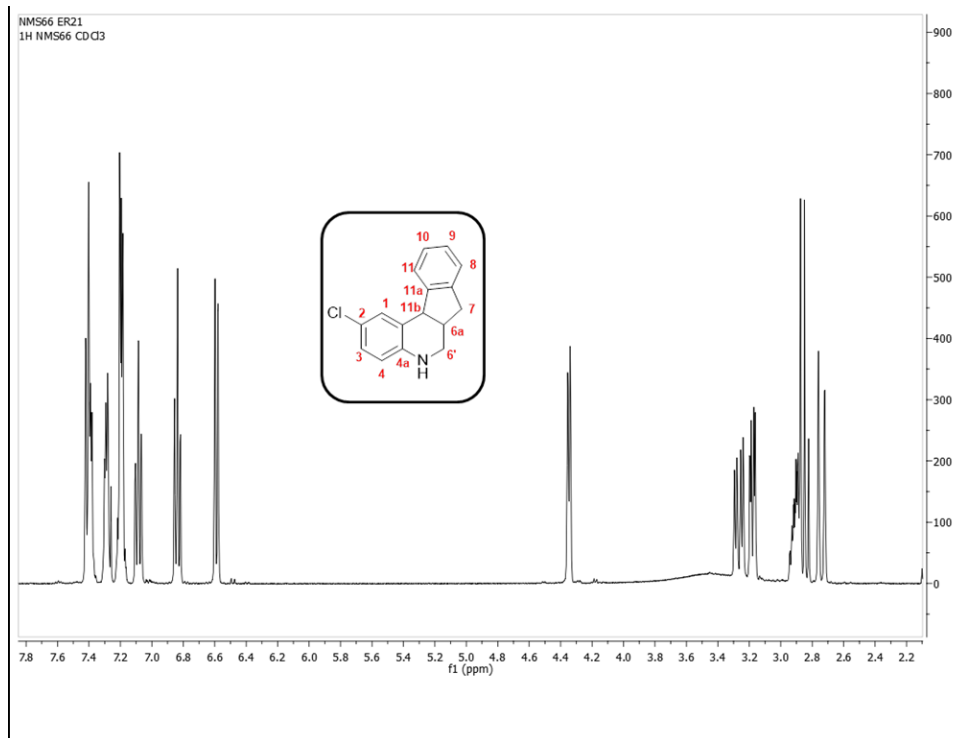
ANEXO H.1 ESPECTRO IR



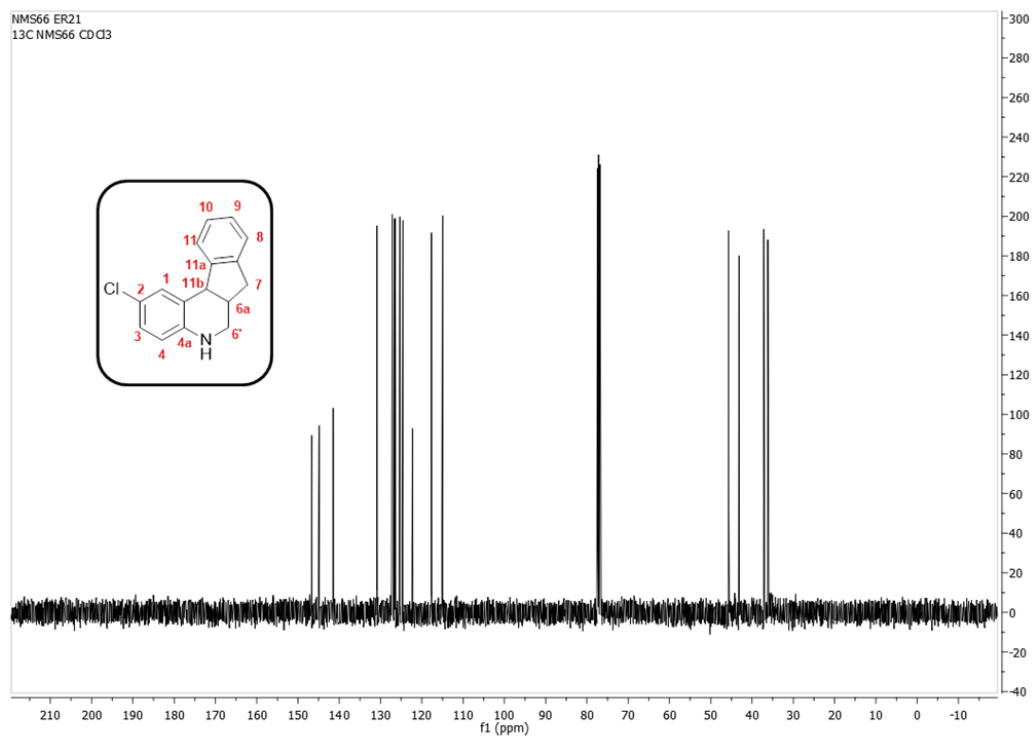
ANEXO H.2 ESPECTRO MS



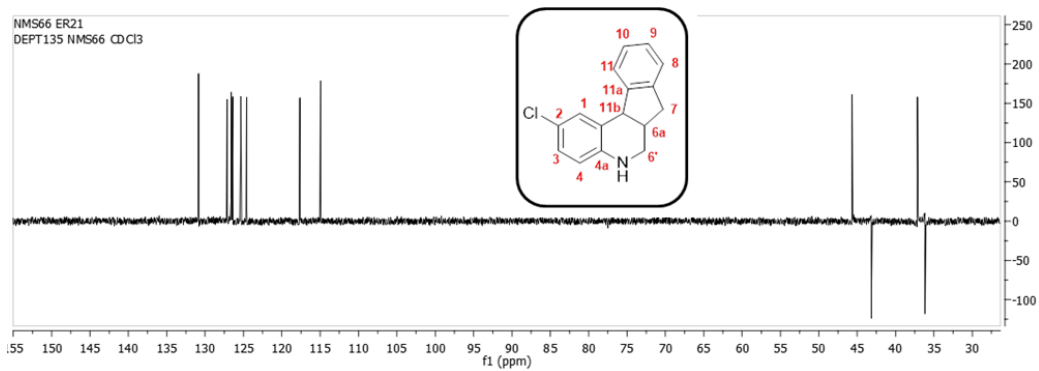
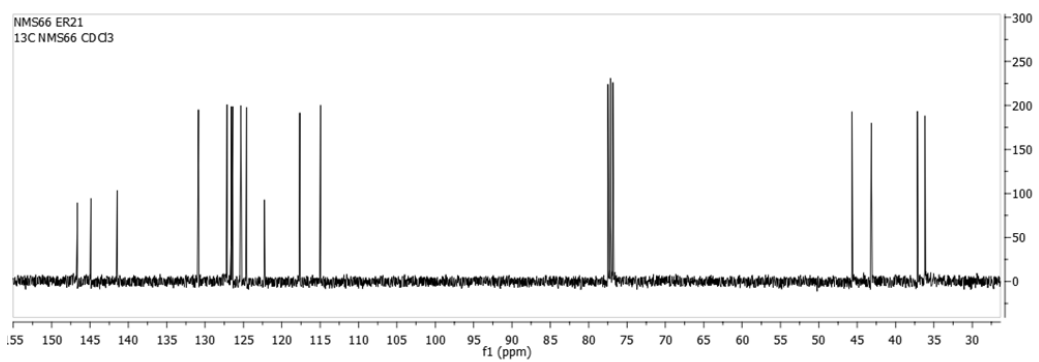
ANEXO H.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO H.4 ESPECTRO ^{13}C RMN

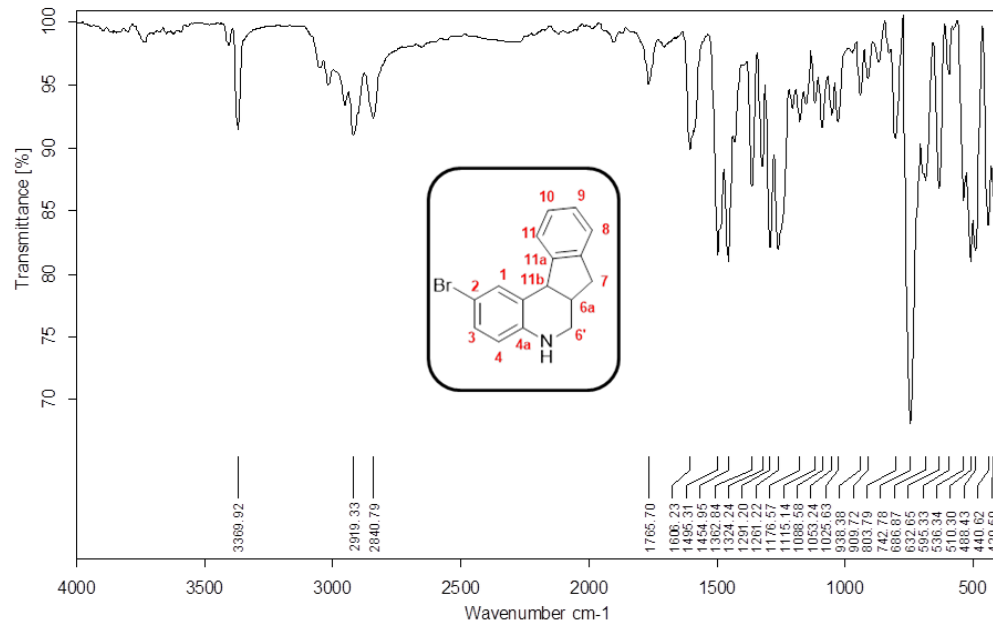


ANEXO H.5 ESPECTRO DEPT-135

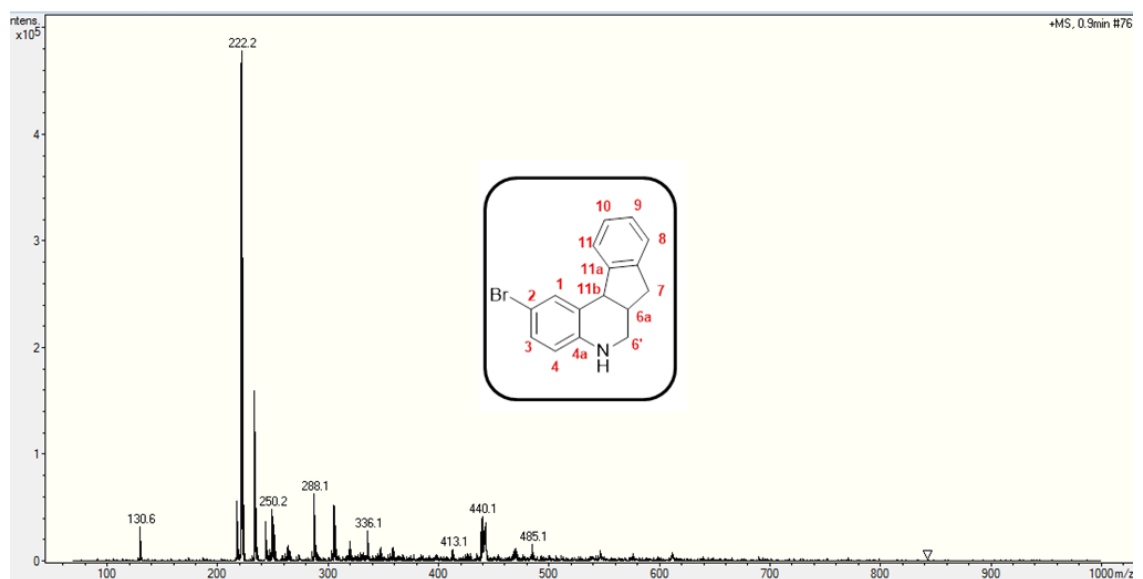


ANEXO I. Espectro de IR, ESI-MS, ¹H RMN, ¹³C RMN, DEPT-135 de la 2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 16.

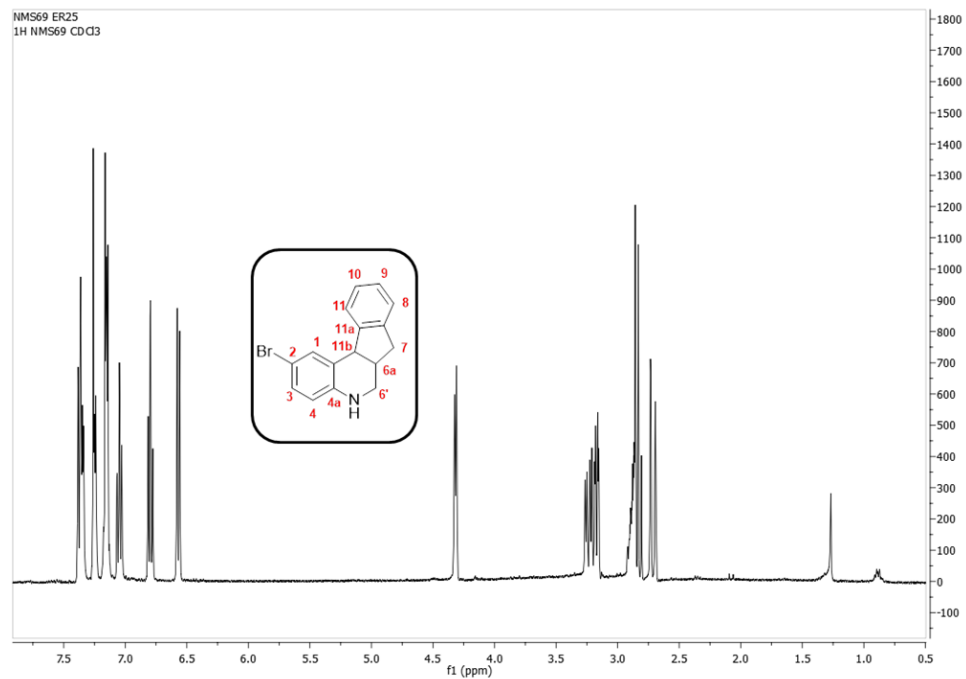
ANEXO I.1 ESPECTRO IR



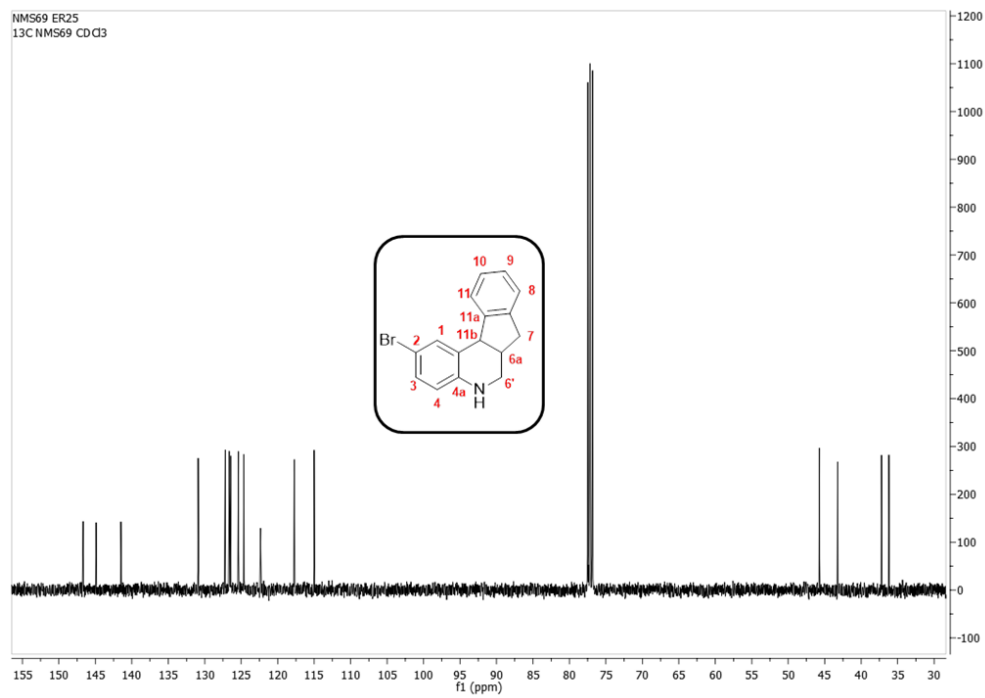
ANEXO I.2 ESPECTRO MS



ANEXO I.3 ESPECTRO ^1H RMN



ANEXO I.4 ESPECTRO ^{13}C RMN



ANEXO I.5 ESPECTRO DEPT-135

