

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS 6-AMINO-7H-
INDENO[2,1-c]QUINOLÍNICOS VÍA LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER
CATIÓNICA, ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DEL POTENTE AGENTE
ANTITUMORAL TAS-103**

CRISTIAN CAMILO BERNAL CARREÑO



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
MAESTRÍA EN QUÍMICA
BUCARAMANGA
2017**

**SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS 6-AMINO-7H-
INDENO[2,1-c]QUINOLÍNICOS VÍA LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER
CATIÓNICA, ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DEL POTENTE AGENTE
ANTITUMORAL TAS-103**

Autor:

CRISTIAN CAMILO BERNAL CARREÑO

Trabajo de investigación para optar al título de Maestría en Química



Director:

Prof. ARNOLD RAFAEL ROMERO BOHÓRQUEZ

Doctor en Química

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

MAESTRÍA EN QUÍMICA

BUCARAMANGA

2017

A Dios, fuente de vida y de toda inspiración, de quien tengo la certeza que siempre ha estado a mi lado.

A mis padres Julián Bernal y Sandra Carreño, por todo su amor y por ser los pioneros en darme el ejemplo de vida basado en una buena educación.

A Oscar Bernal por esta siempre a cada momento y ser una fuente de consejos, inspiración y apoyo incondicional

A mis hermanos, Laura, Carolina y Sergio, a quienes amo inmensamente y por quienes cada día, significaban unos de mis motores anímicos.

A esa persona y gran mujer que ha marcado significativamente mi último año de formación y a quien debo el aprendizaje de cosas maravillosas y sustanciales en mi desarrollo como persona, Ana María Nieto Soto.

AGRADECIMIENTOS

Agradecer al FONDO NACIONAL DE FINANCIAMIENTO PARA LA CIENCIA, LA TECNOLOGIA Y LA INNOVACIÓN FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS (COLCIENCIAS, No 110265842934) por su soporte financiero, por medio del cual fue posible la realización del presente trabajo de investigación.

En primer lugar, a mi director de tesis, Arnold Rafael Romero Bohórquez, por creer en mí y por todo su apoyo durante este camino recorrido y por haberme dado la oportunidad de trabajar bajo su orientación y enseñarme lo fabuloso de la síntesis orgánica, por enseñarme el valor y el don de la paciencia y la perseverancia.

A los profesores Julio Pinzón y Alirio Palma, por su tiempo brindado y por su importante labor como evaluadores.

A aquellos que compartieron conmigo el sitio de trabajo y que se apasionan por la química orgánica, a mi gran amigo Fausto Alejandro Marín quien estuvo en todo momento difícil como de alegría, a mi gran amiga Aurora Carreño por todos su apoyo y consejos durante este proceso de formación, Javier Cala por sus ocurrencias y *tips* de conspiración mundial, a Karime Luna por sus relatos y compartires en todo momento, y a todos aquellos (Silvia, Lynda, Julia, Mary, Checho, Fabián) que compartimos el laboratorio 406, por su compañía, consejos y charlas que hicieron más agradable cada uno de los días de síntesis orgánica.

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	21
1. MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES	23
1.1. TETRAHIDROQUINOLINAS Y QUINOLINAS	23
1.1.1 Derivados tetrahydroquinolínicos, compuestos naturales bioactivos y su importancia farmacológica	24
1.1.2 Las Quinolinas y tetrahydroquinolinas con actividad antineoplásica.....	31
1.2 LAS TOPOISOMERASAS Y SU CLASIFICACIÓN.....	33
1.2.1 Inhibición de las topoisomerasas y efecto de los inhibidores como agentes anticancerígenos.....	36
1.3 SINTESIS DE INDENOQUINOLINAS.....	38
1.4 METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE TETRAHIDROQUINOLINAS.....	42
1.4.1 Reacción de imino Diels-Alder (iDA).....	42
1.5 INFLUENCIA DEL CATALIZADOR EN LA REACCIÓN DE IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA.	46
1.5.1 Reacción tipo imino Diels-Alder catalizada por ácidos de Lewis.....	47
1.5.2 Reacción de imino Diels-Alder catalizada por ácidos de Bronsted	49
1.6 REACCIÓN DE IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA	51
1.7 SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA.....	51
1.8 REACCIÓN DE N-DESBENCILACIÓN CATALÍTICA	55
1.9 AROMATIZACIÓN OXIDATIVA DE TETRAHIDROQUINOLINA	57
1.10 FORMACIÓN DE N-ÓXIDOS Y AMINACIÓN DE QUINOLINAS.....	58
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	62
3. OBJETIVOS.....	64
3.1. Objetivo general.....	64

3.2. Objetivos específicos	64
4. PARTE EXPERIMENTAL	66
4.1. Consideraciones generales.....	66
4.2. Formación del núcleo heterocíclico base. Síntesis de las nuevas <i>N</i> -bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 4a-g, vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes empleando ácido ftálico como catalizador...	68
4.3. Desbencilación catalítica de las <i>N</i> -Bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 4a-g y obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 5a-e.....	76
4.4. Aromatización de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 5a-e para la obtención de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 6a-e.	82
4.5. Obtención de los correspondientes <i>N</i> -Óxidos de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 7a-e.....	88
4.6. Aminofuncionalización de los <i>N</i> -óxidos de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 7a-e : obtención de los derivados 6-amino-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos 8a-e.....	92
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	98
5.1 Obtención de las <i>N</i> -bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 4a-g vía la reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica.	100
5.1.1. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las <i>N</i> -bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 4a-4g. Influencia del catalizador. 102	
5.1.2. Síntesis de las <i>N</i> -bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 4a-g vía la reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes catalizada por ácido ftálico.....	105
5.2. Obtención de los 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos 5a-e vía una reacción de desbencilación catalítica.....	120
5.3. Aromatización de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 5a-e para la obtención de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 6a-6e.	137
5.4. Obtención de los correspondientes <i>N</i> -Óxidos de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 7a-e.....	150
5.5. Aminofuncionalización de los <i>N</i> -óxidos de las 7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolinas 7a-e y obtención de los derivados 6-amino-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos 8a-e.....	155

5.6. <i>N</i> -Alquilación con hidrocloreuro de 3-cloro <i>N,N</i> -dimetilpropilamina de los derivados 6-amino-7 <i>H</i> -indeno[2,1- <i>c</i>]quinolínicos 8a-e y obtención de los análogos estructurales al agente antitumoral TAS-103 9a-e.....	168
6. CONCLUSIONES	171
7. RECOMENDACIONES.....	173
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	174
BIBLIOGRAFÍA.....	189
ANEXOS	204

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Derivados quinolínicos de origen natural con importancia farmacológica.	24
Figura 2. Estructuras de antibióticos naturales tetrahydroquinolínicos.	25
Figura 3. Tetrahydroquinolinas con actividad antibacterial.	25
Figura 4. Quinolinas sintéticas con marcada actividad biológica.	26
Figura 5. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos presentes en la naturaleza. ..	27
Figura 6. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos con bioactividad relevante	28
Figura 7. Algunos compuestos tetrahydroquinolínicos con actividad antitumoral. .	32
Figura 8. Compuestos quinolínicos policíclicos con potente actividad antineoplásica.	33
Figura 9. Modelo del funcionamiento de las topoisomerasas.	34
Figura 10. Mecanismo de acción de las topoisomerasas I, II y su inhibición.	36
Figura 11. Inhibidores de la topoisomerasa y competidores del TAS-103.	38
Figura 12. Espectro IR para la N-bencil-2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	108
Figura 13. Fragmentación (EM) de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	111
Figura 14. Cromatograma de (EM-ESI-IT) para la N-Bencil-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4a	112
Figura 15. Espectro de ¹ H RMN de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	113
Figura 16. Ampliación espectro de ¹ H RMN de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	115
Figura 17. Espectro de ¹ H- ¹ H COSY de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	116
Figura 18. Ampliación espectro de ¹ H- ¹ H COSY de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	116
Figura 19. Espectros de ¹³ C RMN y DEPT-135 de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	117
Figura 20. Ampliación espectro de ¹³ C RMN de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	118
Figura 21. Espectro ¹ H ¹³ C-HSQC de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	119
Figura 22. Ampliación espectro ¹ H ¹³ C-HSQC de la N-Bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e	120

Figura 23. Bandas de absorción características en el espectro IR de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	123
Figura 24. Perfil cromatográfico del producto de desbencilación/hidrogenólisis N-Bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5a	126
Figura 25. Perfil cromatográfico del producto de desbencilación catalítica de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	126
Figura 26. Espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	128
Figura 27. Ampliación espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	129
Figura 28. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	130
Figura 29. Ampliación espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	131
Figura 30. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	133
Figura 31. Ampliación espectro de ^{13}C RMN de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	134
Figura 32. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	135
Figura 33. Ampliación espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	135
Figura 34. Diagrama ORTEP de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e	136
Figura 35. Espectro infrarrojo de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	141
Figura 36. Perfil cromatográfico del producto de la oxidación de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	143
Figura 37. Espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	144
Figura 38. Ampliación espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	145
Figura 39. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	145
Figura 40. Ampliación espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	146
Figura 41. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	147
Figura 42. Ampliación espectro de ^{13}C RMN de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	148
Figura 43. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	149

Figura 44. Ampliación espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro -7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e	149
Figura 45. Bandas de absorción características en el espectro IR del N-óxido de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7e	153
Figura 46. Perfil cromatográfico del N-óxido de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7e	154
Figura 47. Perfil cromatográfico del producto intermediario en la síntesis de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	156
Figura 48. Bandas de absorción características en el espectro IR de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	159
Figura 49. Perfil cromatográfico del producto de la aminación de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	160
Figura 50. Espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	161
Figura 51. Ampliación espectro de ^1H RMN de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	162
Figura 52. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	163
Figura 53. Ampliación espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	164
Figura 54. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	165
Figura 55. Ampliación espectro de ^{13}C RMN de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	166
Figura 56. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	167
Figura 57. Ampliación espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e	167

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Ruta sintética lineal y multipasos para la síntesis de indeno[2,1-c]quinolin-7-onas al TAS-103.....	39
Esquema 2. Síntesis one pot de tetrahydroindeno[2,1-c]quinolin-7-ona a partir de 1,3-indandiona.	40
Esquema 3. Síntesis de indeno[1,2-b]quinolinas a partir de propargil aldehídos y anilinas.....	40
Esquema 4. Síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas partiendo de vinil azidas.	41
Esquema 5. Síntesis de indeno[1,2-b]quinolinas y producción colateral de indeno[2,1-c]quinolinas	41
Esquema 6. Síntesis de 2-fenilquinolina usando la reacción de imino Diels-Alder.	43
Esquema 7. Posible mecanismo de la reacción Povarov.....	44
Esquema 8. Mecanismo por pasos de la reacción de Povarov catalizada por CAN.	45
Esquema 9. Origen de la diastereoselectividad en la reacción de Povarov.....	46
Esquema 10. Síntesis de 2-espirotetrahydroquinolinas.	47
Esquema 11. Síntesis de indeno[2,1c]quinolina mediante la reacción de aza DA.	48
Esquema 12. Síntesis de 2-ariltetrahydroquinolinas.	48
Esquema 13. Síntesis de tres componentes catalizada por BiBr ₃ para obtener THQs.	49
Esquema 14. Síntesis regio y diastereoselectiva de tetrahydroquinolinas aneladas.	50
Esquema 15. Síntesis quiral de espiro-tetrahydroquinolinas vía reacción de Povarov.....	50
Esquema 16. Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.	51
Esquema 17. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción imino DA catiónica.	52
Esquema 18. Síntesis de ciclopenta[c]quinolinas vía cicloadición [4π ⁺ +2π].	52
Esquema 19. El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de THQs.	53
Esquema 20. Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando Dy(OTf) ₃ como catalizador.....	53
Esquema 21. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de N-metil-N-alquilaminas.	54
Esquema 22. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de materias primas renovables.	54

Esquema 23. Síntesis de N-alil/propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas catalizada por ácidos de Lewis y Bronsted.....	55
Esquema 24. Desbencilación catalítica usando sodio metálico y amoniaco.....	56
Esquema 25. Desbencilación-oxidación de tetrahydroisoquinolinas.....	56
Esquema 26. Desbencilación catalítica utilizando Paladio soportado sobre carbono y etanol.	56
Esquema 27. Oxidación de tetrahydroquinolinas utilizando DDQ y MnO ₂	57
Esquema 28. Oxidación de tetrahydroindenonaftiridinas utilizando DDQ y Mn(AcO) ₃	58
Esquema 29. Oxidación de tetrahydroquinolinas utilizando azufre elemental.	58
Esquema 30. Clásica reacción de Chichibabin. aminación regioselectiva de quinolinas.....	59
Esquema 31. Síntesis de N-óxidos de quinolinas empleando UHP como oxidante.	59
Esquema 32. Síntesis de quinolinas N-óxidos empleando m-CPBA como oxidante.	60
Esquema 33. Metodología propuesta por Yin y colaboradores para acceder a las 2-aminoquinolinas.....	60
Esquema 34. Síntesis de las N-bencil-7H-indeno[2,1-c]-5,6,6a,11b-tetrahydroquinolinas 4a-g	68
Esquema 35. Síntesis de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e	76
Esquema 36. Síntesis de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e	82
Esquema 37. Síntesis de los N-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 7a-e . ..	88
Esquema 38. Síntesis de las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 8a-e	92
Esquema 39. Obtención de los análogos estructurales al agente antitumoral TAS-103.....	99
Esquema 40. Obtención de las N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-g	100
Esquema 41. Posibles mecanismos de reacción en la síntesis de las N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-g vía imino Diels-Alder catiónica mediada por ácidos.....	101
Esquema 42. Síntesis de la 5-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4d vía reacción imino Diels-Alder catiónica.	103
Esquema 43. Obtención de las respectivas N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-g vía reacción iDAcat.	106
Esquema 44. Obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e	121

Esquema 45. Producto obtenido después de la desbencilación/hidrogenación de los compuestos 4f y 4g	125
Esquema 46. Aromatización oxidativa de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e	139
Esquema 47. Obtención de los N-óxidos de las indeno[2,1-c]quinolinas 7a-e	150
Esquema 48. Obtención de los compuestos 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolínicos 8a-e	155

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Representantes de subfamilias de topoisomerasas.	35
Tabla 2. Algunos catalizadores utilizados en la reacción de Povarov.	43
Tabla 3. Efecto del catalizador en la síntesis de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4d a 25°C y CH ₃ CN como disolvente.....	103
Tabla 4. Nuevas N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-g sintetizadas, empleando indeno como dienófilo.....	106
Tabla 5. Bandas características en experimentos de infrarrojo para las N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-g	108
Tabla 6. Iones característicos (m/z) y tiempos de retención en los espectros de masas de las N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 4a-g . ..	110
Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e	121
Tabla 8. Principales bandas de absorción en el espectro IR para las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e	123
Tabla 9. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas para las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e	124
Tabla 10. Aromatización oxidativa de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d utilizando diferentes catalizadores.	137
Tabla 11. Rendimientos y estado físico de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e . 139	
Tabla 12. Bandas de absorción características en los espectros de IR de los compuestos 7H-indeno[2,1-c]quinolínicos 6a-e	140
Tabla 13. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas para las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e	142
Tabla 14. Propiedades fisicoquímicas de los N-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas. 7a-e	151
Tabla 15. Principales bandas de absorción en el espectro IR para los N-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas. 7a-e	152
Tabla 16. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas para los N-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas. 7a-e	154
Tabla 17. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos 8a-e	157
Tabla 18. Principales bandas de absorción en el espectro IR para las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 8a-e	158
Tabla 19. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas para las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 8a-e	160

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, ¹ H- ¹ H COSY, ¹ H, ¹³ C- HSQC DE LAS N-BENCIL-5,6,6a,11b-TETRAHIDRO-7H-INDENO[2,1-c]- QUINOLINAS 4a-g.....	205
Anexo 2. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, ¹ H- ¹ H COSY, ¹ H, ¹³ C- HSQC DE LAS 5,6,6a,11b-TETRAHIDRO-7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 5a-e.	217
Anexo 3. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, ¹ H- ¹ H COSY, ¹ H, ¹³ C- HSQC DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 6a-6e.	226
Anexo 4. ESPECTROS IR, DE LOS N-ÓXIDOS DE LAS 7H-INDENO[2,1- c]QUINOLINAS 7a-7e.	233
Anexo 5. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, ¹ H- ¹ H COSY, ¹ H, ¹³ C- HSQC DE LOS DERIVADOS 6-AMINO-7H-INDENO[2,1-c]QUINOLÍNICOS 8a-8e.	235

ABREVIATURAS

CCF: Cromatografía en capa fina

COSY: Correlated Espectroscopy

c: Cuarteta

d: Doblete

dd: Doble doblete

ddd: Doble doblete desdoblado

IR: Espectroscopía infrarroja

HMQC: Heteronuclear Multiple Quantum

Hz: Hertzios

iDA: Imino Diels-Alder

J: Constante de acoplamiento

m/z: Relación masa-carga

m: multiplete

M⁺: Ion molecular

MW: Micro waves (microondas)

ppm: Partes por millón

pf: Punto de fusión

RMN: Resonancia magnética nuclear

s: Singulete

t: Triplete

TFA: Ácido trifluoroacético

RESUMEN

Título: SÍNTESIS DE NUEVOS DERIVADOS 6-AMINO-7*H*-INDENO[2,1-*c*]QUINOLÍNICOS VÍA LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA, ANÁLOGOS ESTRUCTURALES DEL POTENTE AGENTE ANTITUMORAL TAS-103*

Autor: BERNAL CARREÑO, Cristian Camilo **

Palabras clave: Reacción imino Diels-Alder catiónica, Tetrahydroquinolinas, Indeno[2,1-*c*]quinolinas, Actividad citotóxica, Agente TAS-103.

Descripción:

En la naturaleza existe un amplio número de compuestos que han demostrado prometedoras propiedades biológicas. En la Síntesis Orgánica un grupo de sistemas bioactivos son los clasificados como compuestos heterocíclicos. Estas moléculas están diseñadas para interactuar con múltiples dianas biológicas, lo que les confiere propiedades bioactivas. Las quinolinas conforman una familia de sistemas heterocíclicos y poseen aplicaciones sintéticas significativas, como, la reacción de imino Diels-Alder catiónica, diversas propiedades biológicas como agentes anticancerígenos y representan una clase de farmacóforo presente en muchos agentes terapéuticos como es el caso del agente antitumoral TAS-103. El agente antitumoral TAS-103 es reconocido por ser un inhibidor doble en la acción de las Topoisomeras y fue desarrollado como un agente anticáncer ya que mostró concentraciones inhibitorias medias efectivas desde su descubrimiento.

Continuando con los esfuerzos del grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal, la reacción [4+2] tipo imino Diels-Alder catalizada por ácido entre *N*-bencilanilinas, formaldehído y dienófilos como el indeno, brinda versatilidad para la síntesis de *N*-bencil 7*H*-indeno[2,1-*c*]tetrahydroquinolinas siendo este el fragmento tetracíclico inicial que existe como análogo en las indeno[2,1-*c*]quinolinas y a su vez en el agente antitumoral TAS-103.

En resumen esta investigación se orientó hacia la obtención de compuestos 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos mediante la reacción de imino Diels-Alder catiónica de tres componentes como herramienta útil en la construcción del tetraciclo fundamental indenoquinolínico. A su vez empleando reacciones versátiles como desbencilación catalítica y aromatización oxidativa se accedió al núcleo 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico para luego realizar una aminación, seguida de una alquilación en la posición 6 de los derivados quinolínicos y lograr así la síntesis de los análogos estructurales del potente agente antitumoral TAS-103. Los 42 compuestos tuvieron rendimientos de reacción entre el 70 y 98% y fueron elucidados estructuralmente mediante, espectroscopía IR, espectrometría de masas ESI-MS-IT, resonancia magnética nuclear RMN y difracción de rayos X (Monocristal).

* Proyecto de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez. Doctor en Química.

ABSTRACT

Title: SYNTHESIS OF NEW DERIVATIVES 6-AMINO-7*H*-INDENO[2,1-*c*]QUINOLINES VIA IMINE DIELS-ALDER REACTION, ANALOGUES OF TAS-103 AGENT.

Author: BERNAL CARREÑO, Cristian Camilo **

Key Words: Imino Diels-Alder Reaction, Tetrahydroquinolines, Indeno[2,1-*c*]quinolines, cytotoxicactivity, TAS-103 Agent.

Description:

In nature there are a lot of compounds that have been shown promising biological properties. In organic synthesis a group of bioactive systems are classified as heterocyclic compounds. This molecules are design to interact with multiple biological targets, which give them bioactive properties. The quinolines forma a family of heterocyclic systems and have significant synthetic applications as the cationic imino Diels-Alder reaction, different biological properties as anticancer agents and represents a class of pharmacophore present in many therapeutic agents as is the case of antitumor agent TAS-103. The antitumor agent TAS-103 is recognized to be a double inhibitor in the action of the Topoisomers and was developed as an anticancer agent since it showed inhibitory concentrations since its discovery.

Continue with the efforts of the group of Investigation on Organic Compounds of Medicinal Interest, the [4+2] imino Diels-Alder reaction catalyzed by acid between *N*-bencylanilines, formaldehyde and dienophiles such as indene, provide versatility for synthesis of *N*-bencil 7*H*-indene[2,1-*c*]tetrahydroquinolines being this the initial tetracyclic fragment that exist as analogous in the indene[2,1-*c*]quinolines and at the same time the antitumor agent TAS-103.

In summary, this investigation was oriented toward the preparation of 6-amino-7*H*-indene[2,1-*c*]quinolinic compounds through the cationic imino Diels-Alder reaction of three components as a useful tool in construction of the indenoquinolinic basic tetracycline. At the same time employing versatile reactions like catalytic debenzilation and oxidative aromatization the 7*H*-indene[2,1-*c*]quinolinic nucleus was accessed and then an amination, followed by an alkylation at 6 position of the quinolinic derivates and thus achieving the synthesis of the structural analogs of potent antitumor agent TAS-103. The 42 compounds had reaction yields between 70 and 98%, and were elucidated estructurally by IR spectroscopy, mass sprectrometry ESI-MS-IT, nuclear magnetic resonance RMN and X-ray diffraction (Monocrystal).

* Master Degree

** Sciences Department.. Director: Arnold Rafael Romero Bohórquez. Doctor en Química

INTRODUCCIÓN

La mayoría de la humanidad se encuentra sujeta a estilos de vida y a factores de riesgo que han incidido en que un importante grupo de enfermedades se conviertan en una seria amenaza y en un problema real de salud pública. A pesar de que históricamente, para muchas de estas enfermedades se ha encontrado cura o un tratamiento paliativo, el cáncer se caracteriza por ser una de las patologías más frecuentes y con mayor mortalidad alrededor del mundo. El cáncer es considerado una grave amenaza, y si se consideran como factores de riesgo el subdesarrollo, la desinformación y los problemas de acceso al sistema de salud, comunes en países como Colombia, el problema se agudiza y el panorama no es para nada alentador. Todo lo anterior, en su conjunto, contribuye a la incidencia y, por lo general, a la detección tardía de la enfermedad y, por tanto a elevadas tasas de mortalidad.¹Teniendo en mente la obvia necesidad de combatir las enfermedades, incluido el cáncer, ha habido un progreso significativo en el desarrollo e implementación de estrategias para sintetizar nuevos agentes terapéuticos, así como en el mejoramiento de los aspectos relevantes de la farmacocinética y biodisponibilidad.

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 con gran actividad biológica². Un sin número de nuevas moléculas han demostrado excelentes propiedades de selectividad, haciéndolas fármacos más seguros y potentes. Sin embargo, aún faltan muchas estructuras por descubrir; actualmente existen fármacos poco seguros y además muchos microorganismos han adquirido resistencia a muchos de los tratamientos clínicos. Todo lo anterior incentiva a los químicos orgánicos y medicinales a explorar en la naturaleza o a desarrollar nuevas metodologías sintéticas de modo que en un futuro cercano se cuente con un verdadero grupo de excelentes compuestos para su estudio farmacológico.

Desde la química orgánica se han venido reuniendo esfuerzos para preparar y evaluar diversos compuestos capaces de inhibir la reproducción y el crecimiento de las células tumorales con el fin de poder ofrecer un tratamiento quimioterapéutico eficaz.³ De estos compuestos cabe resaltar el importante papel que desempeñan aquellas moléculas que contienen en su estructura el núcleo quinolínic, ya que han mostrado una potente actividad antitumoral a través de la inhibición de diversos mecanismos celulares.⁴ Una de las moléculas que presenta actividad antineoplásica considerable y que además es un compuesto quinolínic es el agente antitumoral (6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona, más conocido como TAS-103, sobre el cual, incluso, ya se han realizado algunos estudios clínicos.⁵

Considerando lo anterior y con el propósito de contribuir a la creación de una quimioteca de compuestos con promisoría actividad antineoplásica, en esta investigación se abordó: 1) la síntesis de moléculas estructuralmente análogas al agente TAS-103 empleando como estrategia clave la reacción imino Diels-Alder catiónica (iDAcat), N-desbencilaciones mediadas por hidrógeno y un catalizador de paladio soportado en carbón, aromatizaciones oxidativas con azufre elemental, aminaciones vía *N*-óxidos intermediarios y finalmente reacciones de alquilación en grupos amino; 2) la diversificación estructural del núcleo indeno[2,1-*c*]quinolínic mediante una serie de reacciones y metodologías clásicas, que permitirá, a su vez, acercarnos sintéticamente y en gran medida al agente antitumoral TAS-103; 3) la evaluación de la actividad citotóxica de los compuestos sintetizados frente a diferentes líneas celulares, incluyendo células de hepatoma humano (HepG2), células de cuello uterino (HeLa), células de pulmón (A549) y células de melanoma murino (B16F10).

Los autores agradecen al FONDO NACIONAL DE FINANCIAMIENTO PARA LA CIENCIA, LA TECNOLOGIA Y LA INNOVACIÓN FRANCISCO JOSÉ DE CALDAS (COLCIENCIAS, No 110265842934) por su soporte financiero, por medio del cual fue posible la realización del presente trabajo de investigación.

1. MARCO DE REFERENCIA Y ANTECEDENTES

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 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 sólo se centra 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 que son muchas las metodologías que permiten acceder a dichos sistemas de manera eficiente y hasta estereoselectiva.

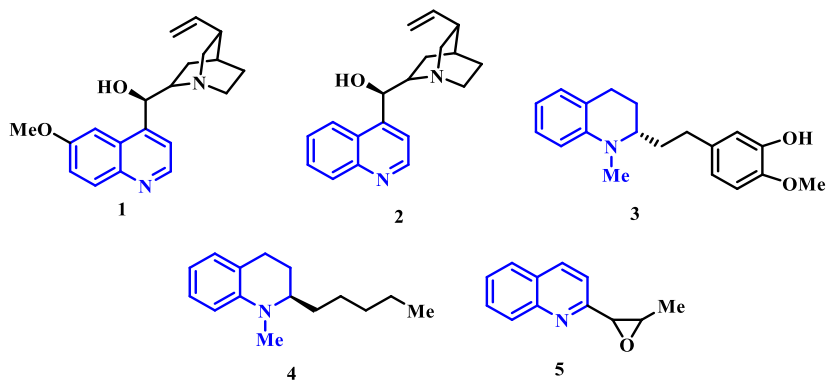
Son muchas las aplicaciones que se han reportado de las tetrahydroquinolinas, incluyendo su actividad como agentes antimaláricos⁶, antioxidantes⁷, antitumorales⁸ y antiinflamatorios⁹, demostrándose así el alto espectro biológico de estos sistemas.

1.1 TETRAHIDROQUINOLINAS Y QUINOLINAS

1.1.1 Derivados tetrahydroquinolínicos, compuestos naturales bioactivos y su importancia farmacológica. Las quinolinas y sus análogos reducidos, las tetrahydroquinolinas, son un extenso e importante grupo de heterociclos nitrogenados que hacen parte de los alcaloides. Los compuestos (tetrahydro)quinolínicos están presentes en muchas sustancias heterocíclicas de origen natural y muestran un amplio rango de actividad biológica. En la química medicinal, por ejemplo, estos compuestos se destacan principalmente porque algunos de ellos han sido útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades.

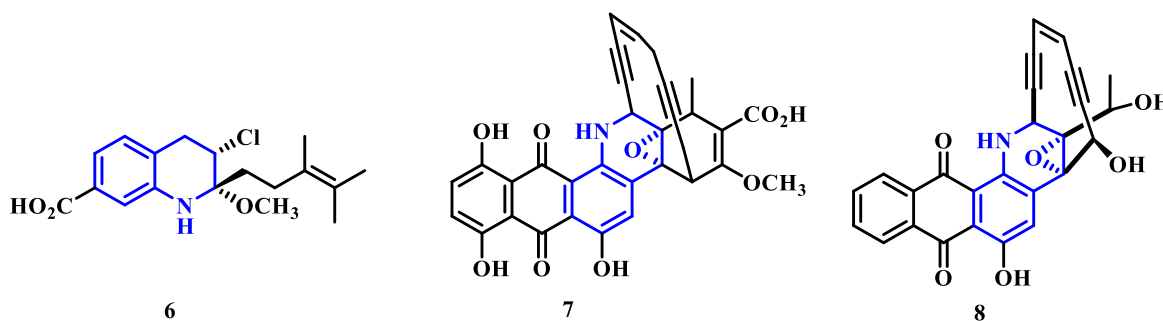
En la naturaleza se encuentran alcaloides quinolínicos como la quinina (1) y la cinchonidina (2), aislados del árbol *Cinchona officinalis* (Figura 1). Estos dos alcaloides, pero en especial la quinina, adquirieron una inmensa importancia en la lucha contra el *Plasmodium falciparum*, uno de los parásitos causantes de la malaria. De manera similar, la galipeina (3), la angustureina (4) y la chimanina D (5), alcaloides extraídos de los árboles *Galipea longiflora* y *Galipea officinalis*, han sido utilizados contra afecciones como la diarrea, la fiebre y el tratamiento de algunos estados paralíticos. Han mostrado actividad biológica potente contra la leishmaniasis cutánea y actividad gastroprotectora. Además, de buena actividad antiprotozoaria, retroviral, citotóxica y en especial contra la tuberculosis.¹⁰⁻¹⁴

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



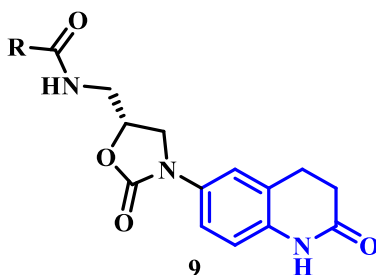
Algunos derivados tetrahydroquinolínicos han demostrado ser agentes antibióticos de amplio espectro. En este sentido, Omura y Nakagawa aislaron de bacterias *Streptomyces nitrosporeus* un antibiótico activo contra ADN y ARN virus, conocido como virantmicina (6).¹⁵ Otro importante antibiótico es la dinemicina A (7), un antibiótico eno-diínico, el cual exhibe gran potencia contra una variedad de líneas celulares de cáncer, la leucemia P388 y células de melanoma B16. Recientemente, Davies y colaboradores reportaron el aislamiento de un nuevo antibiótico eno-diínico conocido como uncialamicina (8). Este antibiótico exhibe potente actividad antibacteriana *in vitro* contra bacterias patógenas, incluyendo la *Cepacia Burkholderia*, una de las principales causas de la morbilidad y la mortalidad en pacientes con fibrosis quística (Figura 2).¹⁶

Figura 2. Estructura de antibióticos naturales tetrahydroquinolínicos.



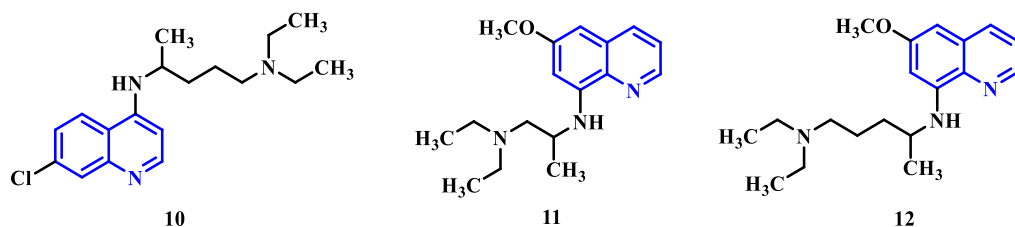
Otros derivados tetrahydroquinolínicos como los compuestos (9) también han presentado importantes propiedades antibióticas y además selectivas, las cuales deben su efecto a la inhibición de la síntesis de proteínas de las bacterias *S. aureus* y *S. neumoniae*^{17,18} y además han sido reportados algunos derivados tetrahydroquinolínicos que interactúan con importantes dianas retrovirales que son claves en el tratamiento del VIH (Figura 3).

Figura 3. Tetrahydroquinolina con actividad antibacterial.



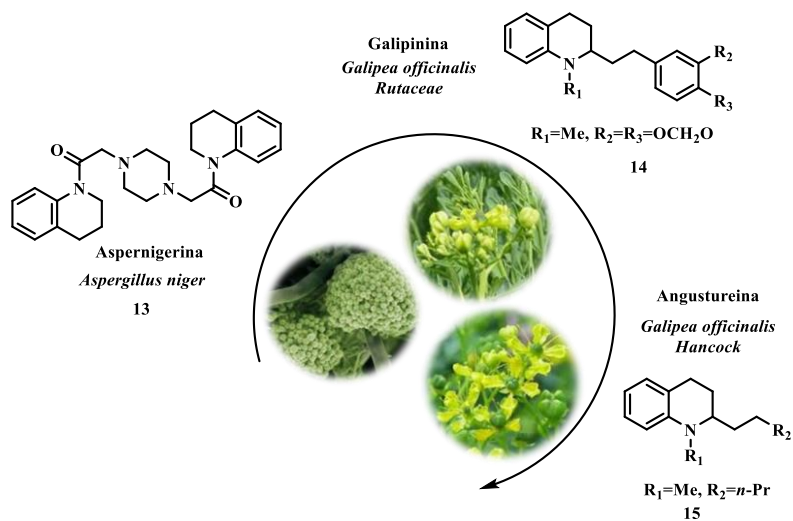
La bioactividad de los derivados (tetrahydro)quinolínicos obtenidos a partir de fuentes naturales, llevó a la investigación y generación de una extensa librería de estas moléculas para el análisis y estudio de su actividad biológica. De este modo, fueron sintetizadas la cloroquina (10), la plasmocina (11) y la primaquina (12), compuestos quinolínicos antiparasitarios efectivos contra la cepa más agresiva del plasmodio causante de la malaria (Figura 4).¹⁹

Figura 4. *Quinolinas sintéticas con marcada actividad biológica.*



También, dentro de la química de productos naturales existen fuentes abundantes que 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 la tetrahydroquinolina, presentan actividad biológica representativa. En la Figura 5 se muestran diferentes estructuras de compuestos ampliamente distribuidos en la naturaleza. Algunos ejemplos incluyen moléculas reconocidas como la aspernigerina²¹ (13), galipinina²² (14) y Angustureina²³ (15).

Figura 5. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos presentes en la naturaleza.

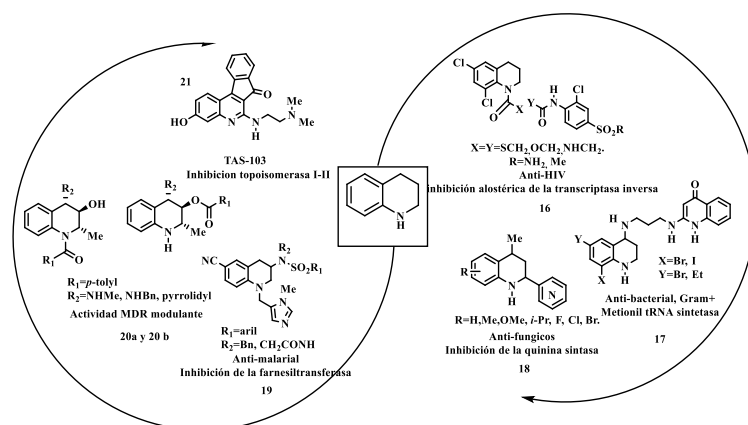


El alcaloide tetrahydroquinolínico 2-sustituido galipinina, aislado de *Galipea officinalis* Rutaceae, planta nativa de Venezuela, demostró una potente actividad *in vitro* antiprotozoaria. con un IC₅₀ entre 0.24 y 6.12 μ M.²⁴ Otro de los alcaloides tetrahydroquinolínicos de origen natural es la angustoreina, 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,^{25,26} y algunos de sus derivados presentan propiedades antidepresivas. Por otro lado, el alcaloide aspernigerina, aislado de la cepa *Aspergillus niger* IFBE003, un hongo endófito que se encuentra en las hojas sanas del pasto *Cynodon dactylon*, presenta actividad antitumoral contra el epidermoide nasofaríngeo, el carcinoma de cuello uterino y carcinomas colorectales, con valores de IC₅₀ de 22, 46, y 35 μ M, respectivamente²⁷.

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-VIH²⁸, actividad antibacterial²⁹, anti-fúngica³⁰ y anti-malárica³¹, entre otras. (Figura 6).

Figura 6. Algunos derivados tetrahydroquinolínicos con bioactividad relevante.



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 encuentran los derivados tetrahydroquinolínicos *N*-sustituidos (16), los cuales presentan actividad anti-HIV. Estos compuestos resultaron ser poderosos inhibidores no nucleósidos 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, que son candidatos a inhibidores potentes de la transcriptasa inversa asociada al HIV-1.²⁸

Por otro lado, se encuentran los compuestos tetrahydroquinolínicos 4-amino sustituidos (17), los cuales demostraron ser potentes antibacterianos, ya que inhiben la ARNt metionil sintetasa del *Staphylococcus aureus*. Además, mostraron excelente actividad anti-bacteriana contra bacterias patógenas del género

Staphylococcus y *Enterococcus*, incluyendo cepas resistentes a los antibióticos clínicos.²⁹

El antibiótico de uso clínico mupirocina (ácido pseudomónico), es un agente tópico recomendado para la prevención y erradicación de los brotes de *Staphylococcus aureus*; que es resistente a la 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.³⁰

A pesar de la variedad de compuestos tetrahydroquinolínicos terapéuticos y de fármacos, con bioactividad antifúngica, los agentes más utilizados tienen grandes inconvenientes como la toxicidad, los 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.³¹

En la actualidad, los enzimas implicados en la síntesis de polisacáridos de la pared celular son uno de los blancos más populares de medicamentos antifúngicos.³² Aunque el proceso y su inhibición siguen sin estar claros, este objetivo también da esperanza para un mejor tratamiento. La inhibición de un enzima específica para una pared celular de varios hongos, entre ellos *Aspergillus* y *Candida*.³³ Del mismo modo, se han realizado ensayos para determinar la actividad contra (1,3)-D-glucano sintasa y quitina sintasa. Estos trabajos fueron desarrollados previamente por el grupo de investigación del doctor Kouznetsov.³⁴

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 (18), presentan valores de IC₅₀ entre 0,25 g/mL y 0,09 g/mL contra (1,3)-D-glucano sintasa y quitina sintasa, respectivamente.³⁵

Otra 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.²⁵ Las primeras investigaciones con ratones infectados con malaria muestran que las tetrahydroquinolinas PFTIs reducen drásticamente la parasitemia y conducen a la erradicación del parásito en la mayoría de los animales. Estos estudios describen una nueva clase de potentes THQ-PFTIs con actividad antimalárica. Los compuestos tetrahydroquinolínicos (19) muestran 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 del enzima PfPFT.³⁶

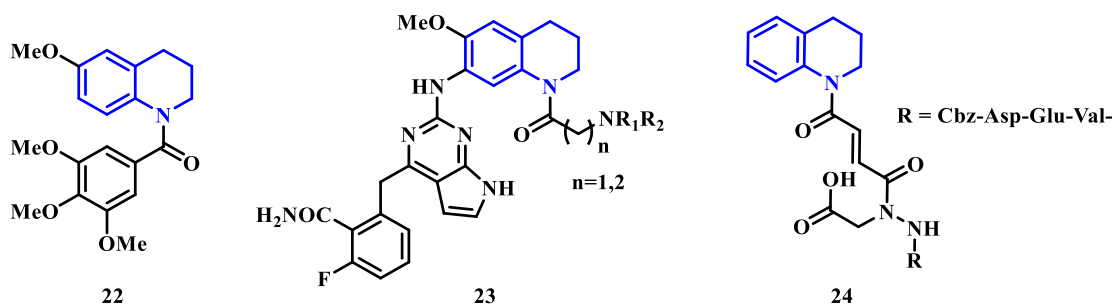
Las tetrahydroquinolinas presentan varias características estructurales catalogadas como beneficiosas a las cuales se les asocia gran actividad farmacológica. Estos compuestos heterocíclicos presentan uno o más anillos aromáticos, un átomo de nitrógeno alifático, y varios aceptores de enlaces de hidrógeno. 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 (20a) (IC₅₀ = 0,34 μM) y la tetrahydroquinolina *O*-acilada (20b) (IC₅₀ = 0.43

μM) mostraron en ensayos *in vitro*, buena capacidad para inhibir la P-glicoproteína (PGP) en células específicas.^{37, 38}

1.1.2 Las Quinolinas y tetrahydroquinolinas con actividad antineoplásica. Tal como se mencionó en la introducción, el cáncer es una de las enfermedades que cobra un gran número de vidas en la actualidad y, de acuerdo con la OMS, se espera que para el año 2030 se alcance la cifra record de 13.1 millones de muertes anuales a causa de esta patología, por lo que ha sido necesario dirigir esfuerzos en la búsqueda de nuevos y selectivos agentes antitumorales. En la actualidad existen numerosos compuestos que son utilizados como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de esta enfermedad y cuya actividad antineoplásica se debe a diferentes mecanismos de inhibición celular completamente estudiados.

Dentro de dichos compuestos bioactivos diversas tetrahydroquinolinas han mostrado actividad antitumoral. Este es el caso del compuesto tetrahydroquinolínico (22), un inhibidor de la polimerización de la tubulina, cuya acción se refleja en la interrupción de la mitosis celular.³⁹ De manera similar, los compuestos (23) y (24) son capaces de inhibir enzimas involucradas en la oncogénesis y la modulación de la apoptosis, como lo son la IGF-1R tirosina cinasa⁴⁰ y la caspasa,⁴¹ respectivamente (Figura 7).

Figura 7. Algunos compuestos tetrahydroquinolínicos con actividad antitumoral.

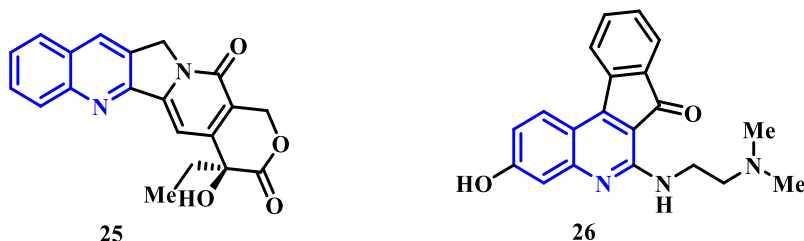


Igualmente, cabe resaltar la importancia de la camptotecina (25), un compuesto quinolínico extraído del árbol *Camptotheca acuminata*, inhibidor de la topoisomerasa I (Top I) que es utilizado actualmente como medicamento antineoplásico (Figura 8).⁴² Sin embargo, algunos inconvenientes, como la fácil apertura del anillo lactónico y la generación de un hidrocarboxilato altamente afín a la albúmina sérica humana y la reversibilidad del complejo ADN-enzima-camptotecina, han limitado su utilidad clínica.⁴³

Por último, se encuentra un compuesto quinolínico tetracíclico con reconocida actividad antitumoral, el 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona, más conocido como el agente TAS-103 (Figura 8) 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 G₂ en la detención del ciclo celular antes de la muerte celular. Es bastante común que un medicamento contra el cáncer afecte tanto el ciclo celular como la maquinaria apoptótica.⁴⁴

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 las topoisomerasas I-II, c) muestra potentes efectos citotóxicos en ensayos *in vitro* y d) Presenta actividad antitumoral *in vivo* contra tumores humanos (26). Este compuesto inhibe el 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 (Figura 8).⁴⁵

Figura 8. Compuestos quinolínicos policíclicos con potente actividad antineoplásica.



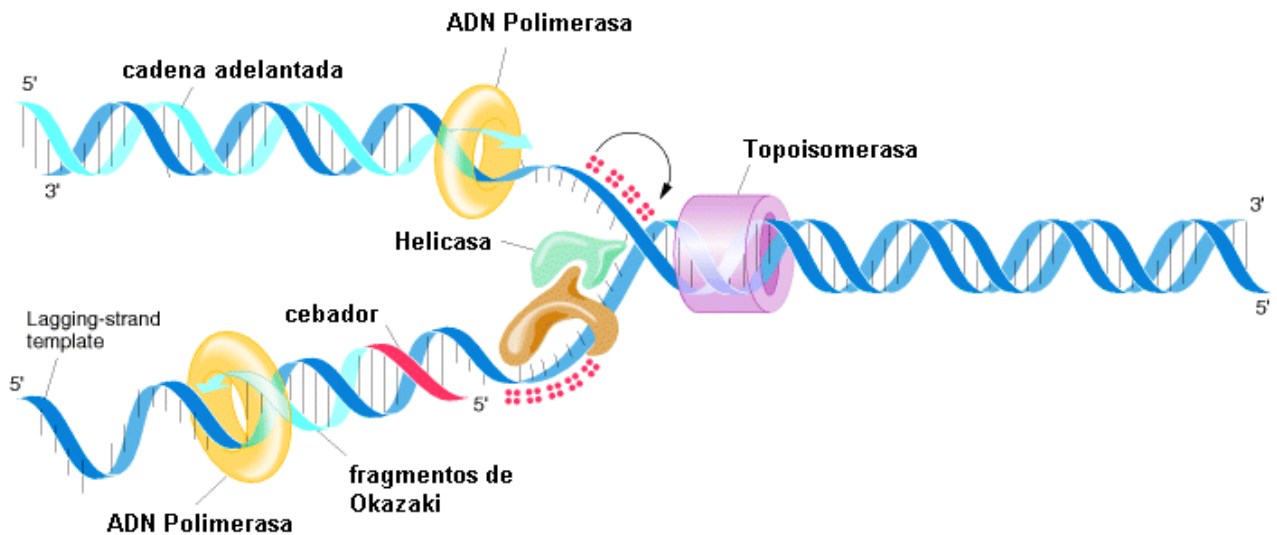
Dada la importancia que tienen los enzimas topoisomerasas, se discutirán a continuación las principales características de dichos enzimas. La discusión se centrará en los aspectos más relevantes del enzima topoisomerasa (I–II), ya que el conocimiento detallado de estos blancos terapéuticos permitirán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

1.2 LAS TOPOISOMERASAS Y SU CLASIFICACIÓN

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.

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, la transcripción y la recombinación, procesos en donde estos enzimas son vitales (Figura 9).⁴⁶

Figura 9. Modelo del funcionamiento de las 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. En segundo lugar, las estructuras cristalinas de numerosos fragmentos de la topoisomerasa se han publicado en los últimos años y proporcionan información clave sobre el funcionamiento de estas enzimas.⁴⁷

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, el enzima es liberado y nuevamente se liga el ADN. Esos enzimas que escinden solamente una cadena del ADN se definen 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 se presenta una división por subfamilias, las cuales se basan en consideraciones estructurales. La Tabla 1 enumera los representantes de las distintas subfamilias de ambas topoisomerasas procariontas y eucariotas.⁴⁸

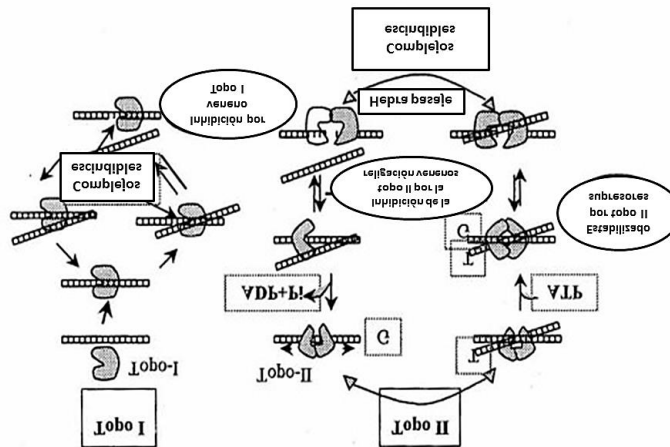
Tabla 1. Representantes de subfamilias de topoisomerasas.

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 Inhibición de las topoisomerasas y efecto de los inhibidores como agentes anticancerígenos. Puesto que la cantidad de topoisomerasas es generalmente elevado en células malignas y activa el crecimiento de estas células, éstos 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 el enzima y el ADN o por la inhibición de la actividad catalítica (Figura 10).⁴⁹ 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 mayor especificidad que resulta en la toxicidad del tejido normal, esto ha limitado el éxito de la terapia de cáncer, usando fármacos basados en topoisomerasas.⁵⁰

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.⁵¹

Figura 10. Mecanismo de acción de las topoisomerasas I, II y su inhibición.



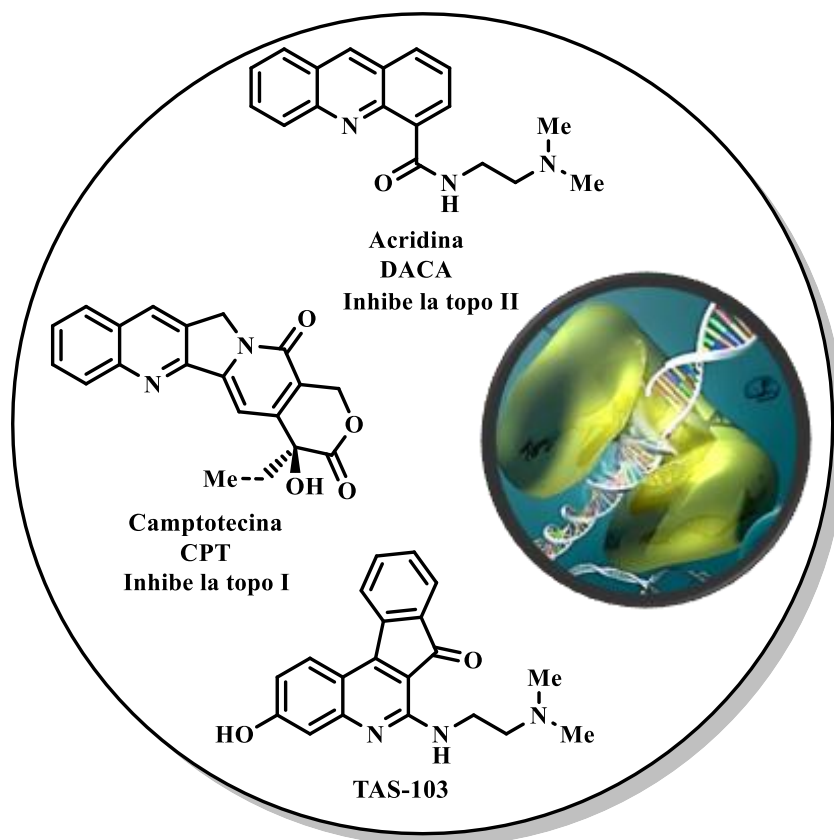
Hay dos tipos de inhibidores de topoisomerasas, los venenos de la topoisomerasa y los inhibidores catalíticos de la enzima.

En primera instancia, los venenos de la topoisomerasa ejercen sus efectos citotóxicos mediante la estabilización de los complejos covalentes entre el 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.^{52,53} El filamento proteínas-ADN se rompe y al no repararse de manera eficiente, induce a la apoptosis.⁵⁴ Los únicos fármacos clínicamente activos que se dirigen a las topoisomerasas I y II hasta ahora conocidos son epipodofilotoxinas como el etopósido (inhibidor de Topo II) y la camptotecina (inhibidor de Topo I).⁵⁵

Por otra parte, los inhibidores catalíticos restringen la actividad del enzima en la catálisis al no permitir que este funcione en sí y, por lo tanto, no permiten que las topoisomerasas rompan el filamento. Algunos ejemplos de este tipo de inhibidores son la acridina y sus derivados, la merbarona, la suramina y las bisdioxopiperazinas.⁵⁶

El estudio del TAS-103 proporcionó un enfoque diferente para la inhibición de las topoisomerasas, 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 hidroxilo. La estructura de anillo plana, junto con el resto del dimetilamino, sugiere que TAS-103 puede ser un agente de intercalación de ADN. En la Figura 11 se muestra un ejemplo de cada tipo de inhibidor. El TAS-103 inhibe la topoisomerasa I de manera similar a la de CPT, y también posee una actividad inhibitoria de la topoisomerasa II, mucho más que la del DACA.⁵⁷

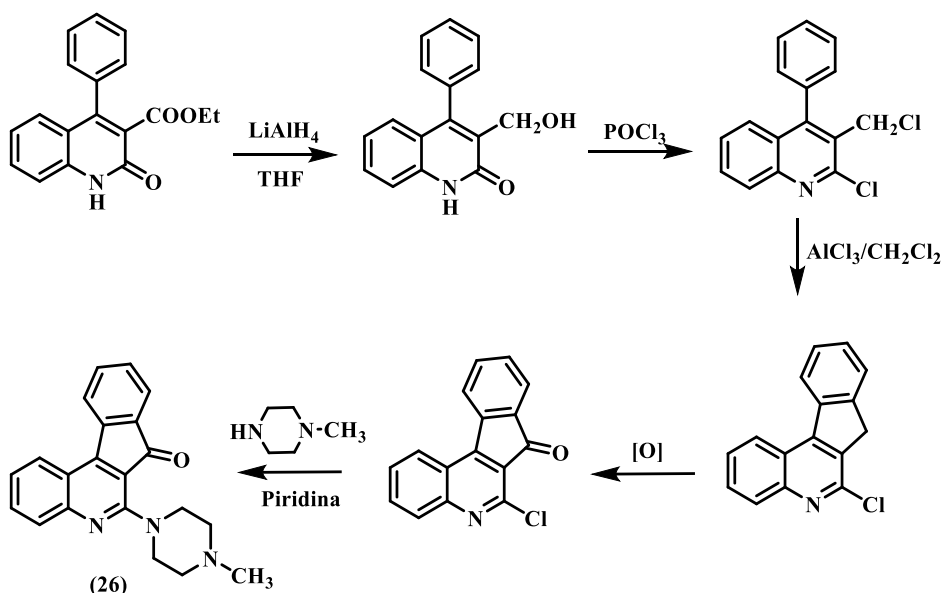
Figura 11. Inhibidores de la topoisomerasa y competidores del TAS-103.



1.3 SINTESIS DE INDENOQUINOLINAS

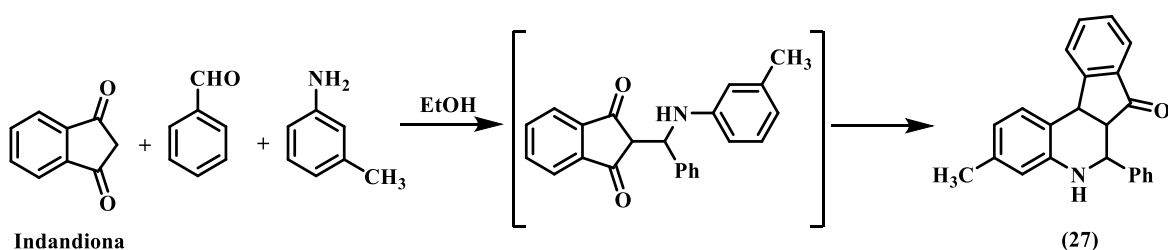
Las rutas sintéticas disponibles para obtener los derivados de quinolinas previamente mencionados se basan en síntesis lineales de múltiples pasos, en su mayoría muy complejos y que, además, demandan el uso de materias primas de difícil acceso haciendo poco factibles estas metodologías. A manera de ejemplo, se presenta uno de los trabajos reportados por Anzini y colaboradores,⁵⁸ quienes plantearon una ruta sintética lineal y de multipasos donde se llevó a cabo una ciclación intramolecular de Friedel-Crafts catalizada por tricloruro de aluminio de un derivado quinolínico-3-clorometil sustituido como paso clave, lo cual permitió la síntesis de las correspondientes 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 (26) fue propuesto como un potencial agente antiinflamatorio que presenta actividad sobre receptores de la 5-HT (Esquema 1).



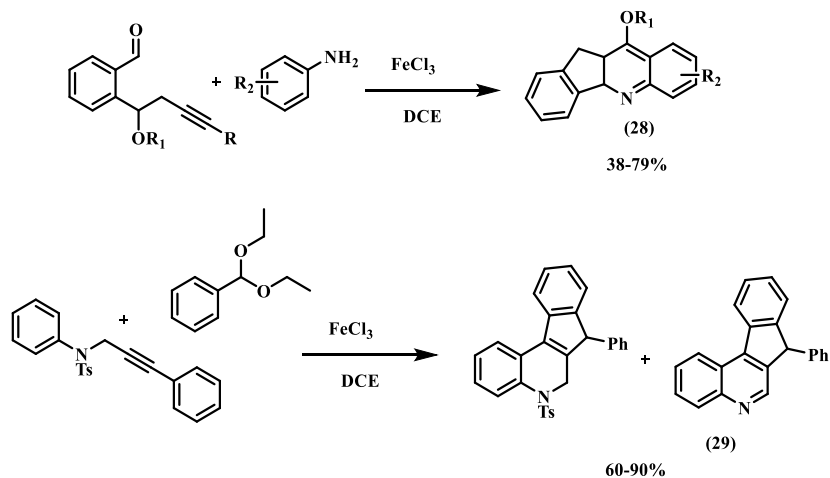
Esquema 1. Ruta sintética lineal y multipasos para la síntesis de indeno[2,1-c]quinolin-7-onas al TAS-103.

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, esta metodología permitió el acceso a otros tipos de análogos estructurales del TAS-103. De esta manera, Afsah y colaboradores,⁵⁹ llevaron a cabo una reacción de cicloadición in situ “one-pot” a partir de la inda-1,3-diona, benzaldehído y *m*-toluidina, para la obtención de la respectiva tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona (27) (**Esquema 2**). Este análogo y sus derivados mostraron promisoría actividad sicofarmacológica y anticoagulante.



Esquema 2. Síntesis one pot de tetrahydroindeno[2,1-c]quinolin-7-ona a partir de 1,3-indandiona.

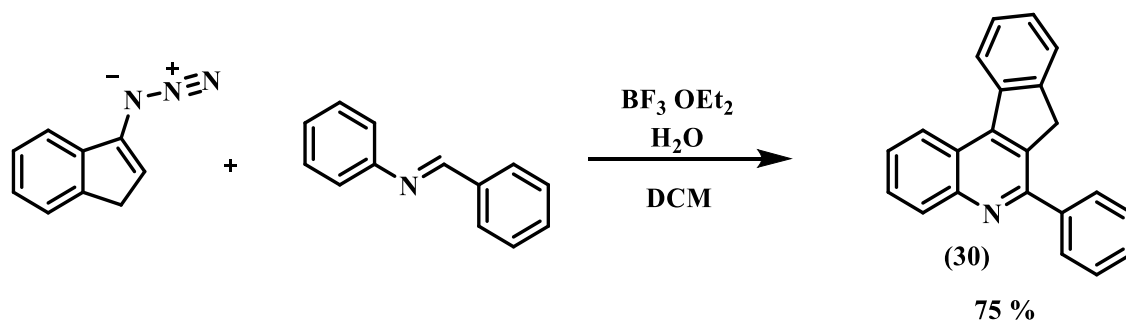
Otros reportes en la literatura que muestran la síntesis de derivados indenoquinolínicos y que, a su vez, involucran cicloadiciones o ciclaciones intramoleculares empleando precursores con el fragmento acetilénico, incluyen la obtención de una quimioteca de derivados indeno [1,2-*b*]quinolínicos (28) vía reacción de Povarov,⁶⁰ y la síntesis de una serie de nuevas indeno [2,1-*c*]quinolinas 7-*aril* sustituidas (29), las cuales fueron obtenidas a través de una reacción de carboarilación/ciclación.⁶¹ En ambos casos la reacción es catalizada por FeCl₃ y se emplea dicloroetano (DCE) como disolvente (Esquema 3).⁶¹



Esquema 3. Síntesis de indeno[1,2-*b*]quinolinas a partir de propargil aldehídos y anilinas.

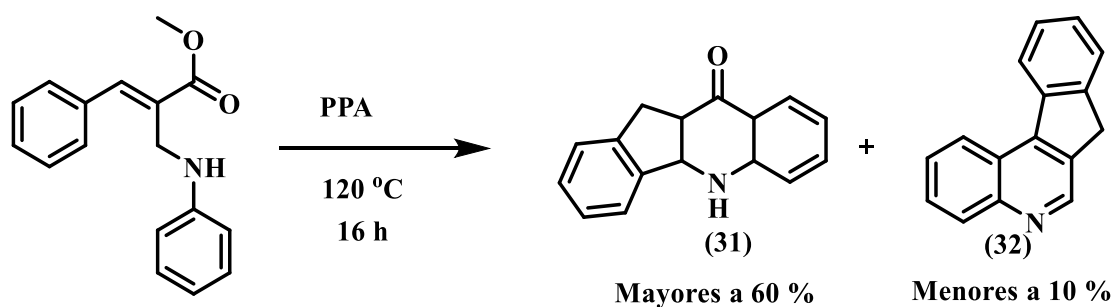
Un reciente reporte (2014)⁶² mostró que algunas indenazidas, permiten acceder a compuestos indeno[2,1-*c*]quinolínicos 6-fenil(aril) sustituidos en un solo paso. Tal como se ha de esperar el proceso involucra la formación de una de indeno[2,1-

c]tetrahydroquinolina, que a su vez es convertida *in situ* a la respectiva de indeno[2,1-c]quinolina (30). Esta reacción inicialmente fue mediada por dieterato trifluoruro de boro empleando diclorometano como disolvente y en general transcurre con buen rendimiento (Esquema 4).



Esquema 4. Síntesis de indeno[2,1-c]quinolinas partiendo de vinil azidas.

Por último, vale la pena mostrar un reciente reporte de Lee y colaboradores⁶³ el cual permite la síntesis del anillo indenoquinolínico como producto de una reacción colateral cuando se pretendía obtener compuestos de tipo tetrahydroindeno[1,2-b]quinolin-10-ona (31) por medio de aductos de tipo Baylis-Hillman. Dentro de esta reacción se produce un reacción colateral que permite la obtención de algunas indeno[2,1-c]quinolinas (32) pero con muy bajos rendimientos, menores al 10%. (Esquema 5)



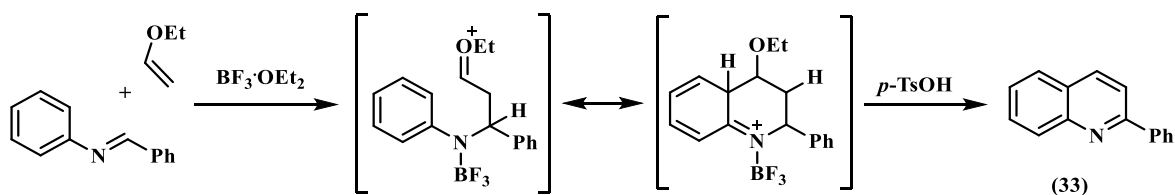
Esquema 5. Síntesis de indeno[1,2-b]quinolinas y producción colateral de indeno[2,1-c]quinolinas.

1.4 METODOLOGIAS SINTÉTICAS PARA LA CONSTRUCCIÓN DE TETRAHIDROQUINOLINAS

El importante papel químico y biológico que desempeñan las tetrahydroquinolinas a nivel natural, ha conducido, sin duda, al permanente desarrollo de diversas metodologías para su obtención. A través de dichas metodologías se ha venido generando una amplia variedad de estructuras con importantes características químicas y biológicas. Dentro de las metodologías sintéticas regularmente empleadas para construir el sistema tetrahydroquinolínico, se encuentran, entre otras, reacciones como la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, la adición aza-Michael intramolecular, y la reacción Diels-Alder.

1.4.1 Reacción de 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 heterodienos y heterodienófilos, la reacción recibe el nombre de reacción hetero Diels-Alder.⁶⁹ El uso de determinado aza-dieno permite acceder a diferentes aza-heterociclos como, por ejemplo, tiazoles, piridinas, pirimidinas y triazinas, entre otros.⁷⁰

La reacción de imino Diels-Alder es una reacción de cicloadición desarrollada inicialmente por Pavarov,⁷¹ 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 6). 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.⁷² 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 para generar 2-fenilquinolinas (33).



Esquema 6. Síntesis de 2-fenilquinolina usando la reacción de imino Diels-Alder.

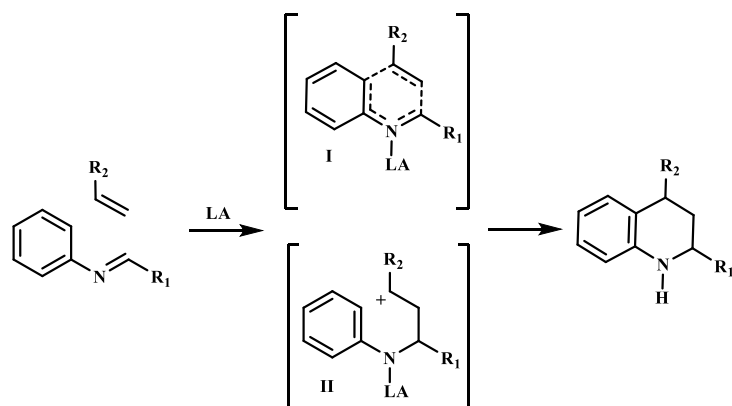
Las aplicaciones sintéticas de la reacción de Povarov fueron revisados casi simultáneamente, pero de manera independiente, por Glushkov⁷³ y Kouznetsov⁷⁴. La aparición de muchos artículos que implican el uso de esta reacción, demuestra la enorme importancia, alcance y aplicaciones sintéticas de esta transformación.

La reacción de Povarov puede ser catalizada por una variedad de reactivos, incluyendo ácidos de Lewis, ácidos de Bronsted, y sales metálicas (Tabla 2). 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.⁷⁵

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, Dy, Ho, Er, Tm, Yb, Y Lu	(CF ₃) ₂ CHOH
CAN	CF ₃ CH ₂ OH
I 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)

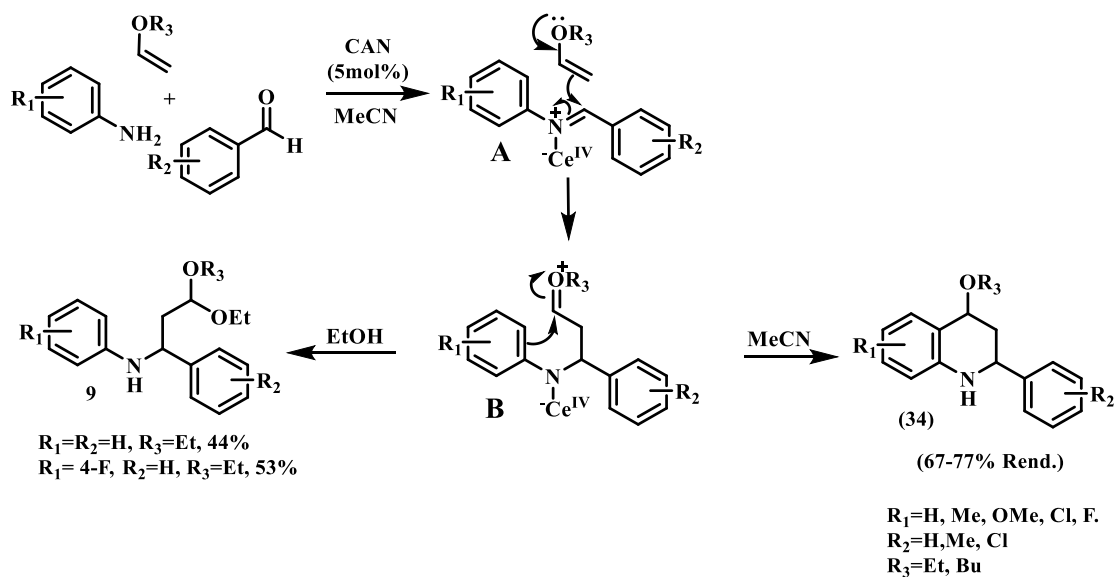
En cuanto al mecanismo de la reacción de Povarov, inicialmente, se creía que podría proceder a través de un proceso concertado que incluía un estado de transición cíclico I, similar al propuesto en la reacción tradicional de cicloadición de Diels-Alder [4+2]. Sin embargo, los desarrollos recientes indican la formación de intermedios de reacción, lo cual demostraría que la reacción procede a través de la formación de un intermediario catiónico II (Esquema 7).



Esquema 7. Posibles mecanismos 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 una manera casi diastereoselectiva (dr = aprox. 95:5) las respectivas 4-alcoxi-2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (34). Cuando se empleó etanol en lugar de acetonitrilo, fue posible aislar los respectivos acetales y cantidades mínimas de las tetrahidroquinolinas esperadas. Esta reacción recientemente denominada Povarov interrumpida, es una de las primeras evidencias de un probable mecanismo por pasos de la reacción de imino Diels-Alder.⁷⁶

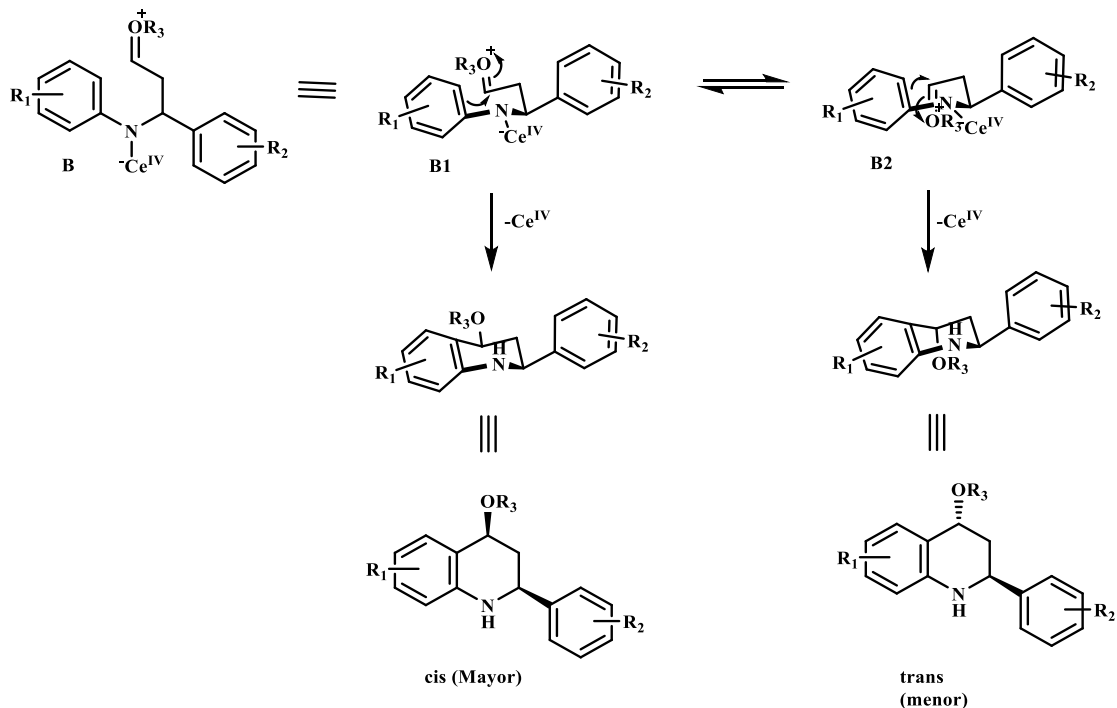
Como se puede observar en el siguiente esquema (Esquema 8), los vinil éteres se adicionan al carbono electro-deficiente de ión iminium intermediario A para generar una especie oxonio B. Dicha especie, a su vez, sufre una reacción de sustitución electrofílica intramolecular tipo Friedel-Crafts para, finalmente, obtener las tetrahydroquinolinas (34). Por otro lado, al realizarse la reacción en etanol como disolvente, la especie oxonio B es “atrapada” por 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.⁷⁶



Esquema 8. Mecanismo por pasos de la reacción de Povarov catalizada por CAN.

Meléndez y colaboradores,⁷⁷ plantearon una posible explicación a la alta diastereoselectividad de la reacción de Povarov teniendo 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*, 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*, B2, resultó ser la más impedida (Esquema 9).

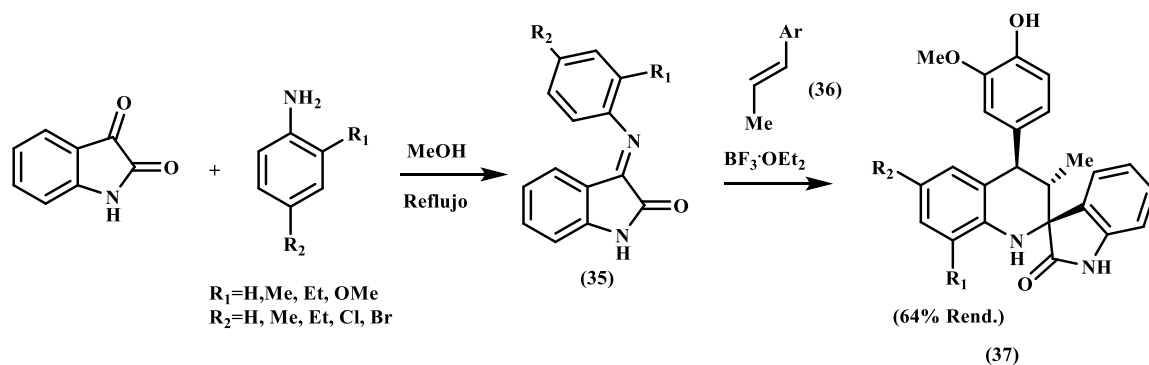


Esquema 9. Origen de la diastereoselectividad en la reacción de Povarov.

1.5 INFLUENCIA DEL CATALIZADOR EN LA REACCIÓN DE IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA.

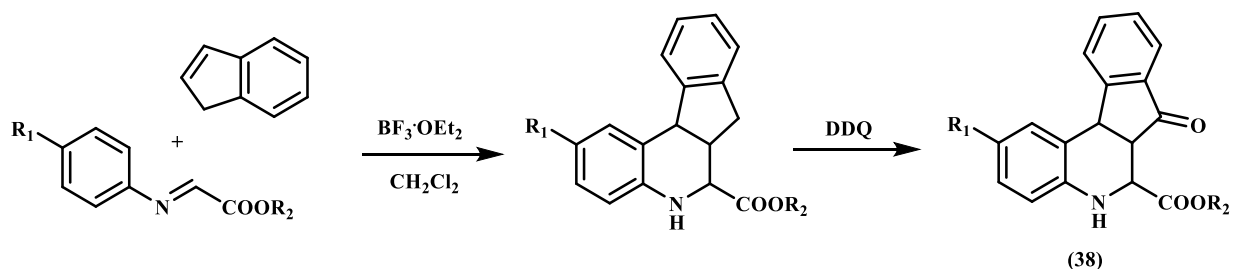
Tal como se registró anteriormente (Tabla 2), existe en la literatura un importante número de trabajos donde se reporta el empleo de una amplia variedad de ácidos de Lewis y de Bronsted como catalizadores para la reacción de imino Diels-Alder. Estos ácidos en su mayoría han propiciado altos rendimientos,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

1.5.1 Reacción tipo imino Diels-Alder 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-espirotetrahydroquinolina (37), a partir de *N*-ariliminoisatinas (35) e isoeugenol (36) (Esquema 10).⁷⁸



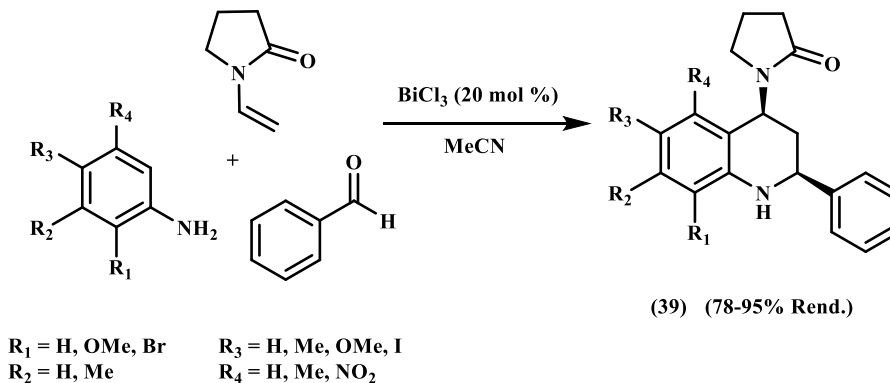
Esquema 10. Síntesis de 2-espirotetrahydroquinolinas.

Otro ejemplo, reportó el uso de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador de la reacción de imino DA para la obtención de tetrahydroindeno[2,1-c]quinolonas, en donde involucra anilinas, arilaldehídos e indeno como dienófilo. Prato y colaboradores^{79,80}, 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 (38) (Esquema 11).



Esquema 11. Síntesis de indeno[2,1c]quinolina mediante la reacción de aza DA.

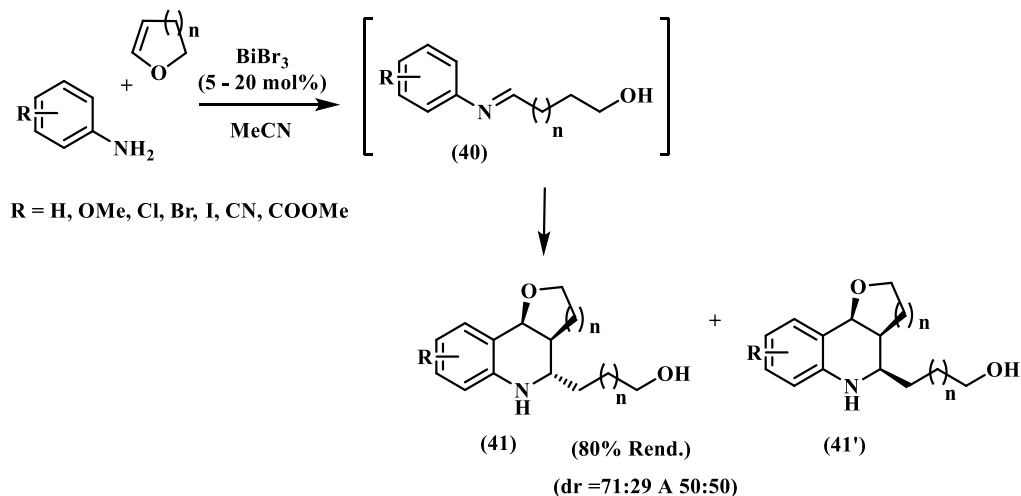
Por otro lado, el BiCl_3 (20% mol) demostró ser un catalizador eficiente en la reacción de imino DA entre *N*-vinilpirrolidina-2-ona, arilaminas y arilaldehídos. En esta oportunidad, se accedió a una biblioteca de 24 derivados de la 2-fenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (39) con rendimientos de reacción entre 78-95% (Esquema 12).⁸¹



Esquema 12. Síntesis de 2-feniltetrahydroquinolinas.

Como tercer ejemplo de catalizadores tipo ácidos de Lewis, se encuentra el tribromuro de bismuto. De acuerdo con el reporte consultado, una cantidad catalítica de BiBr_3 (5-20% mol) fue empleada para la obtención de los derivados tetrahydroquinolínicos (41), con rendimientos de reacción entre 41-80%.⁸² Las arilaminas reaccionan con un equivalente de enol éter, para dar la correspondiente *N*-arilimina (40), la cual, en presencia de BiBr_3 sufre una reacción de cicloadición

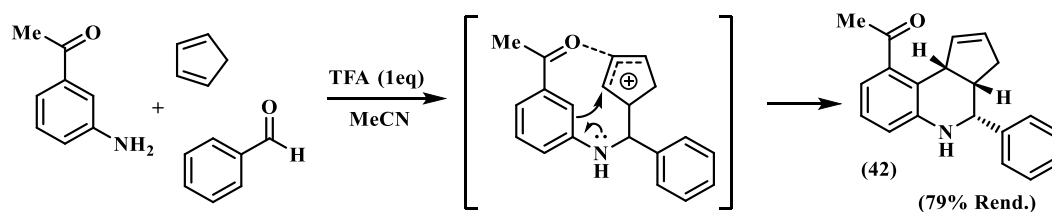
[4+2] con otro equivalente de enol éter. Finalmente, se obtienen las tetrahydroquinolinas (41) como una mezcla de diastereoisómeros (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de tres componentes catalizada por BiBr_3 para obtener THQs.

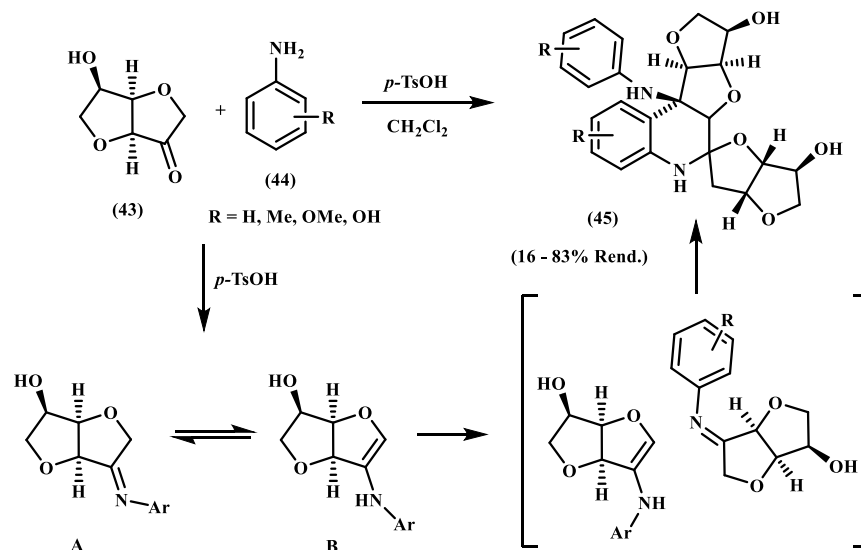
1.5.2 Reacción de imino Diels-Alder catalizada por ácidos de Bronsted.

Paralelo al uso de los ácidos de Lewis como catalizadores, los ácidos de Brønsted también son ampliamente utilizados en la catálisis de las reacciones imino Diels-Alder. Entre estos catalizadores se encuentran, 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, el benzaldehído y el ciclopentadieno. Dicha reacción permite la obtención de la respectiva tetrahydroquinolina (42) como un único regioisómero, con elevada diastereoselectividad y con 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 14).



Esquema 14. Síntesis regio y diastereoselectiva de tetrahidroquinolinas aneladas.

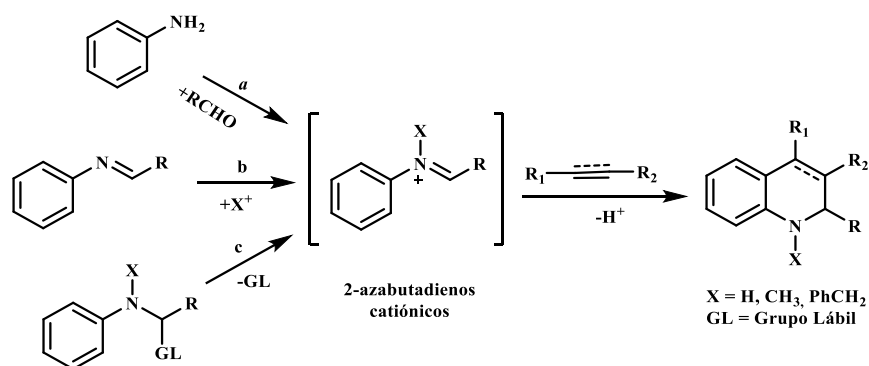
Por otra parte, el *p*-TsOH se utilizó como catalizador en la síntesis de las espiro-tetrahidroquinolinas policíclicas (45). Dicha reacción mostró una elevada estereoselectividad y altos rendimientos. La reacción ocurre entre el carbohidrato (43) y las anilinas (44) en CH₂Cl₂ como disolvente.⁸³ Un probable 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 15).



Esquema 15. Síntesis quiral de espiro-tetrahidroquinolinas vía reacción de Povarov.

1.6 REACCIÓN DE IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA

La versión catiónica de la reacción imino Diels-Alder resulta ser una metodología poderosa para la generación de heterociclos nitrogenados, especialmente tetrahydroquinolinas. 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 16).⁸⁴



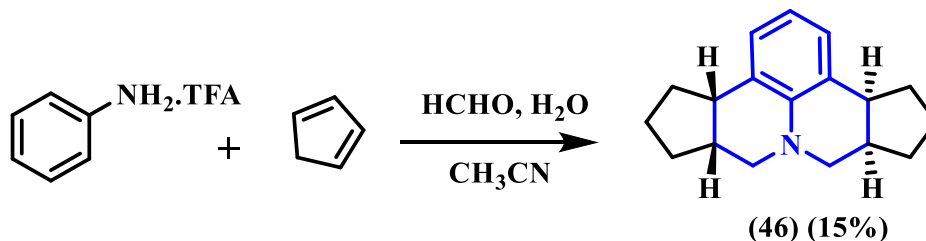
Esquema 16. Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.

En la ruta a se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carbonílicos (especialmente formaldehído y otros aldehídos) en la presencia de una fuente de protones.⁸⁵ La ruta b consiste en la reacción de una imina previamente formada con un ácido de Brønsted o Lewis, siendo ésta la metodología más común; y, finalmente, en la ruta c la pérdida de un grupo saliente ionizable permite el acceso al ión iminio deseado.⁸⁶

1.7 SÍNTESIS DE TETRAHIDROQUINOLINAS A TRAVÉS DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER CATIÓNICA

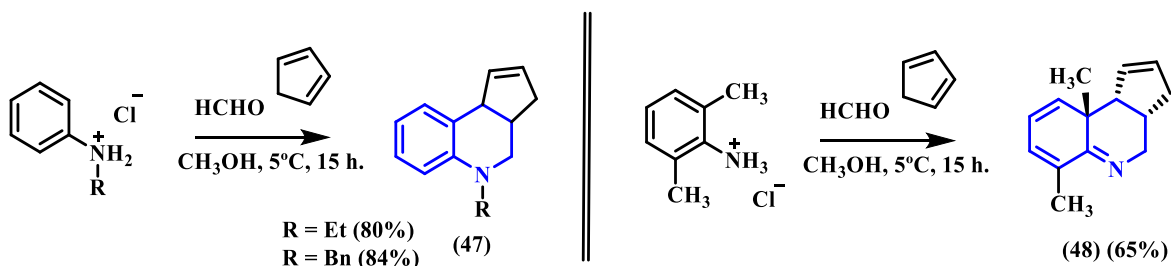
Los primeros ejemplos de síntesis de tetrahydroquinolinas vía la cicloadición imino DA catiónica, fueron reportados en los años 80 por Grieco y Bassas.⁸⁷ En este caso la obtención de las nuevas tetrahydroquinolinas tuvo lugar a través de la formación *in situ* de derivados de iones iminio, que actúan como heterodienos y fueron

obtenidos a partir de anilinas y formaldehído. Su interacción con el ciclopentadieno en presencia de TFA y en acetonitrilo condujo a la formación del respectivo compuesto (46) (Esquema 17).



Esquema 17. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción imino DA catiónica.

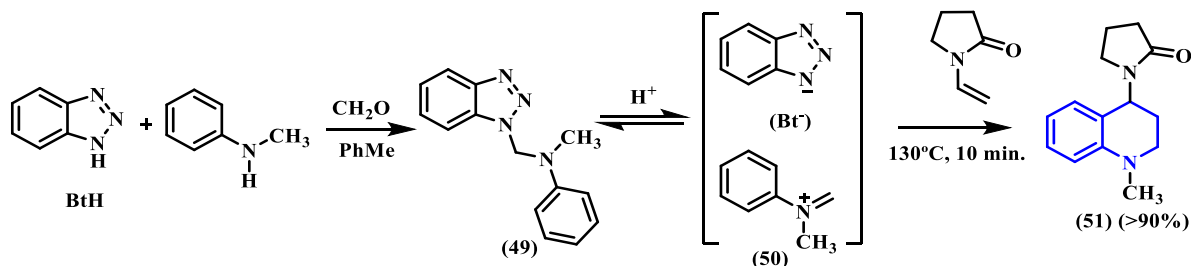
Además, las especies imínicas 2-azadieno catiónicas generadas a partir de anilinas con formaldehído, también experimentan la reacción de cicloadición $[4^++2]$ con el ciclopentadieno, para obtener derivados de la ciclopenta[*c*]quinolina (47, 48) con alto grado de regioselectividad y elevada diastereoselectividad (Esquema 18).⁸⁸



Esquema 18. Síntesis de ciclopenta[*c*]quinolinas vía cicloadición $[4\pi^++2\pi]$.

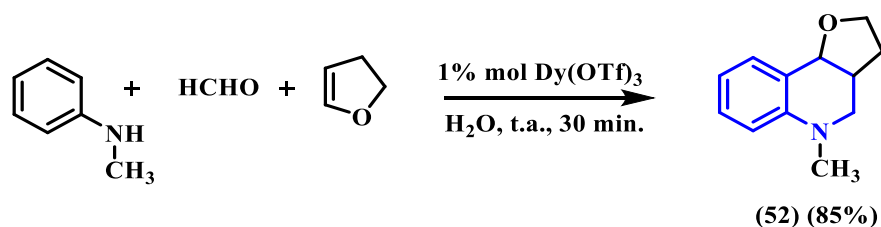
Katritzky⁸⁹ reportó el uso del benzotriazol (BtH) como un poderoso auxiliar o mediador en la síntesis de THQs multisustituidas, a través de un intermediario 2-azabutadiénico catiónico. Los derivados del benzotriazol (*N*-alquil-1-fenil-1*H*-benzotriazol-1-metanaminas), resultaron ser sustratos versátiles y útiles en la reacción de imino DA catalizada por el ácido *p*-TsOH. De hecho, en la presencia del *p*-TsOH los compuestos (49) generan los cationes 2-azadienos (50), los cuales reaccionan vía un proceso de cicloadición $[4^++2]$ con diferentes enamidas, como,

por ejemplo, la *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), para producir a la respectiva THQ (51). Katritzky y su equipo también reportaron como dienófilos en la reacción de imino DA catiónica, al vinil etil éter⁹⁰ y el etanol.⁹¹ (Esquema 19)



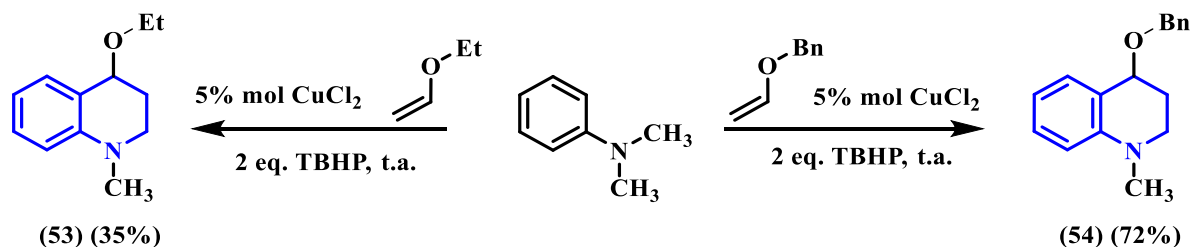
Esquema 19. El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de THQs.

De acuerdo con las tendencias actuales de la síntesis orgánica, esta metodología también ha sido objeto de diferentes estudios para estar al día con los principios de la química verde. Chen y Qian⁹² reportaron una reacción de condensación de tres componentes simple y muy eficiente entre *N*-metilanilinas, formaldehído comercial y alquenos ricos electrónicamente como el 2,3 dihidrofurano para la síntesis de THQ (52) usando $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador y agua como disolvente (Esquema 20).



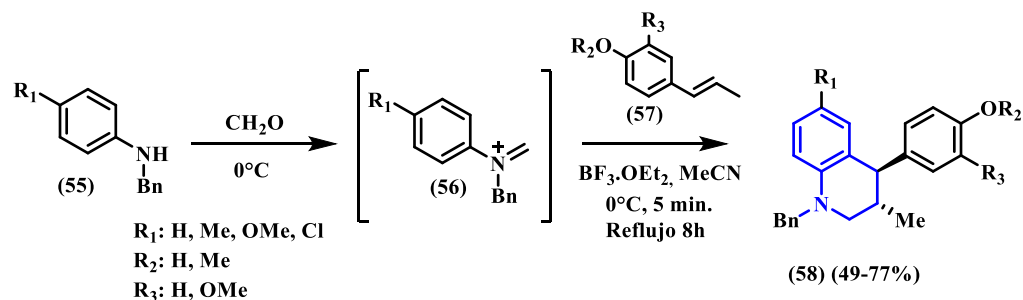
Esquema 20. Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador.

Xi y su grupo⁹³ también propusieron la síntesis del sistema tetrahydroquinolínico utilizando esta metodología. En este caso, partieron de *N*-metil-*N*-alquilaminas (por ejemplo, la *N,N*-dimetilanilina) y alquil vinil éteres (metil vinil éter o bencil vinil éter) empleando las condiciones oxidativas del *t*-butilhidroperóxido (TBHP) en la presencia de CuCl_2 como catalizador, lo que permitió la formación de las respectivas *N*-metil THQs 4-sustituidas (53 y 54) (Esquema 21).



Esquema 21. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de *N*-metil-*N*-alquilaminas.

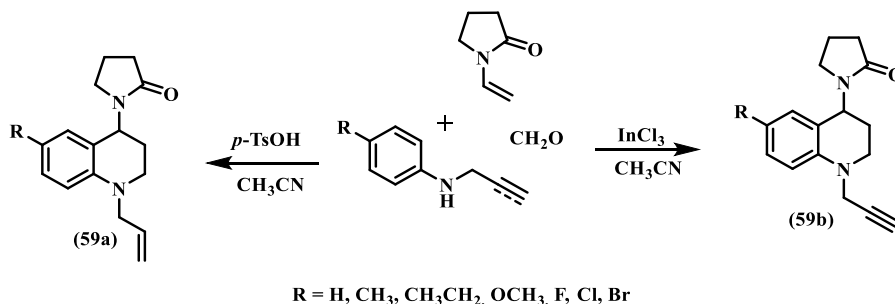
Trabajos anteriores han demostrado la versatilidad y eficiencia de esta reacción en la construcción de 4-aryl-3-metiltetrahydroquinolinas a partir de *N*-bencilanilinas y compuestos fenilpropenoides naturales como precursores renovables. En esta metodología la formación de los 2-azadienos catiónicos se logra mediante la reacción entre diversas *N*-Bencilanilinas (55) y formaldehído (Esquema 22). El intermedio catiónico (56) reacciona posteriormente con isoeugenol y *trans*-anetol (57) para formar las tetrahydroquinolinas esperadas (58) con elevada regio- y diastereoselectividad.^{95, 96}



Esquema 22. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de materias primas renovables.

Como último reporte, el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de interés Medicinal (CODEIM) también reportó de manera preliminar, el uso de la metodología imino Diels-Alder catiónica en la obtención de derivados tetrahydroquinolínicos. Rodríguez y colaboradores⁹⁷ en uno de sus trabajos reportaron el uso de esta ruta sintética para acceder a nuevos compuestos *N*-alil/propargil-tetrahydroquinolínicos. En dicha reacción inicialmente se genera un

intermediario 2-azabutadieno catiónico a partir de la reacción entre *N*-alil/propargilanilinas y formaldehído, el cual se hace reaccionar posteriormente con *N*-vinil pirrolidona (*dienófilo*) en la presencia de un ácido como catalizador y acetonitrilo como disolvente, obteniendo las respectivas *N*-alil/propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (59a) y (59b) en un tiempo no superior a tres horas (Esquema 23).

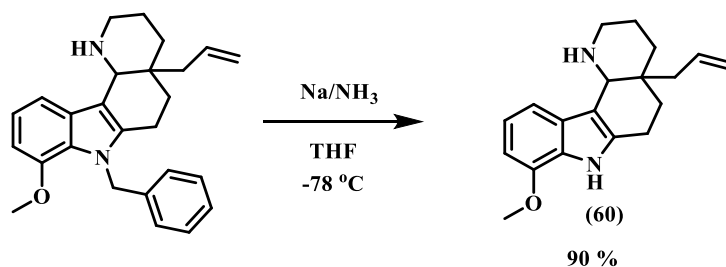


Esquema 23. Síntesis de *N*-alil/propargil-4-(2'-oxopirrolidin-1'-il)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas catalizada por ácidos de Lewis y Bronsted.

1.8 REACCIÓN DE *N*-DESBENCILACIÓN CATALÍTICA

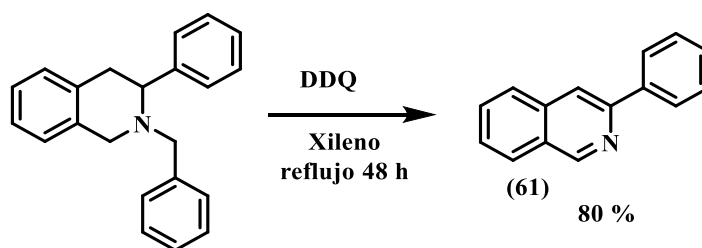
Este tipo de reacciones de desbencilación ha sido muy estudiada en la literatura por diferentes grupos de investigadores, ya sea para la obtención de un producto final o para la obtención de productos intermediarios.

De todas las referencias en la literatura se mencionaran tres muy recientes. La primera de ellas consiste en la síntesis de la drocarpidina,⁹⁸ en donde en una reacción intermediaria es necesario usar la desbencilación (Esquema 24). Ésta consistió en el uso de sodio metálico y amoníaco en tetrahidrofurano a -78 °C, obteniéndose de esta manera el producto de desbencilación (60) con un rendimiento del 90 %.



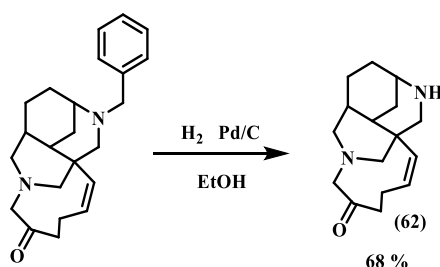
Esquema 24. Desbencilación catalítica usando sodio metálico y amoníaco.

Siguiendo con los reportes encontrados en la literatura se presenta una desbencilación más agresiva utilizando DDQ, xileno y un reflujo de 48 h, obteniéndose de esta manera el producto isoquinolínico (61) con un rendimiento del 80%: es necesario destacar que no sólo se produce la desbencilación sino que también se produce una aromatización del sistema (Esquema 25).⁹⁹



Esquema 25. Desbencilación-oxidación de tetrahydroisoquinolinas.

Un último ejemplo de este tipo de reacción se encuentra un reporte del 2015, el cual consiste en una metodología más amigable ya que se realiza usando paladio soportado en carbón, etanol y un flujo constante de hidrógeno, generándose así el producto desbencilado (62) con un 68 % en rendimiento de la reacción (Esquema 26).¹⁰⁰

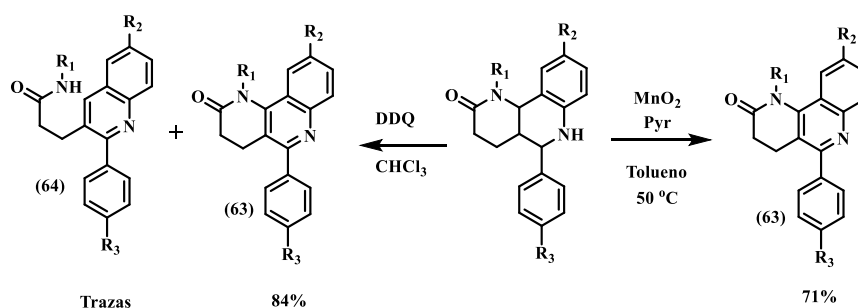


Esquema 26. Desbencilación catalítica utilizando paladio soportado en carbón y etanol.

1.9 AROMATIZACIÓN OXIDATIVA DE TETRAHIDROQUINOLINA

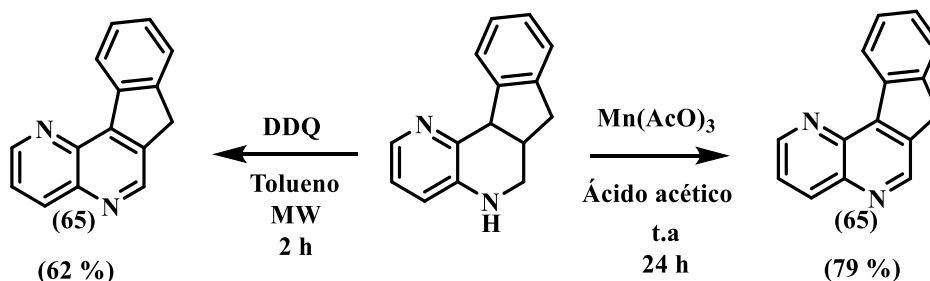
Existen diferentes rutas para la obtención de quinolinas mediante oxidación, estas involucran reacciones con agentes oxidantes como DDQ y óxido de manganeso activado (MnO_2). Las quinolinas se obtienen a partir de tetrahydroquinolinas a través de estas transformaciones con elevados rendimientos.

Existe un trabajo destacado acerca de la aromatización de tetrahydroquinolinas.¹⁰¹ Consiste en el uso de diferentes aditivos oxidantes en diferentes medios-, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-dibenzoquinona (DDQ) en cloroformo y pasadas 24 h se obtiene el producto oxidado (63) con un rendimiento del 84%. También se obtiene el producto secundario (64), formado por la ruptura de un enlace funcionalizando un grupo amida libre. También aquí se usa el óxido de manganeso en tolueno y piridina a una temperatura de 55 °C para dar los respectivos productos quinolínicos (63) con un rendimiento del 71% (Esquema 27).



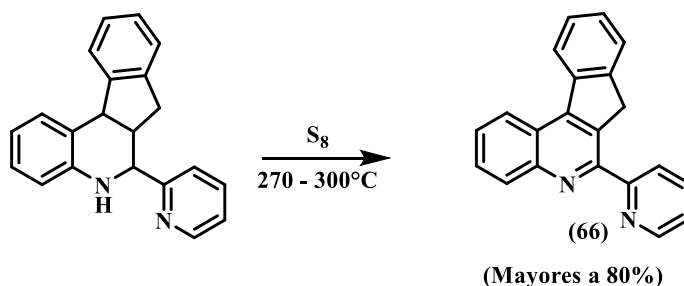
Esquema 27. Oxidación de tetrahydroquinolinas utilizando DDQ y MnO_2 .

Una referencia del presente año muestra una aromatización de tetrahydro indeno naftiridinas, utilizando 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-dibenzoquinona (DDQ) y con radiación de microondas durante dos horas, obteniéndose el producto (65) con un rendimiento del 62%. En este mismo trabajo se reporta una segunda metodología de oxidación, esta vez utilizando un aditivo oxidante como el $Mn(AcO)_3$, ácido acético y 24 horas para dar el mismo compuesto aromatizado con un rendimiento de 79% (Esquema 28).¹⁰²



Esquema 28. Oxidación de tetrahydroindenonaftiridinas utilizando DDQ y $Mn(AcO)_3$.

En un trabajo anterior de nuestro grupo de investigación se consiguió llevar a cabo este tipo de reacción, logrando la respectiva aromatización de las tetrahydroquinolinas de partida mediante la reacción de las mismas con azufre elemental, y por medio del uso de compuestos oxidantes de bajo costo y de fácil acceso, que proporcionan buenos rendimientos de reacción en la obtención de la 2-piridil-indenotetrahydroquinolina (66) (Esquema 29).⁹⁷

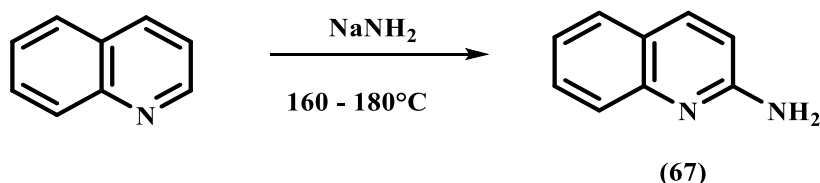


Esquema 29. Oxidación de indenotetrahydroquinolinas utilizando azufre elemental.

1.10 FORMACIÓN DE N-ÓXIDOS Y AMINACIÓN DE QUINOLINAS

La inserción de un grupo amino en el núcleo quinolínico se ha llevado a cabo, de manera clásica, mediante la aminación de Chichibabin. En esta metodología, para acceder a las respectivas 2-aminoquinolinas (67) se hace reaccionar la quinolina de interés con amiduro de sodio en disolventes inertes (tolueno, xileno, etc.) a elevadas temperaturas.^{104, 105} Sin embargo, los rendimientos de esta reacción no son muy

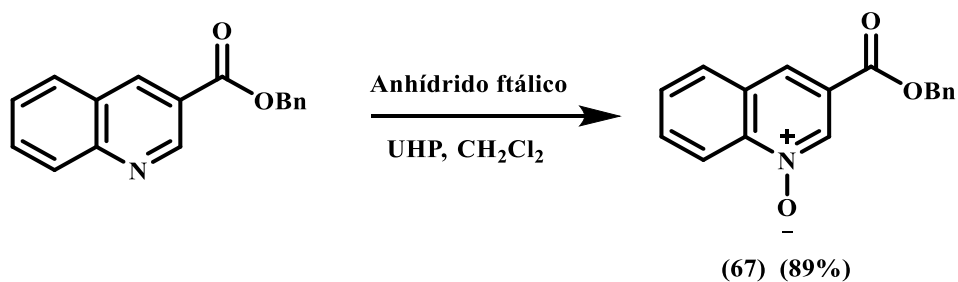
elevados debido a que el medio altamente básico limita el uso de sustituyentes en el heterociclo (Esquema 30).



Esquema 30. Clásica reacción de Chichibabin. Aminación regioselectiva de quinolinas.

Por otro lado, la conversión de las quinolinas a *N*-óxidos surge como alternativa para la aminación regioselectiva de estos compuestos bajo condiciones mucho más suaves. La unión de estos grupos funcionales puede llevarse a cabo de manera sencilla a través de oxidaciones utilizando un gran número de reactivos.^{106, 107}

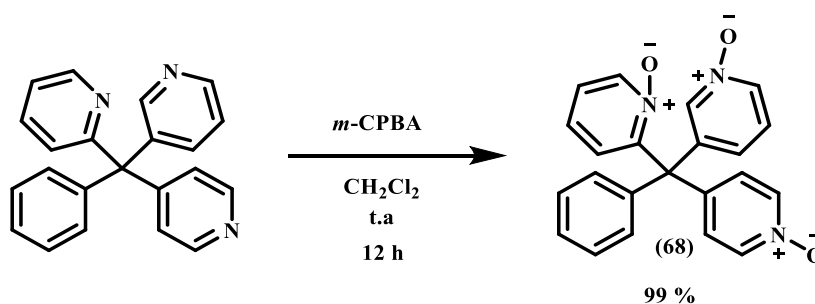
Una forma eficiente consiste en el uso del complejo úrea-peróxido de hidrógeno (UHP) como un oxidante estable y fácil de manipular, el cual permite acceder a los *N*-óxidos (67) con rendimientos del 89% y utilizando solventes no aromáticos (diclorometano, THF) (Esquema 31).¹⁰⁸



Esquema 31. Síntesis de *N*-óxidos de quinolinas empleando UHP como oxidante.

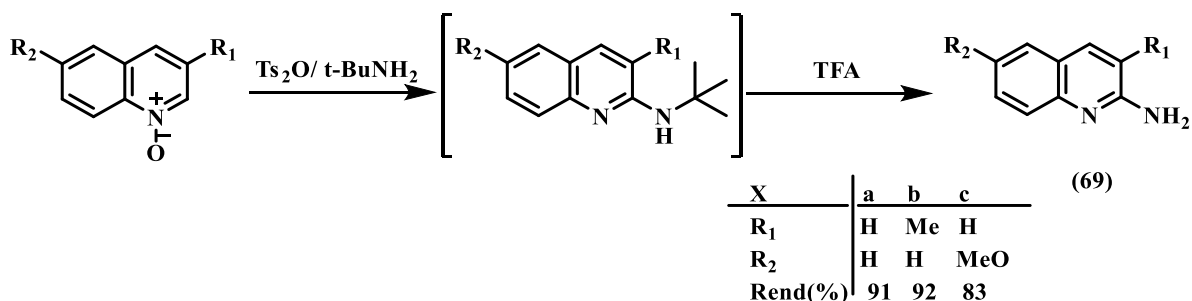
Existe una forma más eficiente y más económica para la formación de *N*-óxidos, la cual consiste en someter nitrógenos terciarios a la acción del ácido *meta* cloro perbenzoíco como agente oxidante y diclorometano como disolvente durante tiempos no superiores a tres horas para obtener el *N*-óxido correspondiente con rendimientos excelentes. Un ejemplo de esta metodología es tomado del trabajo de

Matsumoto y colaboradores,¹⁰⁹ en donde se trabaja con 3 equivalentes de ácido *meta*-cloroperbenzoico (*m*-CPBA) en diclorometano durante 3h, y el *N*-óxido correspondiente (68) es obtenido con rendimientos superiores al 95% (Esquema 32).



Esquema 32. Síntesis de quinolinas *N*-óxidos empleando *m*-CPBA como oxidante.

Con base en lo anterior, es necesario mencionar que los *N*-óxidos formados son susceptibles a ataques nucleofílicos en la posición dos de la quinolina. Yin y colaboradores,¹¹⁰ desarrollaron una metodología de 2-aminación sobre quinolinas (Esquema 36). Esta reacción se lleva a cabo utilizando el anhídrido del ácido *para*-tolueno sulfónico (Ts₂O) y *t*-butilamina, en un primer paso, y, posteriormente, el tratamiento con ácido trifluoroacético, secuencias que permiten obtener las 2-aminoquinolinas deseadas (69) con excelentes rendimientos (Esquema 33).



Esquema 33. Metodología propuesta por Yin y colaboradores para acceder a 2-aminoquinolinas.

Teniendo todo el marco referencial anteriormente presentado, se puede afirmar, a manera de resumen, que el evidente crecimiento del interés hacia la preparación, caracterización y estudios farmacológicos de los derivados tetrahydroquinolínicos se debe, principalmente, a que muchos de estos compuestos juegan roles bioquímicos muy importantes. En especial, los análogos estructurales tetracíclicos del agente antitumoral TAS-103. Varios métodos de preparación se han desarrollado para la síntesis de las THQs, incluida la reacción de Povarov o reacción de imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por ácidos de Lewis. Sin embargo, es pertinente mencionar que son muy poco comunes las metodologías generales de síntesis para sistemas tetrahydroquinolínicos sustituidos exclusivamente en los carbonos C-3 y C-4, ya que demandan de condiciones severas de reacción y del uso de reactivos de alto costo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer es un fenómeno de carácter médico, cultural y político, cuya historia revela uno de los problemas más serios que actualmente enfrenta la humanidad. Esta enfermedad cobra anualmente un importante número de vidas humanas, y de acuerdo con la base de datos GLOBOCAN de la agencia internacional para la investigación del cáncer asociada a la organización mundial de la salud, 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 los nuevos casos y 65% de las muertes).¹ Entre los tipos de cáncer de mayor incidencia en el mundo, se encuentran el cáncer de pulmón, próstata, colon rectal, estómago e hígado, en hombres y cáncer de seno, colon rectal, pulmón, cérvix y estómago, en las mujeres. Por su parte, en nuestro país la incidencia asociada al cáncer ha tenido un aumento considerable 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 cáncer.² Sin embargo, en los últimos años ha habido un progreso en términos de la supervivencia, el cual se explica como consecuencia de los avances en el diagnóstico, que permite una detección temprana y un mejor tratamiento de la enfermedad, y, su vez, al empleo de nuevos agentes anti-cancerígenos altamente efectivos y de baja toxicidad. Una contrariedad es que en estados avanzados de la enfermedad la tasa de mortalidad continúa considerablemente muy alta tanto en hombres como en mujeres. Es por ello que, durante los últimos años, se ha despertado un gran interés por el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas hacia la preparación de nuevos sistemas heterocíclicos con elevada especificidad y con muy baja toxicidad, con el fin de ser usados en este campo de la medicina.

Diferentes compuestos que contienen en su estructura el núcleo (tetrahydro)quinolínico han cobrado gran importancia debido a su amplia variedad de actividades biológicas, algunas de ellas contrarrestan adecuadamente los efectos de diferentes enfermedades. Dentro de la amplia gama de actividades farmacológicamente relevantes se encuentran propiedades antiparasitarias, antifúngicas y antitumorales. Con respecto a esta última característica y considerando los esfuerzos que se adelantan a nivel mundial en la búsqueda de posibles agentes antineoplásicos, surge la necesidad de direccionar investigaciones hacia la preparación de nuevos compuestos que exhiban este tipo de bioactividad, implementando rutas sintéticas versátiles que involucren el principio de economía atómica y que permitan un rápido acceso a estos heterociclos de interés farmacológico, permitiendo acceder a modelos moleculares simples, que, además, pueden ser precursores de moléculas aún más complejas de interés químico y medicinal.³

Por esta razón, durante el desarrollo del presente proyecto se logró la síntesis de forma simple, eficiente y económica de una nueva quimioteca de derivados indeno[2,1-c]quinolínicos vía la reacción imino Diels-Alder catiónica. Todos los compuestos sintetizados son considerados como análogos del potente agente antitumoral TAS-103, y se espera que presenten actividad citotóxica debido a su analogía.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

Sintetizar una quimioteca de nuevos derivados 6-aminoindeno[2,1-c]quinolínicos, compuestos estructuralmente análogos al agente antitumoral TAS-103, empleando la reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes en la construcción del núcleo tetracíclico farmacofórico y una metodología versátil.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Obtener a través de la reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes y de forma “one-pot”. la nueva serie de compuestos *N*-bencilindeno[2,1-c]tetrahydroquinolínicos **4a-g**, a partir de arilaminas previamente sintetizadas, formaldehído e indeno.
- ✓ Sintetizar los respectivos derivados indeno[2,1-c]tetrahydroquinolínicos **5a-e** empleando la desbencilación catalítica y usando como materia prima las *N*-bencilindeno[2,1-c]tetrahydroquinolinas **4a-e**.
- ✓ Acceder a los respectivos derivados indeno[2,1-c]quinolínicos **6a-e** utilizando la deshidrogenación (aromatización oxidativa) usando como materia prima los compuestos indeno[2,1-c]tetrahydroquinolínicos **5a-e**.
- ✓ Sintetizar los *N*-óxidos **7a-e** a partir de las indeno[2,1-c]quinolinas **6a-e**
- ✓ Aminofuncionalizar los *N*-óxidos **7a-e**, de modo que se pueda llegar a los derivados 6-aminoindeno[2,1-c]quinolínicos **8a-e**

- ✓ Preparar vía una reacción de sustitución nucleofílica (SN) los análogos estructurales del agente antitumoral TAS-103, las 6-aminoindenoquinolinas **9a-e**.

- ✓ Caracterizar por métodos instrumentales como infrarrojo (IR), espectrometría de masas (ESI-MS), resonancia magnética nuclear (RMN) y difracción de rayos X de polvo y monocristal, todos los compuestos finales e intermediarios de la ruta sintética general.

- ✓ Preparar una cantidad representativa de compuestos para enviar muestras a algunos laboratorios especializados y evaluar de esta manera su potencial actividad citotóxica frente a diferentes líneas celulares cancerígenas.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Consideraciones generales

Los reactivos y disolventes utilizados durante el proceso de síntesis fueron adquiridos por medio de las compañías Aldrich y Merck y usados 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; así se llevó a cabo el monitoreo y análisis de la pureza de los productos finales. Las cromatoplasmas se revelaron empleando una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a las 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 eluyente, 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 la espectroscopía infrarroja (IR), la espectrometría de masas (EM) y la resonancia magnética nuclear (RMN).

El equipo usado para la toma de 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} .

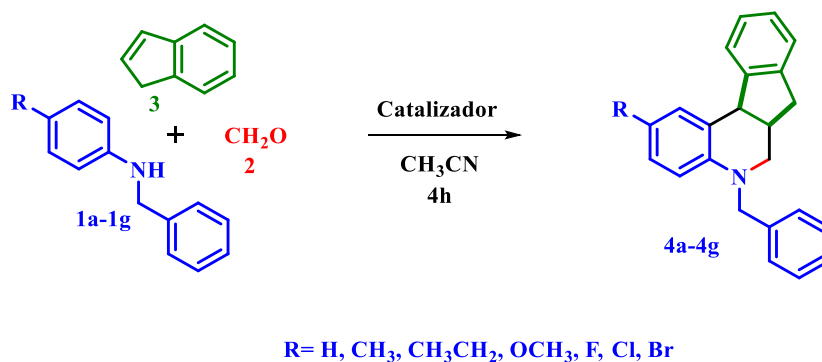
Para los espectros de masas se utilizaron dos equipos, un cromatógrafo de gases HP 5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 con ionización por impacto de electrones (70 eV), y el segundo equipo, un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (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. Formación del núcleo heterocíclico base. Síntesis de las nuevas *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g, vía reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes empleando ácido ftálico como catalizador.**

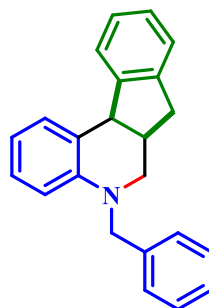
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL de capacidad con barra de agitación magnética, se disolvieron [10 mmol] de las correspondientes *N*-bencilanilinas **1a-g**, en 5 mL de acetonitrilo anhidro (CH₃CN). Luego se adicionaron 20 mmoles de formalina **2** (CH₂O en metanol 37%) y se esperó hasta homogenización de la mezcla por medio de agitación moderada. Pasados 15 minutos se adicionó el catalizador, en relación 20% mol, disuelto en 5 mL de acetonitrilo anhidro. Luego de 25 minutos de agitación se adicionaron 15 mmoles de indeno **3** disuelto en acetonitrilo. La mezcla resultante se agitó durante 3-6 h. Terminado el tiempo de reacción según cromatografía en capa fina (CCF), se adicionaron 30 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 20 mL). La fase orgánica se recogió en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), y el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo, para la obtención de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** con alta pureza (Esquema 34).



Esquema 34. Síntesis de las *N*-bencil-7*H*-indeno[2,1-*c*]-5,6,6a,11b-tetrahidroquinolinas **4a-g**.

***N*-Bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 4a**



Fórmula Química: C₂₃H₂₁N

Peso Molecular: 311,43 g/mol

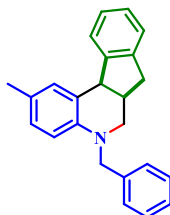
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (5.5 mmol) de la *N*-bencilanilina 1a, 0.43 g (11 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 1.23 g (11 mmol) de indeno y empleando 0.18 g de ácido ftálico (20%mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un aceite verde con un rendimiento del 40%.

IR: 3045, 2903, 1258, 1005, 735 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.71 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.99-2.97 (m, 1H, **6a-H**), 3.00 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 3.19 (dd, *J* = 10.4, 3.8 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.28 (dd, *J* = 16.2, 5.4 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 4.42 (d, *J* = 5.30 Hz, 1H, **11b-H**), 4.47 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **4-H**), 6.83 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H, **3-H**), 7.11 (dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 1H, **2-H**), 7.24 – 7.22 (m, 2H, **9-H, 10-H**), 7.33 – 7.26 (m, 5H, **H_{Ph}**), 7.37– 7.34 (m, 1H, **8-H**), 7.43– 7.40 (m, 1H, **11-H**), 7.50 (dd, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H, **1-H**). **¹³C RMN** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.80 (**11a-C**), 145.74 (**7a-C**), 141.36 (**1-CPh**), 139.00 (**4a-C**), 130.87 (**9-C**), 128.68 (**3-CPh, 5-CPh**), 127.49 (**4-CPh**), 126.92 (**10-C**), 126.85 (**2-CPh, 6-CPh**), 126.70 (**8-C**), 126.49 (**11-C**), 125.38 (**1-C**), 124.73 (**4-C**), 122.81 (**11c-C**), 116.69 (**2-C**), 112.11 (**3-C**), 55.64 (**CH₂-Ph**), 51.03 (**11b-C**), 46.43 (**6-C**), 36.77 (**6a-C**), 36.34 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*): 312.2 [M+H]⁺, 334.1 [M+Na]⁺, 645.3 [2M+Na]⁺.

***N*-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4b**



Fórmula Química: C₂₄H₂₃N
Peso Molecular: 325,46 g/mol

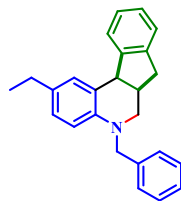
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (5.1 mmol) de la *N*-bencil-4-metilanilina **1b**, 0.39 g (10.2 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 1.18 g (10.2 mmol) de indeno y empleando 0.17 g de ácido ftálico (20%mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido verde con un rendimiento del 87%. p.f.131-132 °C.

IR: 3022, 2920, 1242, 1026, 736 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.34 (s, 3H, -CH₃), 2.69 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, 7-H_e), 2.93 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, 6-H_{ax}), 3.00-2.96 (m, 1H, 6a-H), 3.12 (dd, *J* = 11.4, 3.3 Hz, 1H, 6-H_e), 3.23 (dd, *J* = 16.4, 6.2 Hz, 1H, 7-H_{ax}), 4.35 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H, 11b-H), 4.40 (d, *J* = 14.8 Hz, 2H, -CH₂-Ph), 6.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, 4-H), 6.89 (dd, *J* = 8.5, 3.2 Hz, 1H, 3-H), 7.06 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, 1-H), 7.22 – 7.17 (m, 2H, 9-H, 10-H), 7.27 – 7.22 (m, 5H, H_{Ph}), 7.33– 7.30 (m, 1H, 8-H), 7.42– 7.37 (m, 1H, 11-H).
¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.70 (11a-C), 143.60 (7a-C), 141.50 (1-CPh), 139.23 (4a-C), 131.35 (9-C), 128.58 (3-CPh, 5-CPh), 127.93 (4-CPh), 126.89 (2-CPh, 6-CPh), 126.77 (2-C), 126.58 (10-C), 126.40 (8-C), 125.70 (11-C), 125.27 (1-C), 124.68 (4-C), 123.02 (11c-C), 112.21 (3-C), 55.72 (CH₂-Ph), 51.17 (11b-C), 46.38 (6-C), 36.91 (6a-C), 36.24 (7-C), 20.55 (-CH₃).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 35.524 min), (*m/z*, %): 325.20 (*M*⁺, 80.05%), 234.10 (ψ₁,49), 91.10 (ψ₂,100).

***N*-Bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4c**



Fórmula Química: C₂₅H₂₅N
Peso Molecular: 339,48 g/mol

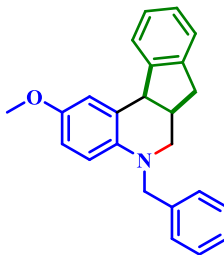
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.7 mmol) de la *N*-bencil-4-etilanilina **1c**, 0.37 g (9.4 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 1.1 g (9.4 mmol) de indeno y empleando 0.16 g de ácido ftálico (20%mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido verde con un rendimiento del 78%. p.f. 134-136 °C.

IR: 3030, 2980, 1242, 1026, 735 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃), 2.34 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 2.69 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.94 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 2.99-2.96 (m, 1H, **6a-H**), 3.13 (dd, *J* = 10.6, 3.2 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.26 (dd, *J* = 15.4, 6.3 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 4.37 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, **11b-H**), 4.42 (d, *J* = 16.4 Hz, 2H, -CH₂-Ph), 6.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **4-H**), 6.71 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **1-H**), 7.22 – 7.18 (m, 2H, **9-H**, **10-H**), 7.30 – 7.25 (m, 5H, **H_{Ph}**), 7.34–7.30 (m, 1H, **8-H**), 7.41–7.37 (m, 1H, **11-H**). ¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.78 (**11a-C**), 143.81 (**7a-C**), 141.53 (**1-CPh**), 139.25 (**4a-C**), 132.39 (**2-C**), 130.28 (**9-C**), 128.66 (**3-CPh**, **5-CPh**), 126.92 (**2-CPh**, **6-CPh**), 126.88 (**4-CPh**), 126.80 (**10-C**), 126.65 (**8-C**), 125.46 (**11-C**), 125.34 (**1-C**), 124.73 (**4-C**), 122.97 (**11c-C**), 112.59 (**3-C**), 55.90 (-CH₂-Ph), 51.20 (**11b-C**), 46.49 (**6-C**), 37.01 (**6a-C**), 36.38 (**7-C**), 28.08 (-CH₂-CH₃), 16.16 (-CH₃).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 37.786 min), (*m/z*, %): 339.30 (*M*⁺, 100), 248.20 (ψ₁,27), 91.10 (ψ₂,50).

***N*-Bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 4d**



Fórmula Química: C₂₄H₂₃NO

Peso Molecular: 341,45 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.7 mmol) de la *N*-bencil-4-metoxianilina 1d, 0.37 g (9.4 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 1.1 g (9.4 mmol) de indeno y empleando 0.16 g de ácido ftálico (20%mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido verde con un rendimiento del 90%. p.f. 154-155 °C.

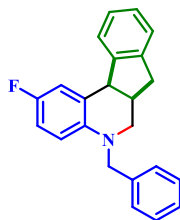
IR (ATR): 3030, 2933, 1241, 1028, 736 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.74 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.94 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 3.01-2.97 (m, 1H, **6a-H**), 3.13 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.25 (dd, *J* = 16.1, 6.3 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 3.85 (s, 3H, **-OCH₃**), 4.38 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, **11b-H**), 4.40 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.60 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, **4-H**), 6.71 (dd, *J* = 8.9, 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **1-H**), 7.23– 7.19 (m, 2H, **9-H, 10-H**), 7.32 – 7.25 (m, 5H, **H_{Ph}**), 7.36– 7.32 (m, 1H, **8-H**), 7.46– 7.42 (m, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 151.43 (**2-C**), 146.41 (**11a-C**), 141.67 (**7a-C**), 140.47 (**1-CPh**), 139.36 (**4a-C**), 128.63 (**3-CPh, 5-CPh**), 127.02 (**2-CPh, 6-CPh**), 126.89 (**4-CPh**), 126.74 (**9-C**), 126.45 (**10-C**), 125.33 (**8-C**), 124.72 (**11-C**), 124.65 (**11c-C**), 116.87 (**1-C**), 113.22 (**4-C**), 112.66 (**3-C**), 56.30 (**OCH₃**), 55.90 (**-CH₂-Ph**), 51.51 (**11b-C**), 46.70 (**6-C**), 37.31 (**6a-C**), 36.36 (**7-C**).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 40.728 min), (*m/z*, %): 341.20 (*M*⁺, 62.97%), 250.20 (ψ₁,23.60), 91.10 (ψ₂,100).

***N*-Bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4e**



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀FN
Peso Molecular: 329,42 g/mol

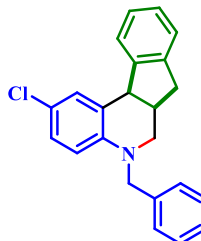
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.9 mmol) de la *N*-bencil-4-flúoranilina 1e, 0.39 g (9.8 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 1.15 g (9.8 mmol) de indeno y empleando 0.17 g de ácido ftálico (20%mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido verde con un rendimiento del 80%. p.f. 135-137 °C.

IR (ATR): 3020, 2919, 1244, 1036, 735 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.77 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.96 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 3.03-2.99 (m, 1H, **6a-H**), 3.20 (dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.29 (dd, *J* = 15.6, 6.2 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 4.40 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, **11b-H**), 4.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.57 (dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 1H, **4-H**), 6.83 (td, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.20 (dd, *J* = 9.0, 3.0 Hz, 1H, **1-H**), 7.27– 7.23 (m, 2H, **9-H, 10-H**), 7.36 – 7.28 (m, 5H, **H_{Ph}**), 7.39– 7.37 (m, 1H, **8-H**), 7.44– 7.40 (m, 1H, **11-H**). **¹³C RMN** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 151.16 (d, *J* = 235.5 Hz, **2-C**), 146.10 (**11a-C**), 142.38 (**7a-C**), 141.46 (**1-C_{Ph}**), 138.86 (**4a-C**), 128.72 (**3-C_{Ph}**, **5-C_{Ph}**), 127.04 (**4-C_{Ph}**), 126.94 (**9-C**), 126.89 (**2-C_{Ph}**, **6-C_{Ph}**), 126.58 (**10-C**), 125.43 (**8-C**), 124.58 (**11-C**), 124.53 (d, *J* = 8.6 Hz, **11c-C**), 116.89 (d, *J* = 23.8 Hz, **1-C**), 113.75 (d, *J* = 8.6 Hz, **4-C**), 112.96 (d, *J* = 22.7 Hz, **3-C**), 56.15 (**CH₂-Ph**), 51.42 (**6-C**), 46.53 (**11b -C**), 37.01 (**6a-C**), 36.30 (**7-C**).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 33.741min), (*m/z*, %): 329.30 (*M*⁺, 100), 238.20 (ψ_{1,56}), 91.20 (ψ_{2,67}).

***N*-Bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4f**



Fórmula Química: C₂₃H₂₀ClN

Peso Molecular: 345,87 g/mol

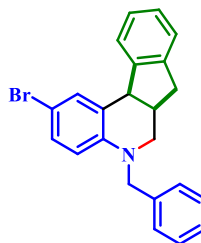
Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.6 mmol) de la *N*-bencil-4-cloroanilina 1f, 0.36 g (9.2 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 1.1 g (9.2 mmol) de indeno y empleando 0.15 g de ácido ftálico (20%mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido verde con un rendimiento del 79%. p.f. 140-142 °C.

IR: 3030, 2933, 1247, 1128, 735 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.70 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.96 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 3.01-2.99 (m, 1H, **6a-H**), 3.17 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.25 (dd, *J* = 15.9, 5.9 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 4.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, **11b-H**), 4.42 (d, *J* = 16.6 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.53 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, **4-H**), 7.01 (dd, *J* = 8.8, 2.6 Hz, 1H, **3-H**), 7.20 (m, 1H, **1-H**), 7.24– 7.22 (m, 2H, **9-H, 10-H**), 7.35 – 7.27 (m, 5H, **H_{Ph}**), 7.39– 7.36 (m, 1H, **8-H**), 7.42– 7.39 (m, 1H, **11-H**).¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 145.96 (**11a-C**), 144.30 (**7a-C**), 141.18 (**1-CPh**), 138.42 (**4a-C**), 130.18 (**2-C**), 128.72 (**3-CPh, 5-CPh**), 127.19 (**4-CPh**), 127.01 (**9-C**), 126.90 (**10-C**), 126.70 (**2-CPh, 6-CPh**), 126.56 (**8-C**), 125.45 (**11-C**), 124.56 (**11c-C**), 124.36 (**1-C**), 121.17 (**4-C**), 113.22 (**3-C**), 55.63 (**CH₂-Ph**), 50.97 (**11b-C**), 46.23 (**6-C**), 36.66 (**6a-C**), 36.20 (**7-C**).

CG-EM (EI-70 eV) (t_R = 41.711 min), (*m/z*, %): 345.20 (*M*⁺, 100), 254.20 (ψ₁,38), 91.10 (ψ₂,92).

N*-Bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina **4g*



Fórmula Química: C₂₃H₂₀BrN

Peso Molecular: 390,32 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.8 mmol) de la *N*-bencil-4-bromoanilina **1g**, 0.30 g (7.6 mmol) de formaldehído (37% en metanol) y 0.89 g (7.6 mmol) de indeno y empleando 0.13 g de ácido ftálico (20%mol) en 15 mL de CH₃CN anhidro a temperatura ambiente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido verde con un rendimiento del 94%. p.f. 145-147 °C.

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

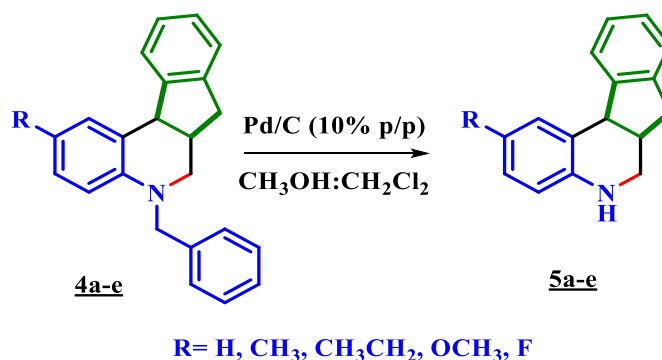
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.69 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.95 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 2.99-2.96 (m, 1H, **6a-H**), 3.17 (dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.25 (dd, *J* = 15.6, 5.4 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 4.34 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, **11b-H**), 4.41 (d, *J* = 16.9 Hz, 2H, **-CH₂-Ph**), 6.48 (d, *J* = 8.8, Hz, 1H, **4-H**), 7.14 (dd, *J* = 8.8, 2.4 Hz, 1H, **3-H**), 7.20 (m, 1H, **1-H**), 7.20– 7.18 (m, 2H, **9-H, 10-H**), 7.31 – 7.22 (m, 5H, **H_{Ph}**), 7.37– 7.33(m, 1H, **8-H**), 7.39– 7.37 (m, 1H, **11-H**). **¹³C RMN** (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 145.93 (**11a-C**), 144.63 (**7a-C**), 141.09 (**1-CPh**), 138.23 (**4a-C**), 132.97 (**2-C**), 130.02 (**9-C**), 128.71 (**3-CPh, 5-CPh**), 127.04 (**4-CPh**), 126.92 (**10-C**), 126.71 (**2-CPh, 6-CPh**), 126.57 (**8-C**), 125.39 (**11-C**), 124.84 (**11c-C**), 124.51 (**1-C**), 113.66 (**4-C**), 108.30 (**3-C**), 55.54 (**-CH₂-Ph**), 50.94 (**11b-C**), 46.18 (**6-C**), 39.07 (**6a-C**), 36.57 (**7-C**).

CG-EM (EI-70 eV) (*t_R* = 41.115 min), (*m/z*, %): 391.20 (*M*⁺, 74), 299.20 (*ψ*₁,55), 91.20 (*ψ*₂,100).

4.3. Desbencilación catalítica de las *N*-Bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** y obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e**.

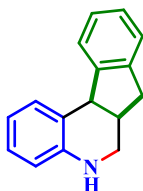
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 20 mmoles de cada una de las correspondientes *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** y una mezcla (3:1) de metanol:diclorometano. Pasados 10 minutos se adicionó paladio soportado sobre carbono (10% p/p) y se inyectó un flujo constante de hidrógeno molecular al reactor, la mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente. Se realizó un monitoreo al avance de la reacción por medio de cromatografía en capa delgada para verificar la obtención del producto, determinando así el final de la reacción entre 3-4 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 obtenido se concentró mediante destilación a presión reducida y el crudo se purificó por cromatografía en columna. De esta manera se obtuvieron las correspondientes 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e** como sólidos amarillos y con alto grado de pureza (Esquema 35).



Esquema 35. Síntesis de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e**.

5,6,6a,11b-Tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5a



Fórmula Molecular: C₁₆H₁₅N
Peso Molecular: 221,30 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (2.6 mmol) de la *N*-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4g**, 0.1 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p) más la inyección de un flujo constante de hidrógeno molecular en una mezcla de disolvente metanol:diclorometano en relación (3:1). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 91%. p.f. 90-92 °C.

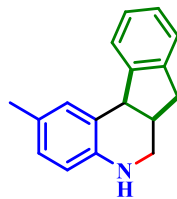
IR (ATR): 3407, 3014, 2922, 1616, 1266, 1026 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.74 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.86 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 2.92-2.88 (m, 1H, **6a-H**), 3.18 (dd, *J* = 10.4, 3.9 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.27 (dd, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 3.44 (s a, 1H, **N-H**), 4.35 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H, **11b-H**), 6.59 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, **4-H**), 6.84 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, **3-H**), 7.09 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, **1-H**), 7.23 – 7.17 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.32–7.27 (m, 1H, **8-H**), 7.41–7.37 (m, 2H, **2-H** y **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.65 (**4a-C**), 144.95 (**7a-C**), 141.42 (**11a-C**), 130.93 (**9-C**), 127.10 (**10-C**), 126.70 (**8-C**), 126.36 (**11-C**), 125.33 (**1-C**), 124.42 (**4-C**), 122.32 (**11c-C**), 117.64 (**2-C**), 114.96 (**3-C**), 45.68 (**11b-C**), 43.14 (**6-C**), 37.15 (**6a-C**), 36.16 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*): 222.1 [M+H]⁺, 244.1 [M+Na]⁺, 465.2 [2M+Na]⁺.

2-Metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5b



Fórmula Química: C₁₇H₁₇N
Peso Molecular: 235,33 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.1 mmol) de la *N*-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 4b, 0.1 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p) más la inyección de un flujo constante de hidrógeno molecular en una mezcla de disolvente metanol:diclorometano en relación (3:1). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 87%. p.f. 84-86 °C.

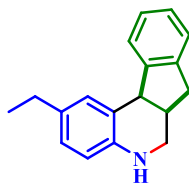
IR (ATR): 3274, 3020, 2929, 1598, 1245, 1039 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.36 (s, 3H, **CH₃**), 2.75 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.86 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 2.94-2.87 (m, 1H, **6a-H**), 3.17 (dd, *J* = 10.3, 3.8 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.24 (dd, *J* = 15.9, 6.74 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 3.62 (s, 1H, **N-H**), 4.30 (d, *J* = 6.30 Hz, 1H, **11b-H**), 6.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **4-H**), 6.89 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **3-H**), 7.20 – 7.16 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.22 (s, 1H, **1-H**), 7.29–7.25 (m, 1H, **8-H**), 7.41–7.38 (m, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.60 (**4a-C**), 142.51 (**7a-C**), 141.62 (**11a-C**), 131.20 (**9-C**), 127.84 (**10-C**), 126.83 (**2-C**), 126.56 (**8-C**), 126.28 (**11-C**), 125.27 (**1-C**), 124.60 (**4-C**), 122.40 (**11c-C**), 115.07 (**3-C**), 45.66 (**11b-C**), 43.45 (**6-C**), 37.56 (**6a-C**), 36.15 (**7-C**), 20.70 (**CH₃**).

ESI EM IT (*m/z*): 236.1 [M+H]⁺, 258.1 [M+Na]⁺, 493.2 [2M+Na]⁺.

2-Etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5c



Fórmula Química: C₁₈H₁₉N
Peso Molecular: 249,36 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (2.9 mmol) de la *N*-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4c**, 0.1 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p) más la inyección de un flujo constante de hidrógeno molecular en una mezcla de disolvente metanol:diclorometano en relación (3:1). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 92%. p.f. 89-90 °C.

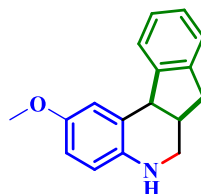
IR (ATR): 3390, 3017, 2928, 1604, 1292, 1027 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.29 (t, *J* = 7.6 Hz 3H, -CH₂CH₃), 2.64 (c, *J* = 7.6 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 2.73 (dd, *J* = 15.4, 6.7 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.84 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 2.93-2.87 (m, 1H, **6a-H**), 3.15 (dd, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.24 (dd, *J* = 15.4, 5.9 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 3.49 (s a, 1H, **N-H**), 4.31(d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **11b-H**), 6.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, **4-H**), 6.91 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H, **3-H**), 7.19 – 7.15 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.22 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H, **1-H**), 7.28–7.24 (m, 1H, **8-H**), 7.38–7.34 (m, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 146.58 (**4a-C**), 142.64 (**7a-C**), 141.45 (**11a-C**), 133.62 (**2-C**), 130.03 (**9-C**), 126.60 (**10-C**), 126.50 (**8-C**), 126.35 (**11-C**), 125.28 (**1-C**), 124.51 (**4-C**), 122.39 (**11c-C**), 115.08 (**3-C**), 45.69 (**11b-C**), 43.37 (**6-C**), 37.36 (**6a-C**), 36.10 (**7-C**), 28.27 (-CH₂-CH₃), 16.29 (CH₃).

ESI EM IT (*m/z*): 249.1 [M+H]⁺, 271.1 [M+Na]⁺, 519.2 [2M+Na]⁺.

2-Metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d



Fórmula Química: C₁₇H₁₇NO

Peso Molecular: 251,33 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (2.9 mmol) de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4d**, 0.1 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p) más la inyección de un flujo constante de hidrógeno molecular en una mezcla de disolvente metanol:diclorometano en relación (3:1). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 98%. p.f. 86-87 °C.

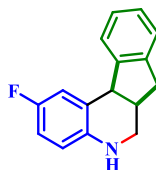
IR (ATR): 3427, 3064, 2940, 1606, 1261, 1025 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.74 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 2.87-2.84 (m, 1H, **6a-H**), 3.14 (dd, *J* = 10.2, 3.4 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.23 (dd, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 3.51 (s, 1H, **N-H**), 3.84 (s, 3H, **-OCH₃**), 4.30 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H, **11b-H**), 6.54 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **4-H**), 6.70 (dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.00 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, **1-H**), 7.19 – 7.15 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.29–7.25 (m, 1H, **8-H**), 7.43–7.40 (m, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 152.26 (**2-C**), 146.21 (**4a-C**), 141.70 (**7a-C**), 138.98 (**11a-C**), 126.69 (**9-C**), 126.32 (**10-C**), 125.38 (**8-C**), 124.47 (**11-C**), 123.79 (**11c-C**), 116.19 (**1-C**), 115.94 (**4-C**), 113.22 (**3-C**), 56.00 (**OCH₃**), 45.96 (**11b-C**), 43.76 (**6-C**), 37.52 (**6a-C**), 36.12 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*): 252.1 [M+H]⁺, 274.1 [M+Na]⁺, 525.2 [2M+Na]⁺.

2-Flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5e



Fórmula Química: C₁₆H₁₄FN
Peso Molecular: 239,29 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.0 mmol) de la *N*-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**, 0.1 g de paladio soportado sobre carbono (10% p/p) más la inyección de un flujo constante de hidrógeno molecular en una mezcla de disolvente metanol:diclorometano en relación (3:1). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 95%. p.f. 90-91 °C.

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

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.75 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, **7-H_e**), 2.84 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, **6-H_{ax}**), 2.89-2.85 (m, 1H, **6a-H**), 3.16 (dd, *J* = 10.1, 3.4 Hz, 1H, **6-H_e**), 3.23 (dd, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H, **7-H_{ax}**), 3.44 (s, 1H, **N-H**), 4.29 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, **11b-H**), 6.50 (dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 1H, **4-H**), 6.80 (td, *J* = 8.8, 2.9 Hz, 1H, **3-H**), 7.12 (dd, *J* = 9.3, 2.9 Hz, 1H, **1-H**), 7.19 – 7.15 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.29–7.25 (m, 1H, **8-H**), 7.43–7.40 (m, 1H, **11-H**).

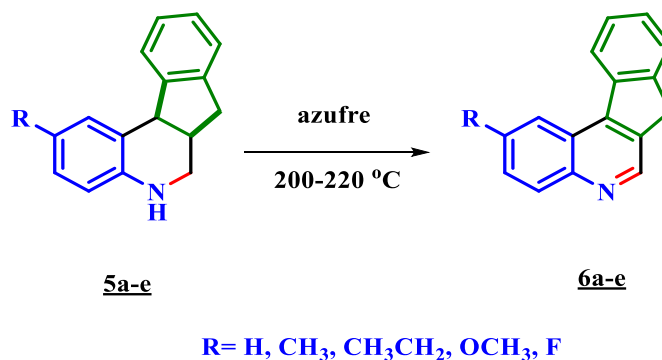
¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 155.70 (d, *J* = 243.5 Hz, **2-C**), 145.92 (**4a-C**), 141.70 (**7a-C**), 141.07(**11a-C**), 126.86 (**9-C**), 126.51 (**10-C**), 125.41 (**8-C**), 124.36 (**11-C**), 123.58 (d, *J* = 8.6 Hz, **11c-C**), 116.68 (d, *J* = 23.8 Hz, **1-C**), 115.66 (d, *J* = 8.8 Hz, **4-C**), 113.88 (d, *J* = 22.7 Hz, **3-C**), 45.74 (**11b-C**), 43.45 (**6-C**), 37.18 (**6a-C**), 36.96 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*): 240.1 [M+H]⁺, 262.1 [M+Na]⁺, 501.2 [2M+Na]⁺.

4.4. Aromatización de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e para la obtención de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e.

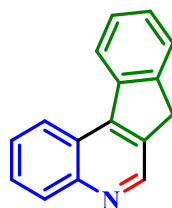
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 10 mmoles de la correspondiente 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5a-e y 30 mmoles de azufre elemental. Luego de homogenizada la mezcla, ésta se calentó a temperaturas entre 210-230°C durante 10 minutos. La reacción se completó hasta que la evolución de H₂S (g) fue completa y esto se evidenció por el no burbujeo en la solución de NaOH (10%). El crudo de cada una de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e fue purificado mediante cromatografía en columna sobre sílica gel, usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo/éter de petróleo. De esta manera se obtuvieron las correspondientes 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e como sólidos rojos y con alto grado de pureza (Esquema 36)



Esquema 36. Síntesis de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e.

7H-Indeno[2,1-c]quinolina 6a



Fórmula Química: $C_{16}H_{11}N$
Peso Molecular: 217,27 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.5 mmoles) de la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5a**, 0.43 g (13.5 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en un medio libre de disolvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 55%. p.f.180-181 °C.

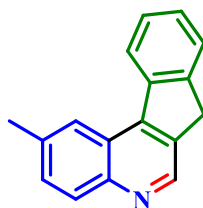
IR (ATR): 3088, 1551, 1280, 761 cm^{-1} .

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.13 (s, 2H, **7-H**), 7.25-7.30 (m, 2H, **1-H**, **2-H**), 7.45 (d, $J = 8.9$, Hz, 1H, **3-H**), 7.98 (d, $J = 7.4$, Hz, 1H, **8-H**), 8.07 (d, $J = 8.9$, Hz, 1H, **4-H**), 8.29-8.19 (m, 2H, **9-H**, **10-H**), 8.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, **11-H**), 9.09 (s, 1H, **6-H**).

^{13}C RMN (100 MHz $CDCl_3$), δ (ppm): 149.82 (**11b-C**), 144.64 (**6-C**), 142.16 (**4a-C**), 140.92 (**7a-C**), 139.67 (**11a-C**), 137.03 (**6a-C**), 134.87 (**9-C**), 132.71 (**10-C**), 130.08 (**8-C**), 125.69 (**1-C**), 125.06 (**11-C**), 124.76(**4-C**), 123.93 (**3-C**), 123.74 (**2-C**), 123.23 (**11c-C**), 36.34 (**7-C**).

ESI EM IT (m/z): 218.1 $[M+H]^+$, 240.1 $[M+Na]^+$, 457.1 $[2M+Na]^+$.

2-Metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6b



Fórmula Química: C₁₇H₁₃N

Peso Molecular: 231,30 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.2 mmoles) de la 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5b**, 0.40 g (12.6 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en un medio libre de solvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 52%. p.f. >270 °C.

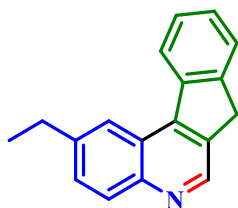
IR (ATR): 3095, 1551, 1282, 757 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.42 (s, 3H, **-CH₃**), 4.07 (s, 2H, **7-H**), 7.40 (dd, *J* = 8.7, 3.0 Hz, 1H, **3-H**), 7.49-7.45 (m, 1H, **10-H**), 7.55-7.49 (m, 1H, **9-H**), 7.78-7.74 (m, 1H, **8-H**), 7.79-7.83 (m, 1H, **4-H**), 8.25 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H, **1-H**), 8.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **11-H**), 9.06 (s, 1H, **6-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 150.05 (**11b-C**), 148.58 (**4a-C**), 143.59 (**7a-C**), 142.21 (**11a-C**), 135.96 (**6a-C**), 144.15 (**6-C**), 133.02 (**9-C**), 129.46 (**10-C**), 127.73 (**4-C**), 125.99 (**2-C**), 125.65 (**11-C**), 125.56 (**8-C**), 124.37 (**3-C**), 123.90 (**1-C**), 123.16 (**11c-C**), 37.43 (**7-C**), 21.42 (**-CH₃**).

ESI EM IT (*m/z*): 232.1 [M+H]⁺, 254.2 [M+Na]⁺, 485.1 [2M+Na]⁺.

2-Etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c



Fórmula Química: $C_{18}H_{15}N$

Peso Molecular: 245,32 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmoles) de la 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5c**, 0.38 g (12.0 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en un medio libre de solvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 49%. p.f. >270 °C.

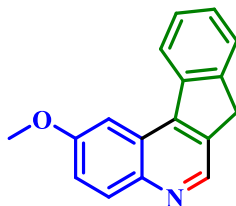
IR (ATR): 2998, 1549, 1280, 755 cm^{-1} .

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 1.40 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, $-CH_2CH_3$), 2.91 (c, $J = 7.5$ Hz, 2H, $-CH_2CH_3$), 7.48-7.45 (m, 1H, **10-H**), 7.64-7.61 (m, 1H, **9-H**), 7.70 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H, **3-H**), 7.74 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, **8-H**), 8.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, **4-H**), 8.10 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, **11-H**), 8.18 – 8.24 (m, 1H, **1-H**), 9.06 (s, 1H, **6-H**).

^{13}C RMN (100 MHz $CDCl_3$), δ (ppm): 151.51 (**11b-C**), 150.56 (**4a-C**), 144.67 (**7a-C**), 142.80 (**11a-C**), 143.99 (**6-C**), 134.84 (**9-C**), 134.15 (**6a-C**), 133.66 (**3-C**), 131.07 (**10-C**), 130.86 (**4-C**), 125.15 (**2-C**), 125.02 (**11-C**), 124.55 (**8-C**), 123.91 (**11c-C**), 122.43 (**1-C**), 36.34 (**7-C**), 28.96 ($-CH_2CH_3$), 14.96 ($-CH_2CH_3$).

ESI EM IT (m/z): 246.1 $[M+H]^+$, 268.1 $[M+Na]^+$, 513.2 $[2M+Na]^+$.

2-Metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d



Fórmula Química: $C_{17}H_{15}NO$

Peso Molecular: 247,30 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.9 mmoles) de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5d**, 0.38 g (11.7 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en un medio libre de solvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 50%. p.f. >270 °C.

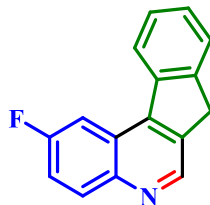
IR (ATR): 3107, 1572, 1274, 763 cm^{-1} .

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 4.03 (s, 3H, **-OCH₃**), 4.09 (s, 2H, **7-H**), 7.46 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H, **9-H**), 7.47 (dd, $J = 8.6, 2.9$ Hz, 1H, **3-H**), 7.56 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, **1-H**), 7.60 (td, $J = 7.7, 1.2$ Hz, 1H, **10-H**), 7.73 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, **8-H**), 7.96 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, **11-H**), 8.04 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, **4-H**), 8.96 (s, 1H, **6-H**).

^{13}C RMN (100 MHz $CDCl_3$), δ (ppm): 160.02 (**2-C**), 150.51 (**11b-C**), 149.30 (**4a-C**), 146.91 (**7a-C**), 142.11 (**6-C**), 138.48 (**11a-C**), 135.82 (**6a-C**), 134.77 (**10-C**), 132.10 (**4-C**), 130.88 (**9-C**), 125.72 (**11c-C**), 124.92 (**3-C**), 124.65 (**8-C**), 124.33 (**11-C**), 102.42 (**1-C**), 55.09 (**-OCH₃**), 36.43 (**7-C**).

ESI EM IT (m/z): 248.1 $[M+H]^+$, 270.1 $[M+Na]^+$, 517.2 $[2M+Na]^+$.

2-Flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6e



Fórmula Química: C₁₆H₁₀FN

Peso Molecular: 235,26 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.2 mmoles) de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**, 0.40 g (12.6 mmoles) de azufre elemental a una temperatura de 220 °C y en un medio libre de solvente. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 55%. p.f. 190-191 °C.

IR (ATR): 3005, 1564, 1255, 757 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 4.05 (s, 2H, **7-H**), 7.54 – 7.49 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.58 – 7.54 (m, 1H, **3-H**), 7.70 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **8-H**), 8.21 (dd, *J* = 9.8, 2.9 Hz, 1H, **1-H**), 8.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **11-H**), 8.33 – 8.29 (m, 1H, **4-H**), 9.06 (s, 1H, **6-H**).

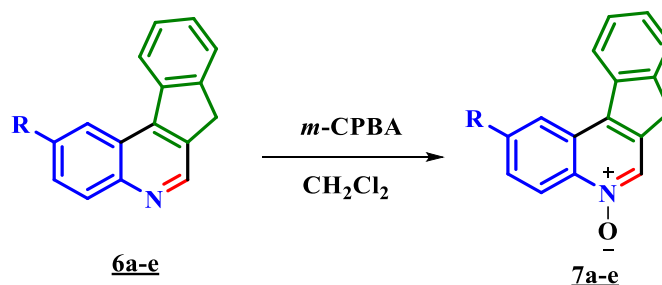
¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 161.16 (d, *J* = 252.5 Hz, **2-C**), 145.71 (**6-C**), 145.46 (**11b-C**), 145.20 (**4a-C**), 143.71 (**7a-C**), 139.94 (**11a-C**), 136.57 (**6a-C**), 131.92 (d, *J* = 9.1 Hz, **4-C**), 129.04 (**9-C**), 127.76 (**10-C**), 125.78 (**8-C**), 125.01 (d, *J* = 9.9 Hz, **11c-C**), 124.30 (**11-C**), 119.35 (d, *J* = 25.8 Hz, **3-C**), 107.69 (d, *J* = 23.5 Hz, **1-C**), 35.76 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*): 236.1 [M+H]⁺, 258.1 [M+Na]⁺, 493.1 [2M+Na]⁺.

4.5. Obtención de los correspondientes *N*-Óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e**.

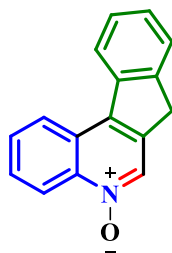
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 10 mmoles de la correspondiente 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6a-e** disueltos en 15 mL de diclorometano. Luego de homogenizada la mezcla, ésta se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. Alcanzada la temperatura se adicionaron 30 mmoles de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%) y la mezcla se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. Finalizada la reacción se adicionaron 30 mL de agua y se extrajo la solución con acetato de etilo (4 x 20 mL). La fase orgánica se recogió en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄), y luego el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo correspondiente fue purificado mediante cromatografía en columna sobre sílica gel usando una mezcla de disolventes de acetato de etilo-éter de petróleo. De esta manera se obtuvieron los correspondientes *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e** como sólidos rojos y con alto grado de pureza (Esquema 37).



Esquema 37. Síntesis de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e**.

***N*-Óxido de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 7a**



Fórmula Química: C₁₆H₁₁NO

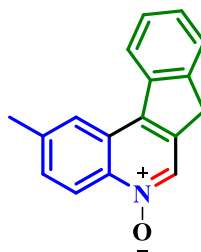
Peso Molecular: 233,27 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.6 mmoles) de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 6a y 3.1 g (13.8 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en columna, el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 80%. p.f. 142°C.

IR (ATR): 3010, 1598, 1232, 765 cm⁻¹.

ESI EM IT (m/z): 234.1 [M+H]⁺, 256.1 [M+Na]⁺, 467.1 [2M+H]⁺, 489.2 [2M+Na]⁺.

***N*-Óxido de la 2-metil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 7b**



Fórmula Química: C₁₇H₁₃NO

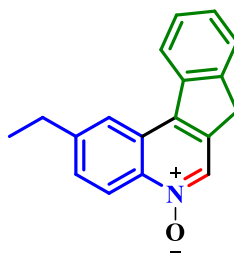
Peso Molecular: 247,30 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.3 mmoles) de la 2-metil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 6b y 2.9 g (12.9 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento de 75%. p.f. 158 °C.

IR (ATR): 3089, 1602, 1244, 754 cm⁻¹.

ESI EM IT (m/z): 248.1 [M+H]⁺, 270.2 [M+Na]⁺, 495.2 [2M+H]⁺, 517.2 [2M+Na]⁺.

***N*-Óxido de la 2-etil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 7c**



Fórmula Química: C₁₈H₁₅NO

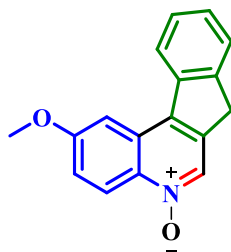
Peso Molecular: 261,32 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmoles) de la 2-etil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 6c y 2.7 g (12.0 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento de 78%. p.f. 160 °C.

IR (ATR): 3095, 1568, 1265, 739 cm⁻¹.

ESI EM IT (*m/z*): 262.1 [M+H]⁺, 284.2 [M+Na]⁺, 523.2 [2M+H]⁺, 545.2 [2M+Na]⁺.

***N*-Óxido de la 2-metoxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 7d**



Fórmula Química: C₁₇H₁₃NO₂

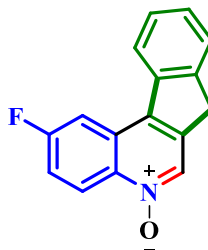
Peso Molecular: 263,30 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmoles) de la 2-metoxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 6d y 2.7 g (12.0 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento de 69%. p.f. 184 °C.

IR (ATR): 3033, 1595, 1269, 745 cm⁻¹.

ESI EM IT (*m/z*): 264.1 [M+H]⁺, 286.1 [M+Na]⁺, 527.2 [2M+H]⁺, 549.2 [2M+Na]⁺.

***N*-Óxido de la 2-flúor-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 7e**



Fórmula Química: C₁₆H₁₀FNO

Peso Molecular: 251,26 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.2 mmoles) de la 2-fluoro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 6e y 2.9 g (12.6 mmoles) de ácido *m*-cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA, 77%). Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con rendimiento del 79%. p.f. 150 °C.

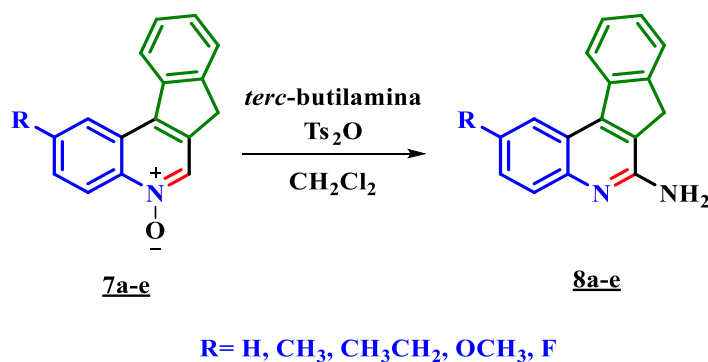
IR (ATR): 2984, 1601, 1224, 745 cm⁻¹.

ESI EM IT (*m/z*): 252.1 [M+H]⁺, 274.1 [M+Na]⁺, 503.1 [2M+H]⁺, 525.13 [2M+Na]⁺.

4.6. Aminofuncionalización de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e**: obtención de los derivados 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **8a-e**.

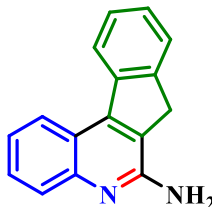
Metodología general

En un balón de fondo redondo de 25 mL se adicionaron 10 mmoles del correspondiente *N*-óxido de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e** disueltos en 10 mL de diclorometano (CH₂Cl₂) bajo una atmósfera de Nitrógeno N₂ (g) y a temperatura ambiente. Pasados 10 minutos la reacción se enfrió en un baño de hielo, entre 0-10° C. Alcanzada esta temperatura se adicionaron 50 mmoles de *tert*-butilamina y paso seguido se aumentó la temperatura entre 6-12° C, para proceder a adicionar 20 mmoles de anhídrido del ácido *p*-toluenosulfónico. Pasados 60 minutos, la reacción fue tratada con 15 mL de ácido trifluoroacético a 70 °C durante seis horas, hasta la desprotección completa del grupo *tert*-butilo. Finalizada la reacción, esta fue diluida en diclorometano y NaOH hasta alcanzar un pH entre 9-10. La fase orgánica se recogió en un erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄) y luego el solvente fue retirado a presión reducida. El crudo de extracción fue purificado por medio de cromatografía en columna, utilizando como eluyente mezclas de éter de petróleo/acetato de etilo, para la obtención de las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **8a-e** con alta pureza (Esquema 38).



Esquema 38. Síntesis de las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **8a-e**.

6-Amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8a



Fórmula Química: C₁₆H₁₂N₂

Peso Molecular: 232,29 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.3 mmoles) del *N*-óxido de la 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 7a, 1.60 g (21.5 mmoles) de *tert*-butilamina y 2.95 g (8.6 mmoles) de anhídrido del ácido *p*-toluenosulfónico en un medio con 15 mL de CH₂Cl₂ como disolvente. Como último paso, el reflujo se realizó a 75°C con 10 mL de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía en columna el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 80%. p.f. 126 °C.

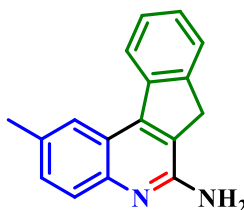
IR (ATR): 3353, 3258, 3101, 1671, 1597, 1296, 810 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.78 (s, 2H, **7-H**), 5.75 (s, 2H, **NH₂**), 7.20-7.24 (m, 1-H, **4-H**), 7.57 – 7.68 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.75-7.80 (m, 2H, **1-H**, **2-H**), 8.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, **8-H**), 8.39 (d, *J* = 8.5 Hz 1H, **3-H**), 8.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 152.80 (**6-C**), 148.52 (**4a-C**), 147.72 (**7a-C**), 146.32 (**11a-C**), 146.12 (**4-C**), 140.02 (**11b-C**), 136.68 (**9-C**), 135.38 (**10-C**), 130.76 (**8-C**), 128.55 (**11-C**), 126.92 (**2-C**), 125.13 (**3-C**), 124.52 (**6a-C**), 124.12 (**11c-C**), 123.44 (**1-C**), 33.53 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*): 233.1 [M+H]⁺, 255.1 [M+Na]⁺, 487.2 [2M+Na]⁺

6-Amino-2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8b



Fórmula Química: C₁₇H₁₄N₂

Peso Molecular: 246,31 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmoles) del *N*-óxido de la 2-metil-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7b**, 1.50 g (20.0 mmoles) de *tert*-butilamina y 2.78 g (8.0 mmoles) de anhídrido del ácido *p*-toluenosulfónico en un medio con 15 mL de CH₂Cl₂ como disolvente. Como último paso, el reflujo se realizó a 75 °C y con 12 mL de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía en columna, el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 78%. p.f. 134 °C.

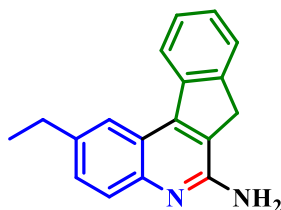
IR (ATR): 3429, 3354, 3115, 1652, 1574, 1245, 810 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 2.44 (s, 3H, -CH₃), 3.88 (s, 2H, **7-H**), 5.77 (s, 2H, **NH₂**), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz 1H, **4-H**), 7.64 – 7.57 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.70 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **3-H**), 8.13 (s, 1H, **1-H**), 8.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **8-H**), 8.44 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 150.67 (**6-C**), 142.03 (**4a-C**), 139.52 (**7a-C**), 138.72 (**11a-C**), 137.82 (**4-C**), 136.00 (**11b-C**), 135.38 (**9-C**), 133.68 (**10-C**), 132.86 (**8-C**), 126.85 (**11-C**), 125.82 (**2-C**), 125.53 (**3-C**), 124.22 (**6a-C**), 117.82 (**11c-C**), 112.24 (**1-C**), 31.30 (**7-C**), 21.06 (**CH₃**).

ESI EM IT (*m/z*): 247.1 [M+H]⁺, 269.1 [M+Na]⁺, 515.2 [2M+Na]⁺

6-Amino-2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8c



Fórmula Química: C₁₈H₁₆N₂

Peso Molecular: 260,34 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.8 mmoles) del *N*-óxido de la 2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7c, 1.39 g (19.0 mmoles) de *tert*-butilamina y 2.64 g (7.6 mmoles) de anhídrido del ácido *p*-toluenosulfónico en un medio con 15 mL de CH₂Cl₂ como disolvente. Como último paso, el reflujo se realizó a 75 °C y con 8 mL de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía en columna, el compuesto se obtuvo como un sólido amarillo con un rendimiento del 90%. p.f. 145 °C.

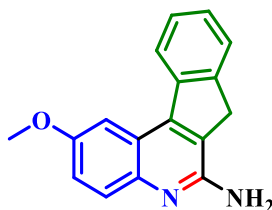
IR (ATR): 3446, 3348, 3077, 1673, 1582, 1292, 829 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 1.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, -CH₂CH₃), 2.78 (c, *J* = 7.5 Hz, 2H, -CH₂CH₃), 4.09 (s, 2H, **7-H**), 5.75 (s, 2H, **NH₂**), 7.55 (d, *J* = 8.6 Hz 1H, **4-H**), 7.61 – 7.56 (m, 1H, **10-H**), 7.68 (td, *J* = 7.5, 2.3 Hz 1H, **9-H**), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **3-H**), 8.18 (s, 1H, **1-H**), 8.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **8-H**), 8.47 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 152.83 (**6-C**), 149.91 (**4a-C**), 148.62 (**7a-C**), 145.52 (**11a-C**), 141.99 (**2-C**), 138.95 (**11b-C**), 137.17 (**4-C**), 135.55 (**9-C**), 133.21 (**6a-C**), 133.14 (**10-C**), 127.06 (**8-C**), 124.60 (**11-C**), 124.27 (**3-C**), 117.35 (**11c-C**), 116.70 (**1-C**), 38.34 (**7-C**), 28.37 (-CH₂CH₃), 16.24(-CH₂CH₃).

ESI EM IT (*m/z*): 261.1 [M+H]⁺, 283.1 [M+Na]⁺, 543.2 [2M+Na]⁺

6-Amino-2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8d



Fórmula Química: C₁₇H₁₄N₂O

Peso Molecular: 262,31g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (3.7 mmoles) del *N*-óxido de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7d, 1.39 g (18.5 mmoles) de *tert*-butilamina y 2.62 g (7.4 mmoles) de anhídrido del ácido *p*-toluenosulfónico en un medio con 15 mL de CH₂Cl₂ como disolvente. Como último paso, el reflujo se realizó a 75 °C y con 15 mL de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía en columna, el compuesto se obtuvo como un sólido rojo con un rendimiento del 89%. p.f. 176 °C.

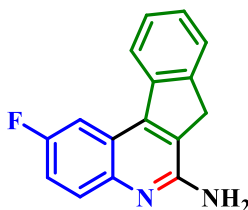
IR (ATR): 3425, 3355, 3124, 1630, 1597, 1286, 815 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.40 (s, 3H, -OCH₃), 3.97 (s, 2H, **7-H**), 5.75 (s, 2H, **NH₂**), 7.38 – 7.34 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.40 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, **1-H**), 7.54 – 7.49 (m, 1H, **8-H**), 7.66 (dd, *J* = 8.6, 2.9 Hz, 1H, **3-H**), 7.73 – 7.69 (m, 1H, **11-H**), 8.23 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, **4-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 155.39 (**2-C**), 152.83 (**6-C**), 150.83 (**4a-C**), 149.81 (**7a-C**), 141.12 (**11a-C**), 134.79 (**4-C**), 133.47 (**11b-C**), 130.81 (**9-C**), 128.66 (**10-C**), 125.91 (**8-C**), 125.16 (**11-C**), 123.34 (**3-C**), 119.10 (**6a-C**), 110.45 (**11c-C**), 102.85 (**1-C**), 55.95 (-OCH₃). 34.27 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*, %): 263.1 [M+H]⁺, 285.1 [M+Na]⁺, 547.2 [2M+Na]⁺

6-Amino-2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e



Fórmula Química: C₁₆H₁₁FN₂

Peso Molecular: 250,28 g/mol

Compuesto preparado de acuerdo a la metodología general a partir de 1.0 g (4.0 mmoles) del *N*-óxido de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7e, 1.46 g (20.0 mmoles) de *tert*-butilamina y 2.74 g (8.0 mmoles) de anhídrido *p*-toluenosulfónico en un medio con 15 mL de CH₂Cl₂ como disolvente. Como último paso, el reflujo se realizó a 75 °C y con 13 mL de ácido trifluoroacético. Después de cromatografía en columna, el compuesto se obtuvo como un sólido naranja con un rendimiento del 88%. p.f. 138 °C.

IR (ATR): 3353, 3258, 3101, 1644, 1597, 1298, 813 cm⁻¹.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 3.87 (s, 2H, **7-H**), 6.55 (s, 2H, **NH₂**), 7.44 (td, *J* = 8.9, 2.8 Hz, 1H, **3-H**), 7.53 – 7.46 (m, 2H, **9-H** y **10-H**), 7.62 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz 1H, **4-H**), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, **8-H**), 8.23 (dd, *J* = 10.2, 2.8 Hz, 1H, **1-H**), 8.43 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, **11-H**).

¹³C RMN (100 MHz CDCl₃), δ (ppm): 157.26 (d, *J* = 201.6 Hz, **2-C**), 155.17 (**6-C**), 145.37 (**11b-C**), 144.16 (**7a-C**), 143.48 (d, *J* = 4.4 Hz, **4a-C**), 140.27 (**11a-C**), 128.25 (d, *J* = 9.1 Hz, **4-C**), 127.88 (**9-C**), 127.39 (**10-C**), 126.46 (**6a-C**), 125.39 (**8-C**), 123.66 (**11-C**), 119.98 (d, *J* = 9.1 Hz, **11c-C**), 117.50 (d, *J* = 24.0 Hz, **3-C**), 107.63 (d, *J* = 23.3 Hz, **1-C**), 35.36 (**7-C**).

ESI EM IT (*m/z*): 251.1 [M+H]⁺, 273.1 [M+Na]⁺, 523.2 [2M+Na]⁺

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

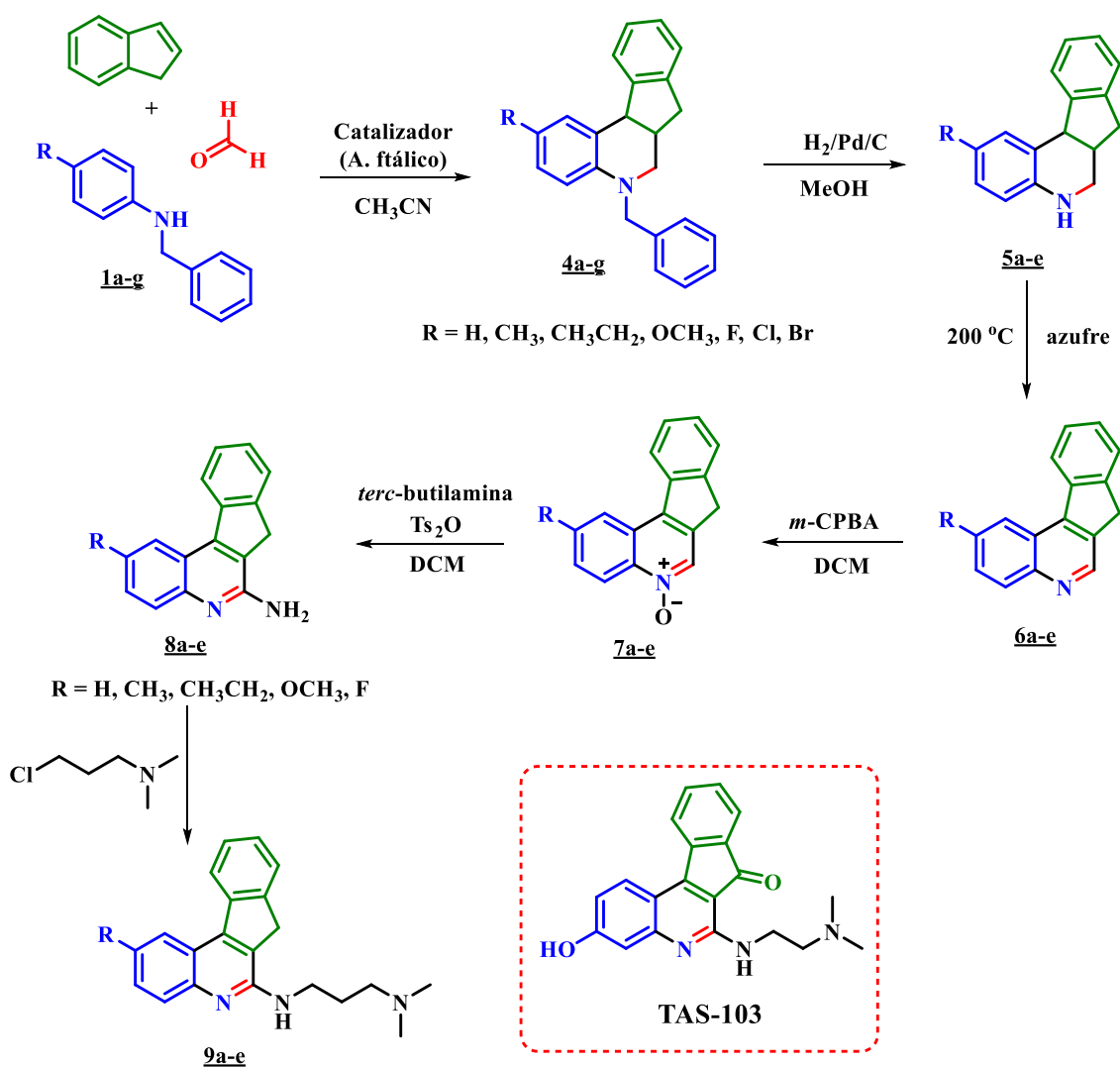
Tal como quedó evidenciado a lo largo del estado del arte, la reacción de imino Diels-Alder es, sin duda, una herramienta muy poderosa y versátil para la síntesis de compuestos tetrahydroquinolínicos. De hecho, esta reacción permite acceder al compuesto de interés con una elevada regio-y diastereoselectividad, y puede llevarse a cabo bajo condiciones de reacciones suaves de manera multicomponente y “*one-pot*” con buenos rendimientos de reacción. 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 versiones clásicas de dicha reacción, también se ha visto un avance significativo en la versión polar, mejor conocida como la reacción imino Diels-Alder catiónica. La cual resulta ser particularmente esencial para acceder a compuestos tetrahydroquinolínicos 3,4-disustituídos, donde se encuentran incluidas las tetrahydroindeno[2,1-*c*]quinolinas, moléculas 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 con reconocida actividad antitumoral y antiprotozoaria.

El Grupo de investigación en compuestos orgánicos de interés medicinal (CODEIM) ha venido trabajando en el estudio de la reacción imino Diels-Alder catiónica con el objeto de acceder a compuestos tetrahydroquinolínicos con actividad biológica. Esta reacción se lleva a cabo en condiciones suaves y con una economía atómica considerable. De manera 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 (HCl), el ácido trifluoroacético (TFA) y el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH).

Con base en lo anterior, en este trabajo se trazó como objetivo acceder a una nueva serie de compuestos 6-aminoquinolínicos vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica. Como primera medida, esta investigación buscó establecer las mejores

condiciones de reacción, evaluando especialmente el rol del catalizador para la reacción de cicloadición. Una vez establecidas dichas condiciones, el trabajo consistió en sintetizar una serie de compuestos 6-aminoquinolínicos análogos estructurales del agente antitumoral TAS-103.

Con el objeto de apreciar el alcance sintético de la ruta empleada, a continuación se muestra de manera simplificada la metodología desarrollada (Esquema 39).

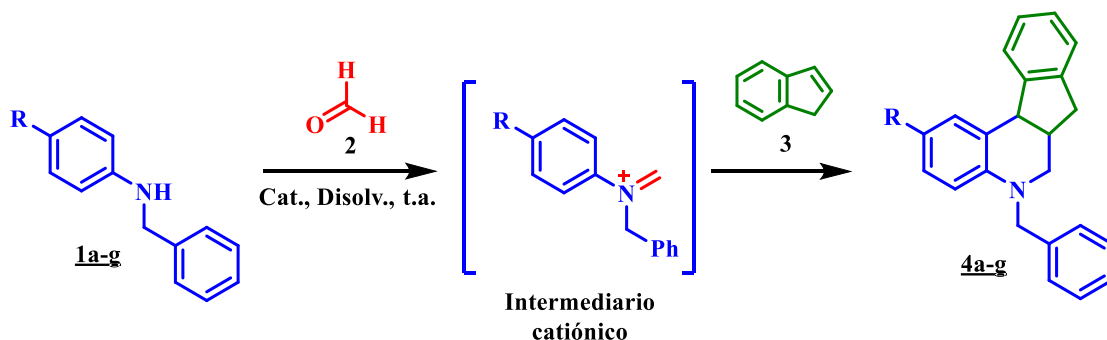


Esquema 39. Obtención de los análogos estructurales al agente antitumoral TAS-103.

5.1. Obtención de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** vía la reacción de cicloadición imino Diels-Alder catiónica.

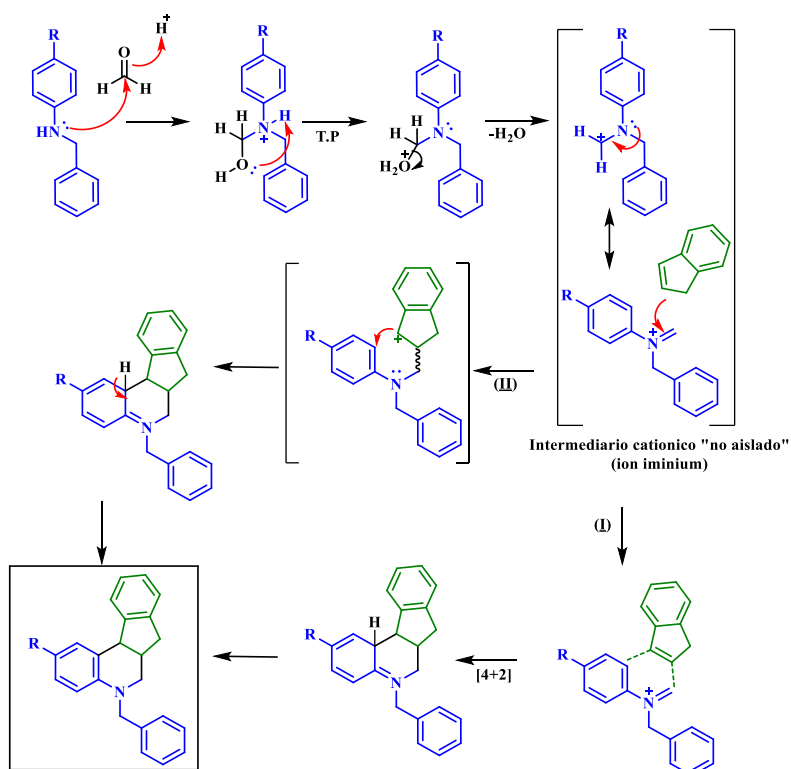
Con el objeto de obtener las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4a-g**, se emplearon como precursores sintéticos distintas *N*-bencilanilinas *para* sustituidas. Estas *N*-bencilanilinas fueron previamente sintetizadas vía una reacción de amino-reducción, empleando NaBH₄ como agente reductor, benzaldehído y anilinas seleccionadas. Una vez obtenidas y purificadas, las *N*-bencilanilinas 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 con el respectivo indeno (dienófilo), permitiendo así la formación del anillo tetrahydroquinolínico deseado (Esquema 40).

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 ión iminio (2-azacatiónico) intermediario.



Esquema 40. Obtención de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g**.

Actualmente, el mecanismo de la reacción de imino Diels-Alder es objeto de constante discusión, de la misma manera ocurre con su versión catiónica, y no se tiene aún completa certeza ó claridad sobre cómo transcurre. De acuerdo con la literatura, los investigadores presentan dos posibles vías o rutas mecanísticas. El primero de ellos es un mecanismo por pasos con la generación de un segundo intermediario catiónico y una posterior ciclación intramolecular (II). La otra ruta involucra un mecanismo concertado con la generación *in situ* de un intermediario 2-azabutadieno catiónico, para que con una posterior cicloadición (4+2) se obtenga el producto deseado (I) (Esquema 41).



Esquema 41. Posibles mecanismos de reacción en la síntesis de las N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-g** vía la reacción de imino Diels-Alder catiónica mediada por ácidos.

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

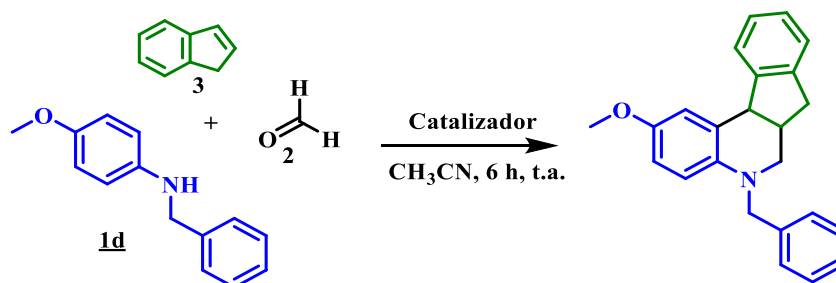
mecanismo de esta reacción involucra la generación *in situ* del intermediario 2-azabutadieno catiónico y ocurre a través de un mecanismo por pasos, que involucra las reacciones de Manich y Friedels-Craft.

5.1.1. Estudio de las condiciones óptimas de reacción para la síntesis de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas 4a-4g.

Influencia del catalizador. 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 reportes en la literatura favorecen la eficiencia de la reacción. Los resultados obtenidos corroboran lo hallado en la literatura y evidencian la importancia del uso de dichos catalizadores.

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 las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas 4a-g. Para esto, el primer objetivo fue estudiar el efecto del catalizador por medio de la selección de una pequeña serie de catalizadores, reconocidos por su efectividad en la reacción de imino Diels-Alder convencional, entre los que se encontraban ácidos de Lewis y ácidos de Brønsted.

En primera instancia se llevó a cabo la reacción entre la *N*-bencil-4-metoxianilina 1d, formaldehído **2** (37% MeOH) e indeno **3** a temperatura ambiente y en ausencia de catalizador, usando como disolvente acetonitrilo (Esquema 42). Sin embargo, pasadas 6 horas de reacción se observó en los controles realizados por cromatografía de capa delgada (CCD), que no había una conversión apreciable hacia el producto *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina 4d.



Esquema 42. Síntesis de la 5-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4d** vía reacción imino Diels-Alder catiónica.

En vista de la no obtención del producto deseado, se probaron cuatro ácidos de tipo Lewis y cinco ácidos de tipo Brønsted, los resultados obtenidos se encuentran resumidos en la Tabla 3. Como se puede apreciar, la presencia de los catalizadores en el medio de reacción promovieron la conversión hacia el producto en diferentes rendimientos.

Tabla 3. Efecto del catalizador en la síntesis de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4d** 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	54
BF ₃ -OEt ₂	20% mol	89
<i>p</i> -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 purificación por C.C, N.R.=No reacción.

Con base en los datos mostrados en la tabla 4 sobre el estudio del efecto catalítico en la síntesis, se pueden hacer las siguientes observaciones: La primera de éstas es que los ácidos de Lewis empleados, Cloruro de Indio (InCl₃) y Cloruro de Bismuto (BiCl₃) son catalizadores ampliamente reportados en la literatura. Dichos catalizadores InCl₃ y BiCl₃ presentaron un menor pero aceptable rendimiento de reacción, con valores de 64% y 54%, respectivamente. Dentro del grupo de los ácidos de Lewis también fue evaluado el triflato de Cobre Cu(OTf)₂, catalizador que permite acceder al compuesto propuesto con un rendimiento del 65%. Para el caso en que se utilizó el dieterato trifluoruro de boro (BF₃·OEt₂), se obtuvo el mayor rendimiento siendo el mejor de los ácido de Lewis trabajados, con un rendimiento cercano al 90 %.

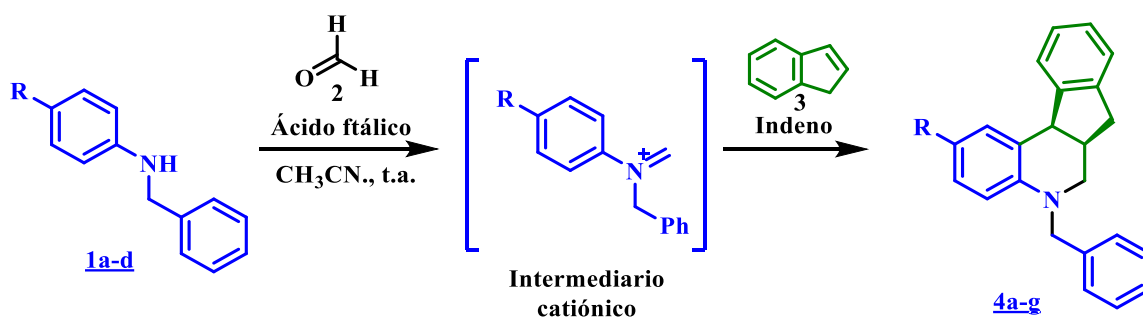
Por otro lado, dentro de los ácidos de Brønsted evaluados, se encontró que el ácido trifluoro acético (TFA), un catalizador empleado en diferentes reacciones de ciclocondensación, mostró un buen rendimiento de reacción, con un valor de 83%. Por su parte, el ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) presentó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

De los catalizadores utilizados de tipo Bronsted, el que mostró más eficiencia fue el ácido ftálico en cantidades de 20% mol. La reacción catalizada con este ácido de Brønsted se registró con un rendimiento del 90%, superando a todos los

catalizadores trabajados. Para probar y determinar la eficiencia del catalizador en relación con la cantidad estequiométrica, se utilizó una menor cantidad, en este caso (10% mol); con esta cantidad se evidenció efecto catalítico y la formación del producto, lo realmente relevante es que para esta reacción se obtuvo un rendimiento mucho menor (64%).

Finalmente para decidir qué tipo de ácido utilizar en la catálisis de la reacción, ya que con el dieterato trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) se obtuvo un rendimiento del 89% y con el ácido ftálico un 90%, el ácido seleccionado fue el ácido ftálico, debido a que posee tres características fundamentales; amigable con el ambiente, costo moderado y es un compuesto orgánico de fácil acceso.

5.1.2. Síntesis de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas 4a-g vía la reacción imino Diels-Alder catiónica de tres componentes catalizada por ácido ftálico. Una vez establecidas las nuevas condiciones para llevar a cabo la reacción imino Diels-Alder catiónica, se realizó la síntesis de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas 4a-g, a partir de *N*-bencilanilinas, formalina (formaldehído al 37% en metanol) e indeno como grupo dienófilo en la formación de la especie tetracíclica. Esta reacción fue catalizada por ácido ftálico (20% mol), usando acetonitrilo (CH_3CN) como disolvente y temperatura ambiente y presión atmosférica (Esquema 43).



Esquema 43. Obtención de las respectivas *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** vía reacción iDAcat.

El tiempo de reacción de la síntesis de los derivados se estableció entre 4-6 horas de acuerdo a los controles realizados por cromatografía de capa delgada (CCD), donde se evidenció la obtención de las respectivas *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** como sólidos verdes, y con rendimientos de reacción entre 78-94%. La excepción resultó ser el compuesto **4a**. Dicho compuesto resultó ser un aceite de tonalidad verde y su obtención fue posible empleando como catalizador BF_3OEt_2 (50 % mol) y se obtuvo con un rendimiento de reacción moderado (40%) (Tabla 4).

Tabla 4. Nuevas *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** sintetizadas, empleando indeno como dienófilo.

Comp.	R	M., g/mol	Rend.% ^a	Estado Físico	Punto de fusión ^b
4a	H	311.42	40	Aceite verde	-----
4b	CH ₃	325.45	87	Sólido verde	131-132
4c	CH ₂ CH ₃	339.47	78	Sólido verde	134-136
4d	OCH ₃	341.17	90	Sólido verde	154-155
4e	F	329.41	80	Sólido verde	135-137

4f	Cl	345,86	79	Sólido verde	140-142
4g	Br	390.32	94	Sólido verde	145-147

^arendimientos obtenidos después de purificación por C.C. ^bSin corregir

La caracterización estructural de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g**, previamente purificadas, se realizó por medio de distintas técnicas instrumentales, entre ellas, espectroscopia infrarroja (**IR**), espectrometría de masas (**MS-GC**), espectrometría de masas por electronebulización (**ESI-MS-IT**) y resonancia magnética nuclear (**RMN**) mono y bidimensional.

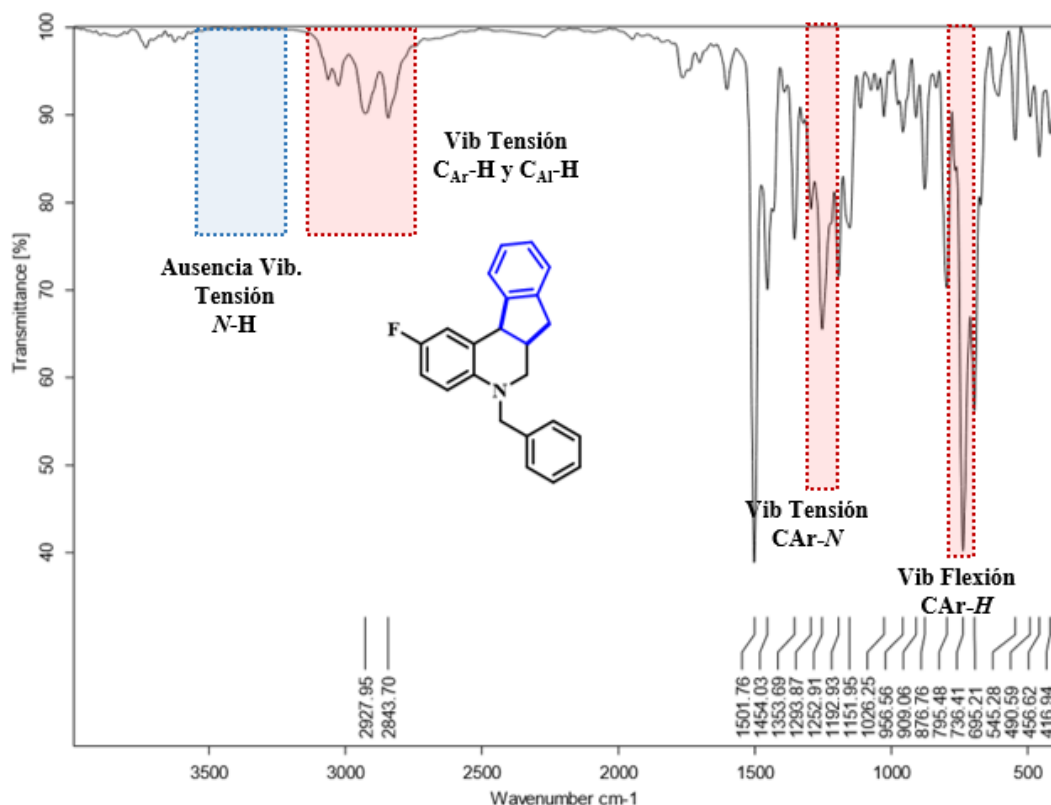
El análisis por espectroscopía infrarrojo (IR) para las nuevas *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g**, permitió inicialmente confirmar la presencia de los grupos funcionales característicos de estas moléculas mediante las respectivas señales en el espectro. Dentro de las bandas observadas se encuentran las vibraciones de tensión para el enlace C_{Ar}-N (1241-1257 cm⁻¹) y C_{Al}-N (1026-1052 cm⁻¹), las bandas asociadas a las vibraciones de tensión para el enlace C_{Ar}-H (3020- 3030 cm⁻¹) y C_{Al}-H (2919-2980 cm⁻¹) para los grupos -CH y -CH₂-, de igual forma las bandas de absorción asociadas a la monosustitución del grupo bencílico encontradas (735-737 cm⁻¹). Todas las señales características de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas sintetizadas se resumen en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Bandas características en experimentos de infrarrojo de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g**.

Bandas de absorción (cm ⁻¹)				
Comp.	Vib. Tensión.	Vib. Tensión.	Vib. Flexión.	Vib. Flexión.
	C _{Ar} -H	C _{Ar} -N	C-N	C-H
4a	3045	1258	1005	735
4b	3022	1242	1026	736
4c	3030	1242	1026	735
4d	3030	1241	1028	736
4e	3020	1244	1036	735
4f	3030	1247	1128	735
4g	3030	1252	1026	736

Como ejemplo se presenta el espectro de la *N*-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**. En este espectro IR se observan las señales características para la vibración de tensión del enlace C-N (C_{Ar}-N 1252 cm⁻¹ y C-N 1026 cm⁻¹) del núcleo de la tetrahydroquinolina, la vibración del enlace C-H correspondiente a los carbonos aromáticos 3020 cm⁻¹ y alifáticos 2927 cm⁻¹, y, por último, la vibración de flexión característica para los bencenos monosustituidos 736 cm⁻¹ (Figura 12).

Figura 12. Espectro IR para la *N*-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**.



Por otro lado, se empleó la técnica de espectrometría de masas con fuente de ionización de impacto electrónico (EI), herramienta que permite una aproximación más cercana hacia la caracterización estructural completa de los derivados *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **4a-g**. Con la ayuda de esta técnica, se confirma la formación de los productos esperados. En la mayoría de los casos se registraron los picos para los respectivos iones moleculares, cuyas relaciones m/z corresponden a las masas nominales de sus fórmulas moleculares condensadas. Igualmente, se observó similitud en los patrones de fragmentación de la serie de compuestos obtenidos debido a la analogía estructural entre ellos. En la **Tabla 6** se encuentran reportados los tiempos de retención de los compuestos, las relaciones m/z de los iones moleculares y de las fragmentaciones observados en los espectros de masas.

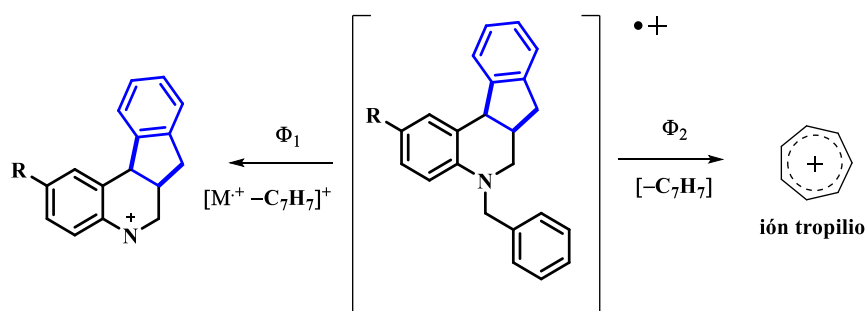
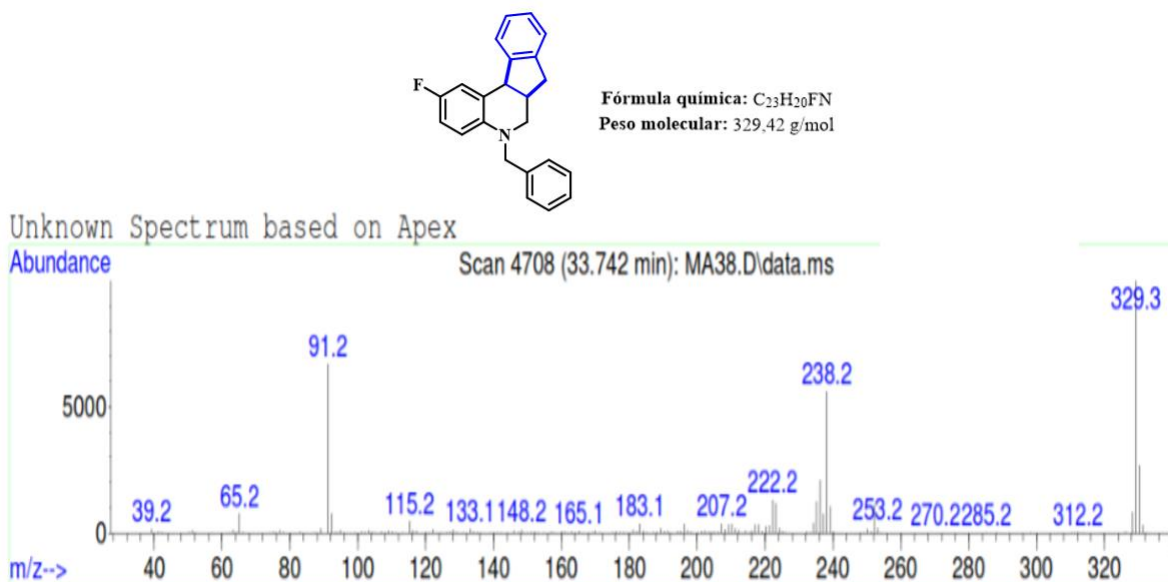


Tabla 6. Iones característicos (m/z) y tiempos de retención en los espectros de masas de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g**.

Comp.	t_R min	M^+	ϕ_1	ϕ_2
4b	35.524	325.20 (80)	234.20 (39)	91.10 (100)
4c	37.786	339.30 (100)	248.20 (27)	91.20 (50)
4d	40.728	341.20 (63)	250.20 (24)	91.10 (100)
4e	33.741	329.30 (100)	238.20 (56)	91.20 (67)
4f	41.711	345.20 (100)	254.20 (38)	91.20 (92)
4g	47.115	391.20 (74)	299.20 (55)	91.20 (100)

En todos los casos, los fragmentogramas mostraron, además de los iones isotópicos característicos, los iones fragmento consecuentes con la pérdida de masa para todas las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g** analizadas. Como ejemplo para el análisis por espectrometría de masas, se muestra, a continuación, el espectro de masas del compuesto *N*-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico **4e** (Figura 13).

Figura 13. Fragmentación (EM) de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**.

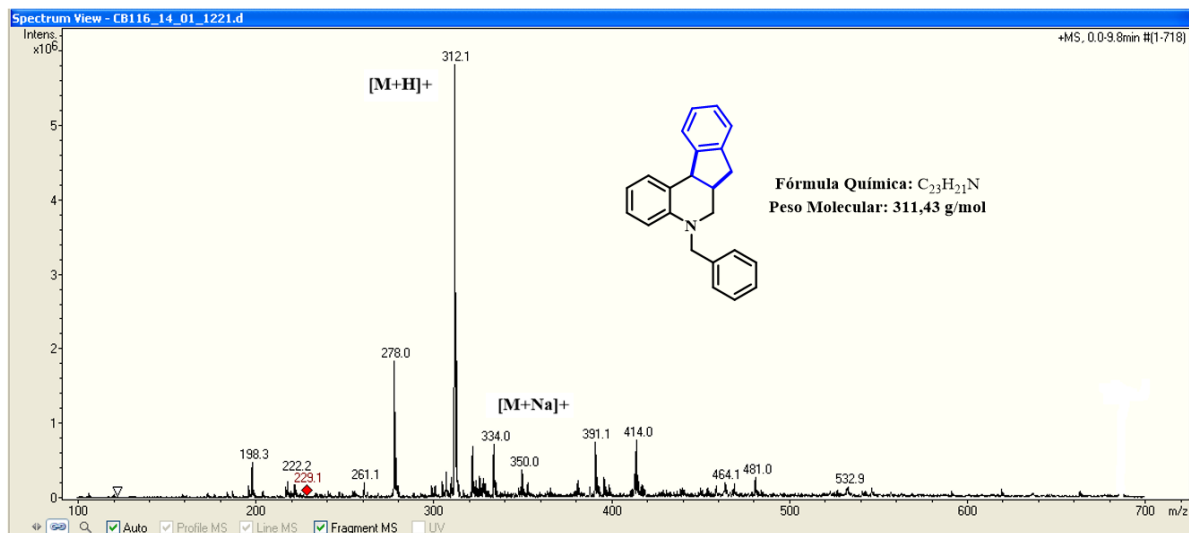


Se observa en el espectro de masas una buena correlación entre los iones fragmentados más representativos, luego de mostrar pérdidas características de masa. Por otro lado, el pico base o ión característico fue asignado al respectivo ión molecular con una relación m/z de 329.3 uma, correspondiente a la masa nominal del ión molecular de la *N*-bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**. A su vez, se proponen algunas especies químicas como el fragmento ϕ_2 (m/z 238.2 uma), referente a una pérdida lógica de 91 uma correspondientes al fragmento bencilo a partir del ión molecular (M^+), y el fragmento ϕ_2 (m/z 91.2 uma) asociado al reconocido y muy estable ión tropilio.

El compuesto **4a** fue caracterizado por medio de espectrometría de masas por electronebulización con trampa iónica (**EM-ESI-IT**). El resultado de este experimento permite observar el espectro con las señales características, correspondientes a sus diferentes aductos. En 312.1 umas se observa el aducto perteneciente al ión molecular más un protón $[M+H]^+$, y en 334.0 umas se encuentra el aducto del ión molecular más un átomo de sodio $[M+Na]^+$. Lo anterior indica que

el compuesto **4a** se formó correctamente permitiendo su caracterización por medio de esta técnica (Figura 14).

Figura 14. Espectro de (EM-ESI-IT) para la *N*-bencil-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4a**.



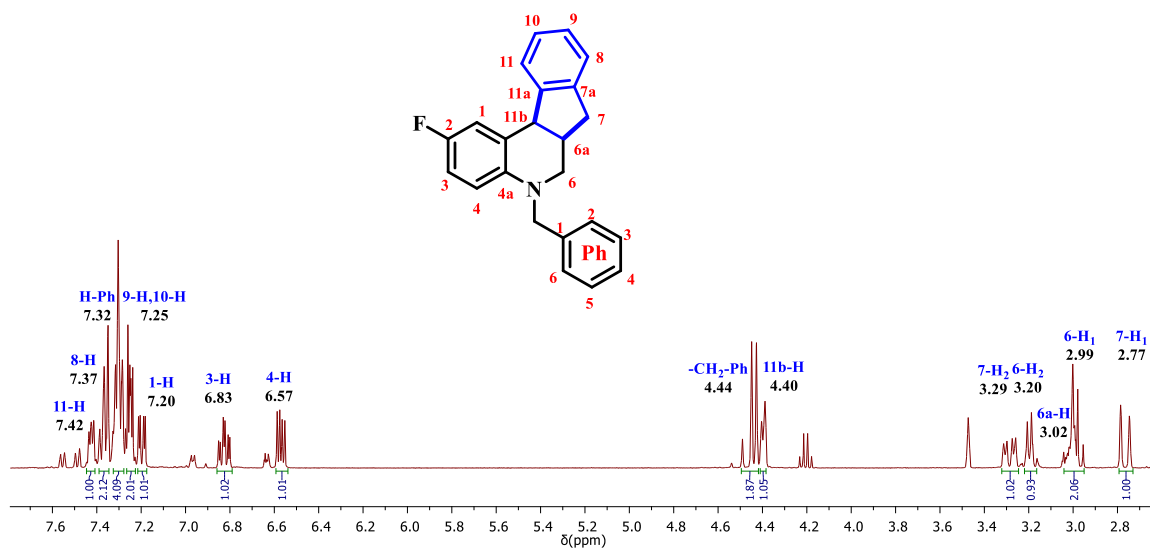
Finalmente, las estructuras de las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-g** fueron corroboradas con el análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (¹H-RMN, ¹³C-RMN Y DEPT 135), y por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ¹H-¹H COSY y correlación heteronuclear ¹H-¹³C 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 las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **4a-g** fueron previamente asignadas de acuerdo a sus desplazamientos químicos y divididos en dos grupos. Un primer grupo asociado a las señales registradas a campo bajo, 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 hacia campo alto entre 4.6-2.6 ppm, corresponde a los protones metilénicos y metínicos.

A manera de ejemplo, se describe, a continuación el espectro ^1H RMN de la *N*-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e** (Figura 15). En este se puede distinguir claramente que existen once (11) grupos de señales, cuyas sumatorias de las áreas de integración, tiene un valor de veinte (20) correspondiente al número de protones presentes en la estructura molecular. Dentro de este espectro se pueden apreciar dos señales aisladas en 4.40 ppm, un primer multiplete corresponde al protón 11b-H con una constante de acoplamiento de 6.3 Hz e indica el acoplamiento de éste con 6a-H. La señal restante corresponde a los protones metilénicos del grupo bencilo, dando un primer indicio de la conservación de este fragmento.

Figura 15. Espectro de ^1H RMN de la *N*-bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**.

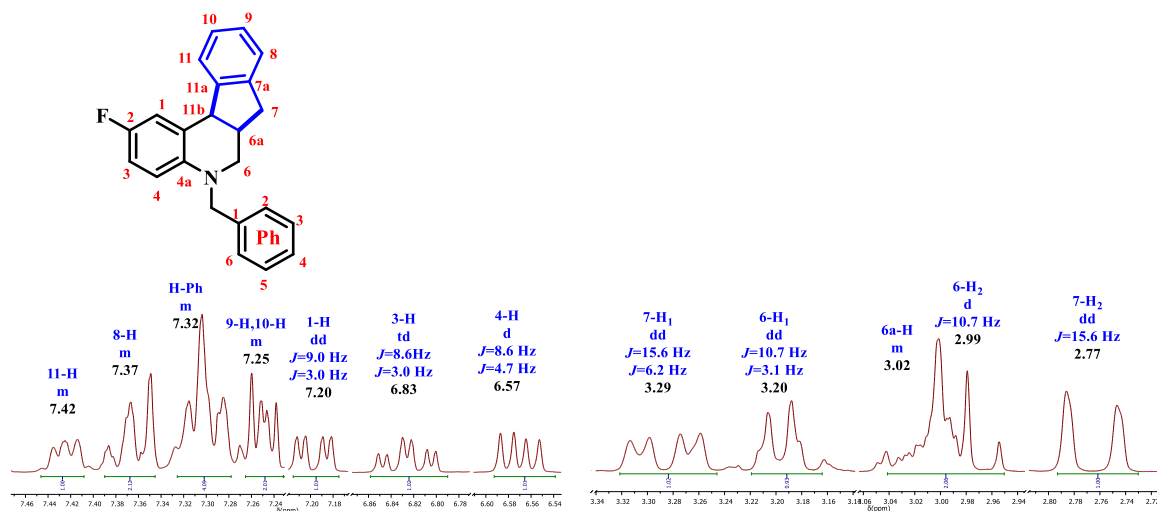


Siguiendo con el análisis espectral de protones de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**, cuando se realiza una doble ampliación del espectro (Figura 16), las señales hacia campo bajo comprendidas entre 6.5 ppm y

7.5 ppm, muestran un grupo de siete (7) señales asociadas a los protones aromáticos de toda la estructura. Aquí se puede ver que entre 7.40-7.30 ppm aparecen tres multipletes, los cuales corresponden a los protones 11-H, 8-H y a los protones del anillo aromático del grupo bencilo. Seguido a estos multipletes, aparece, en 7.20 ppm, un multiplete con un valor de integración de dos (2), señal correspondiente a los protones 9-H y 10-H, y, por último, en esta primera ampliación, se visualizan 3 señales, la primera como un doblete de dobletes, en 7.20 ppm, con constante de acoplamiento de $J = 9.0, 3.0$ Hz, asignada al protón 1-H, seguido por un triplete de dobletes, en 6.83 ppm, con constante de acoplamiento de $J = 8.6, 3.0$ Hz, asignada a 3-H, y en 6.57 ppm un doblete de dobletes con $J = 8.6, 4.7$ Hz, asignada a 4-H. Por medio del valor de las constantes de acoplamiento en las tres señales anteriores, se puede afirmar que existe un acoplamiento meta entre el protón 1-H con 3-H y de 3-H con 4-H.

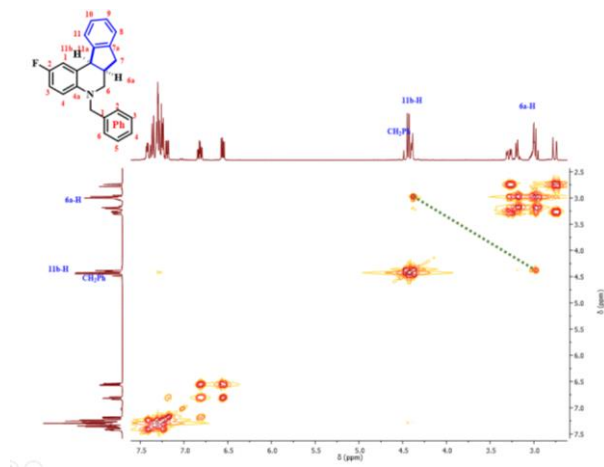
Pasando a la segunda ampliación del espectro, la de la región comprendida entre 3.30 ppm y 2.70 ppm, se observan las señales propias de los protones metilénicos del fragmento indénico. El protón 7-H_{ax} aparece como un doblete de dobletes en 3.29 ppm con constante de acoplamiento $J = 15.6, 6.2$ Hz y la señal de 7-H_{ec} como un doblete en 2.77 ppm con constante de acoplamiento $J = 15.6$ Hz, valores que indican el acoplamiento entre estos dos protones y evidencian la diastereotopicidad presentada. También aquí se observan las señales propias de los protones metilénicos del fragmento tetrahydroquinolínico 6-H_{ec} como un doblete de dobletes en 3.16 ppm con constante de acoplamiento $J = 10.7, 3.1$ Hz y la señal de 6-H_{ax} como un cuartete en 2.84 ppm con constante de acoplamiento $J = 10.7$ Hz, indicando nuevamente la diastereotopicidad existente entre estos dos grupos de protones. Por último, se observa un multiplete no definido en la zona entre 3.06-3.00 ppm, señal que corresponde al protón 6a-H y su multiplicidad debe al acoplamiento con los protones 11b-H, 7-H y 6-H. Estas señales fueron asignadas con ayuda del experimento de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY, gracias a las inequivalencias magnéticas existentes entre los protones metilénicos 7-H y 6-H.

Figura 16. Ampliación de la región del espectro de ^1H RMN de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4e**.



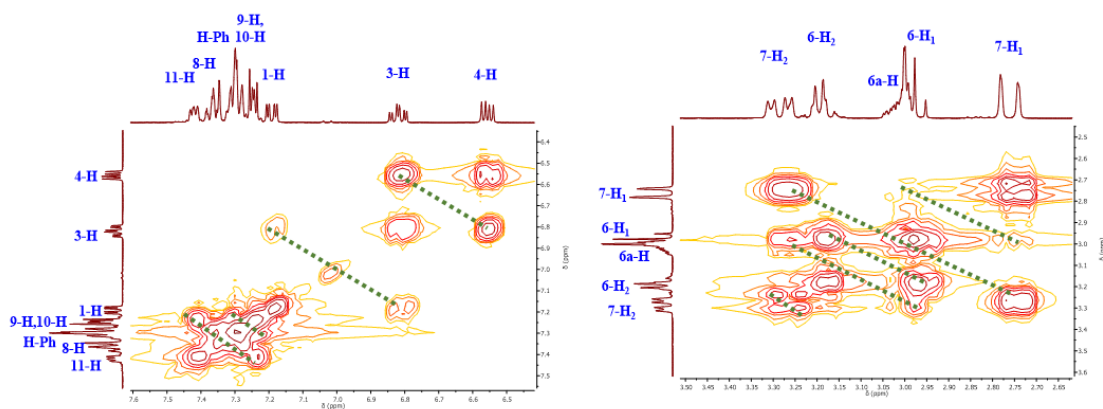
Siguiendo ahora con el espectro bidimensional $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la *N*-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4e** (Figura 17), en éste se observa la correlación entre los protones metínicos 11b-H y el protón 6a-H. El hecho de que existan correlaciones entre los protones 6a-H, 6-H y 11b-H demuestra claramente que la reacción imino Diels-Alder catiónica efectivamente se llevó a cabo, garantizando que el sistema *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolínico **4e** fue obtenido. Además, el valor de la constante de acoplamiento entre los protones 11b-H y 6a-H ($J = 6.5$ Hz) indica la configuración *cis* para el indeno en el anillo tetrahydroquinolínico y, a su vez, evidencia que la reacción de iDAcat en este caso transcurre con elevada diastereoselectividad. Por otro lado, el análisis del espectro bidimensional $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY permitió, además determinar que en la región donde se encuentra el protón metínico 6a-H (multiplete), su señal se encuentran solapada con las señales correspondiente a los protones metilénicos 6-H_{ax}. La correlación que se destaca en el espectro es la que permite elucidar este acoplamiento, que es difícil de ver por medio del análisis monodimensional de protones.

Figura 17. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la *N*-bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**.



Al realizar las ampliaciones correspondientes dentro del espectro ^1H - ^1H COSY (Figura 18), se puede ver, hacia campo bajo, las señales que indican el acoplamiento entre los protones 11-H con 9-H y 10-H, de la misma manera que 8-H con estos dos anteriores. También se observa de manera directa el acoplamiento entre 1-H y 3-H y el acoplamiento de 3-H y 4-H. Hacia campo alto se observa el acoplamiento entre los protones diastereotópicos 7-H y 6-H.

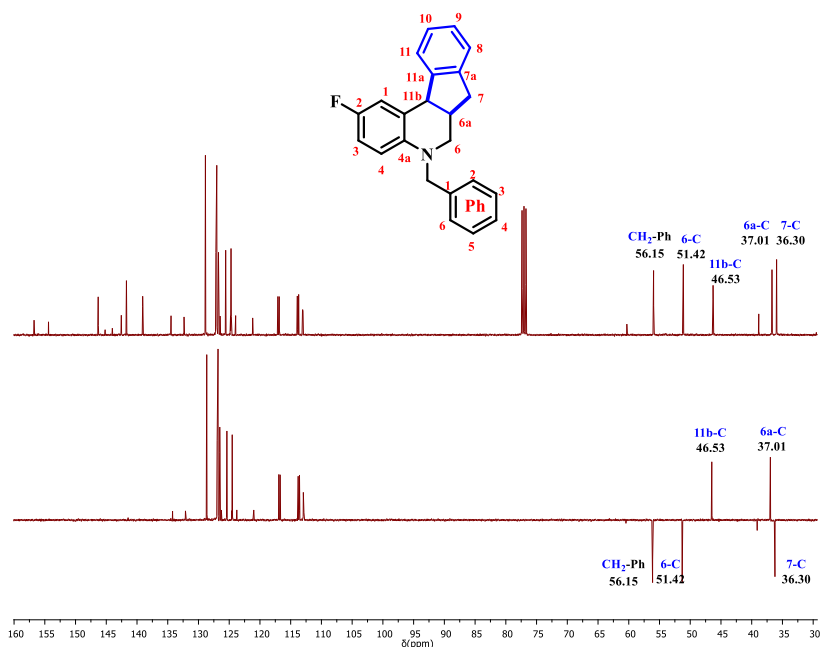
Figura 18. Ampliación de la región del espectro de ^1H - ^1H COSY de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**.



Pasando ahora a la asignación de los carbonos presentes en la estructura de la *N*-bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**, ésta se llevó a cabo mediante los experimentos de ^{13}C RMN, DEPT 135, y además se usó el experimento bidimensional de correlación heteronuclear HSQC, para su asignación inequívoca.

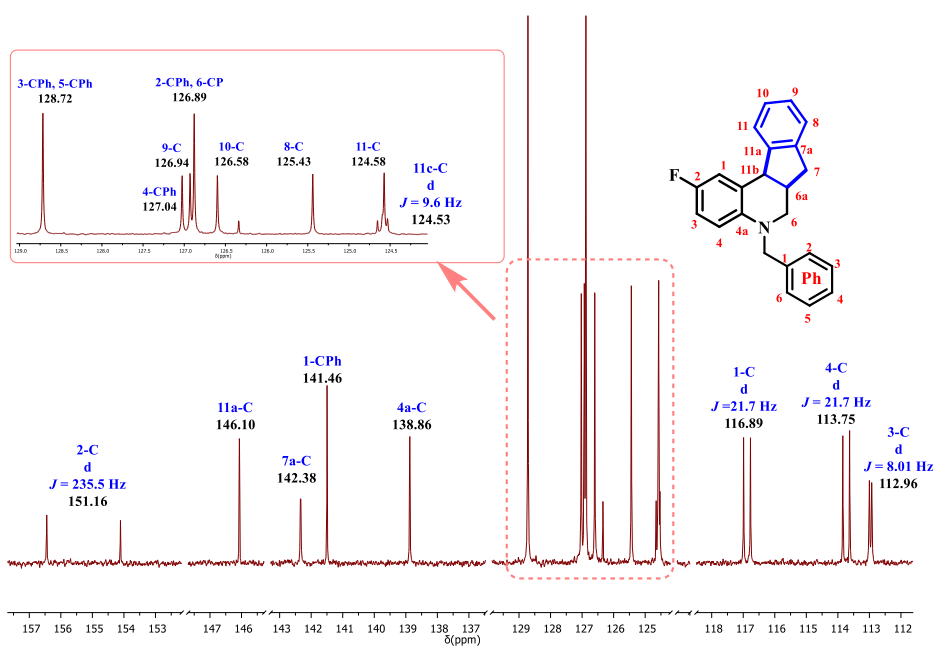
En la Figura 19 se muestran los experimentos de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la *N*-bencil-2-fluoro-6,6a,5,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**, en los cuales se pueden apreciar claramente todas las señales de los carbonos aromáticos y alifáticos. En el experimento de ^{13}C , hacia campo alto se pueden apreciar cinco señales que por medio del experimento de DEPT-135 y la inversión de fase en este, se diferencian claramente que tres (con fase negativa) son pertenecientes a los carbonos metilénicos $-\text{CH}_2\text{-Ph}$, 6-C y 7-C (56.15 ppm, 51.42 ppm y 36.30 ppm) y las dos restantes (fase positiva) pertenecen a los carbonos metínicos 6a-C y 11b-C (46.53 ppm y 37.01 ppm).

Figura 19. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**.



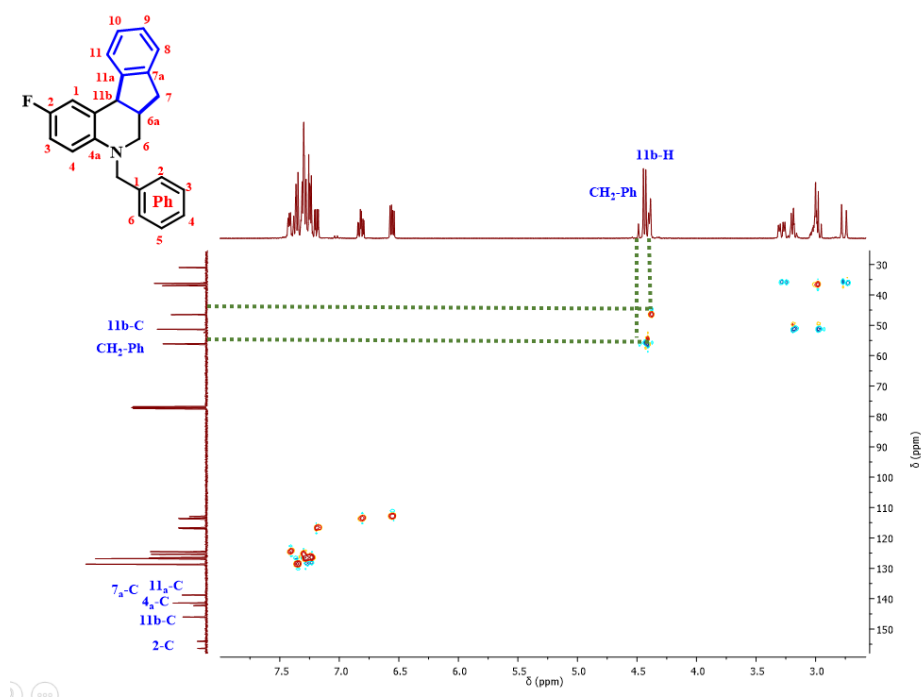
Al realizar un acercamiento hacia campo bajo del espectro de ^{13}C se pueden observar 16 señales, las cuales pertenecen en su totalidad a las señales aromáticas provenientes del indeno, la tetrahydroquinolina y el fragmento bencílico. Las señales del grupo fenilo del indeno aparecen en 146.10, 142.38, 126.94, 126.58, 125.43, 124.58 ppm y corresponden a los carbonos 7a-C, 11a-C, 9-C, 10-C, 8-C, 11-C, respectivamente. Las señales de los carbonos perteneciente al grupo bencilo son cuatro, 141.46 ppm asignada a 1-CPh, seguida por 128.73 correspondiente a 3-CPh y 5-CPh, los restantes están en 127.04 ppm para 4-CPh y la de 126.89 ppm asignada para 2-CPh y 6-CPh. Las seis señales restantes pertenecen a los carbonos del fenilo del grupo tetrahydroquinolínico, estas señales son : 155.16 ppm (d, $J = 243.5$ Hz, 2-C), 138.86 ppm (4a-C), 124.53 ppm (d, $J = 9.6$ Hz, 11c-C), 116.89 ppm (d, $J = 21.7$ Hz, 1-C), 113.75 ppm (d, $J = 21.7$ Hz, 3-C) y 112.96 ppm (d, $J = 8.01$ Hz, 4-C). Como se puede observar, cinco de estas últimas señales aparecen como dobletes, y esto es debido al acoplamiento que se presenta entre cada uno de los carbonos del anillo con el átomo de flúor (Figura 20).

Figura 20. Ampliación de la región del espectro de ^{13}C RMN de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4e**.



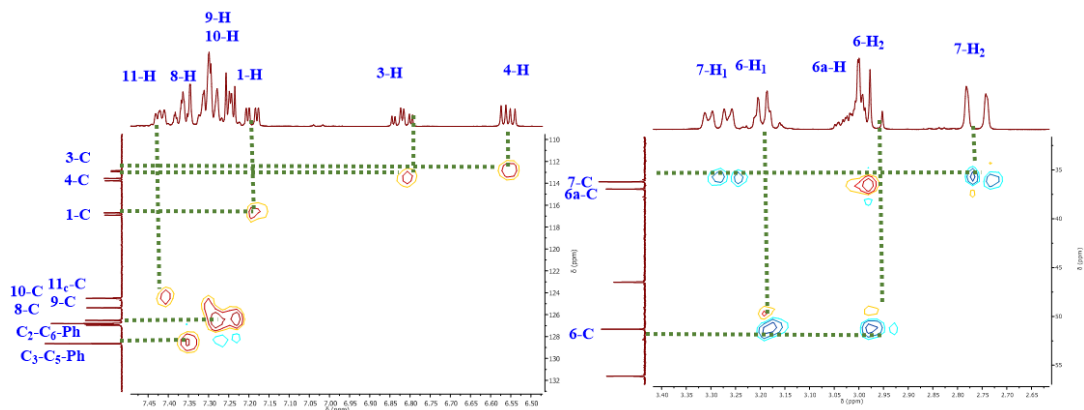
Por último, el espectro bidimensional de ^1H - ^{13}C HSQC permitió corroborar todas las asignaciones realizadas tanto para los carbonos que no son cuaternarios, como para sus respectivos protones. Además, permitió asignar algunas señales de protones ubicados dentro de diferentes multipletes. Por ejemplo, se puede apreciar claramente la señal proveniente de la correlación del protón 11b-H con su respectiva señal de carbono 11b-C y la señal de los protones metilénicos del grupo bencilo ($-\text{CH}_2\text{-Ph}$) con su correspondiente carbono $-\text{CH}_2\text{-Ph}$ (Figura 21).

Figura 21. Espectro de correlación heteronuclear de ^1H - ^{13}C -HSQC de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4e**.



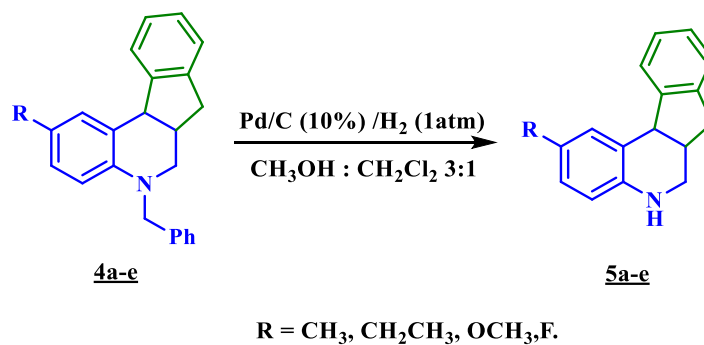
Por medio de una ampliación a campo bajo y campo alto, para el resultado obtenido en el experimento de ^1H - ^{13}C -HSQC (**Figura 22**), se observan claramente las diferentes correlaciones entre protones y sus respectivos carbonos, elucidándose así completamente la estructura de la *N*-bencil-2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4e**.

Figura 22. Ampliación espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la *N*-bencil-2-flúor-6,6a,5,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **4e**.



5.2. Obtención de los 5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **5a-e** vía una reacción de desbencilación catalítica.

Obtenidas las *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g**, el siguiente paso consistió en la realización de una reacción de desbencilación catalítica mediada por paladio soportado sobre carbón (Pd/C), utilizando un exceso de hidrógeno molecular (H_2), metanol seco a temperatura ambiente. Por medio de este proceso, después de 4 horas, se obtuvieron las respectivas 5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e** (Esquema 44).



Esquema 44. Obtención de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **5a-e**.

La desbencilación catalítica se llevó a cabo en tiempos relativamente cortos (entre 4 y 6 horas); estos tiempos se ajustan adecuadamente a algunos ya citados en la literatura, en donde la duración de la reacción estaba entre 3 y 5 horas.⁷² Los compuestos desbencilados fueron obtenidos con excelentes rendimientos, entre 87 y 98%. En la Tabla 7 se muestran los porcentajes de rendimiento y otras propiedades fisicoquímicas, tales como aspecto, estado físico y el punto fusión.

Tabla 7. Propiedades fisicoquímicas de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **5a-e**.

Comp.	R	Rend., % ^a	Estado Físico	P.F., °C ^b
<u>4a</u>	H	91	Sólido Amarillo	90-92
<u>4b</u>	CH ₃	87	Sólido Amarillo	84-86
<u>4c</u>	CH ₂ CH ₃	92	Sólido Amarillo	89-90
<u>4d</u>	OCH ₃	98	Sólido Amarillo	86-87
<u>4e</u>	F	95	Sólido Amarillo	90-91

^arendimientos obtenidos después de purificación por C.C. ^bSin corregir

Dentro de esta reacción es necesario discutir detalladamente acerca de la obtención de los productos que presentan un sustituyente halógeno en su estructura, exactamente para el producto de cloro sustitución y el producto de bromo sustitución. En estos casos en particular, los productos no fueron obtenidos debido a la pérdida de estos dos sustituyentes, ya que existe químicamente una coordinación entre los electrones libres de los halógenos con el átomo de paladio

presente en el catalizador (Pd/C). Cuando se presenta esta coordinación, se produce una fuga inmediata de estos sustituyentes, característica que no se encontró cuando la reacción es llevada a cabo con el derivado de flúor. Por este motivo, se concluye que los átomos de cloro y bromo por su naturaleza y peso molecular, presentan una fácil eliminación de las estructuras tetrahydroquinolónicas correspondientes y dan como subproducto un andamiaje tetrahydroquinolónico no sustituido, la 5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a**.

Por otro lado, al igual que con las *N*-bencil-tetrahydroindenoquinolinas precursoras, a todos los compuestos 5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolónicos **5a-e**, se les realizó la respectiva caracterización estructural mediante las técnicas instrumentales de espectroscopía IR, espectrometría de masas **ESI-MS-IT**, resonancia magnética nuclear monodimensional de ^1H RMN, ^{13}C RMN, y bidimensional ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC y difracción de rayos X de monocristal **DRX**.

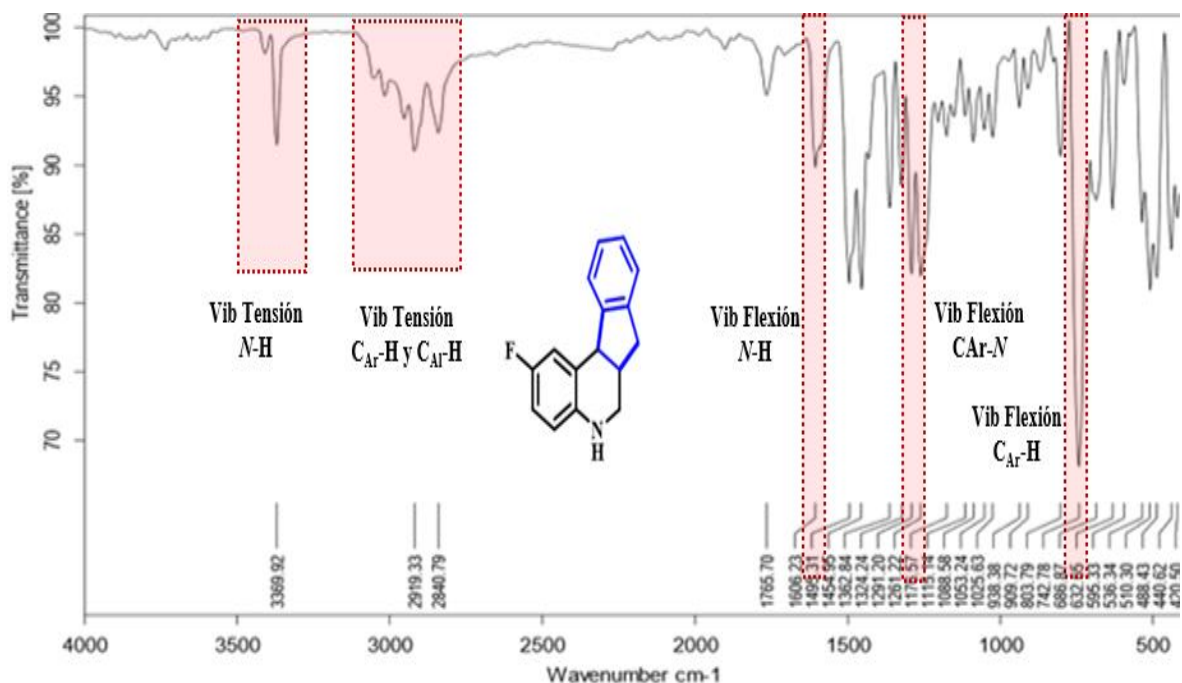
El análisis de los espectros de infrarrojo de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e**, evidenció la aparición de la banda de absorción característica de la vibración de tensión para el grupo amino secundario (N-H), en alrededor de 3427 cm^{-1} . De igual forma, se observó la banda asociada a las vibraciones de flexión del grupo amino secundario, en 1602 cm^{-1} . Hacia frecuencias más bajas se observa la presencia de las respectivas señales de vibración de tensión y flexión para aminas secundarias encontradas en el rango de número de onda esperado, y la desaparición de las bandas de absorción correspondientes al anillo aromático monosustituido, todo esto evidencia, en una primera instancia que la reacción de desbencilación efectivamente se llevó a cabo, y da indicio de la formación del producto deseado. En la **Tabla 8** se muestran todas las señales características de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e** sintetizadas.

Tabla 8. Principales bandas de absorción en el espectro IR de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **5a-e**.

Bandas de absorción (cm ⁻¹)						
Comp.	Vib. Tensión. C _{Ar} -H	Vib. Tensión. C-H	Vib. Tensión. C _{Ar} -N	Vib. Flexión. C-N	Vib. Tensión. N-H	Vib. Flexión. N-H
4a	3014	2922	1266	1026	3407	1616
4b	3020	2929	1245	1039	3274	1598
4c	3017	2928	1292	1027	3390	1604
4d	3064	2940	1245	1023	3427	1602
4e	3020	2919	1261	1025	3369	1606

A modo de ejemplo, y con el objeto de analizar los espectros de infrarrojo obtenidos, se seleccionó el espectro de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e** (Figura 23), en el que se observan dos bandas de absorción a 3369 cm⁻¹ y 1606 cm⁻¹, señales que corresponden respectivamente a la vibración de tensión y flexión del grupo amino secundario (N-H). De igual forma, se pueden apreciar las señales correspondientes a las vibraciones de tensión para el enlace C_{Ar}-N (1261cm⁻¹) y C-N (1025 cm⁻¹), y las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión para el enlace C_{Ar}-H (2919 cm⁻¹) y C-H (2840 cm⁻¹) de los grupos metilénicos (CH₂) presentes en la molécula.

Figura 23. Bandas de absorción características en el espectro IR de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**.



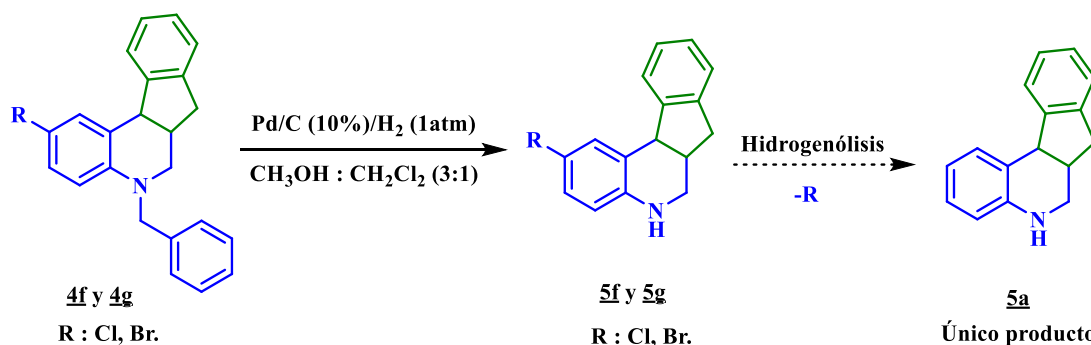
Continuando con la caracterización de los productos de la reacción de desbencilación, al utilizar la técnica de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica operando en modo positivo (**EM-ES-IT**), los resultados mostraron la correlación hacia los pesos moleculares de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas, y adicional a esto se registraron los aductos moleculares, cuyas relaciones masa/carga (m/z) corresponden a los pesos moleculares de las formas condensadas más la masa atómica de los iones presentes en el respectivo *cluster*. Los datos de la relación masa-carga (m/z) obtenidos para las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e** se encuentran resumidos en la Tabla 9.

Tabla 9. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e**.

Relación masa/carga (m/z)					
Comp.	R	[M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	[2M+Na]	[2M+H] ⁺

5a	H	222.1	244.1	443.2	465.2
5b	CH ₃	236.1	258.1	471.3	493.2
5c	CH ₃ CH ₂	249.1	271.1	497.1	519.2
5d	OCH ₃	232.1	274.1	503.2	525.2
5e	F	240.1	262.1	479.1	501.2

El análisis de los espectros de masas de los productos desbencilados de las THQ precursoras bromo y cloro sustituidos, confirman la pérdida de los átomos de cloro y bromo al mostrar una señal correspondiente al peso molecular sin la presencia de estos átomos en cada una de las estructuras. Para el compuestos 2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5f** y para la 2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5g**, se evidenció que la reacción de desbencilación efectivamente ocurrió, sin embargo, se presentó la pérdida de los halógenos en dichas moléculas. Esto se ve más claramente por la aparición de una señal con valor de 222.2 umas (Figura 24), indicando que el compuesto obtenido es la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5a** (Esquema 45).

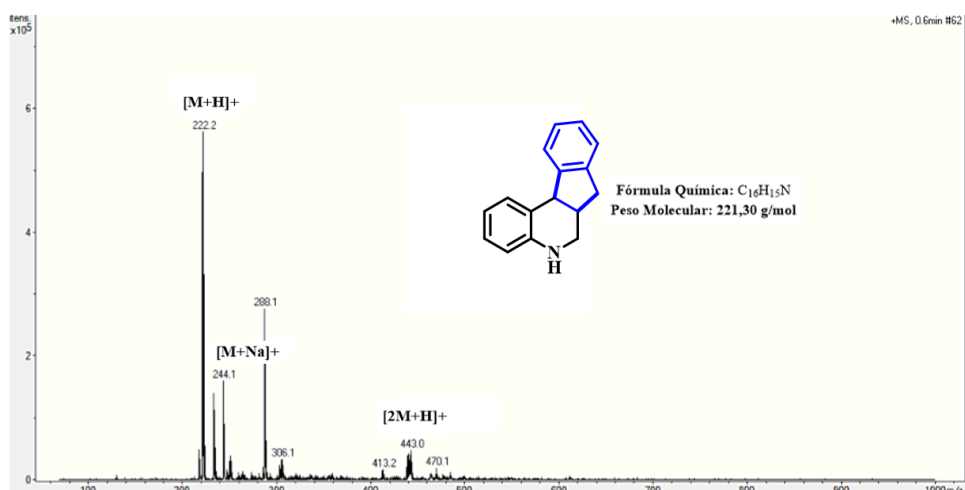


Esquema 45. Productos obtenidos después de la desbencilación/hidrogenación de los compuestos **4f** y **4g**.

En esta etapa es necesario indicar que la hidrogenólisis de los haluros aromáticos (Cl, Br, I) se da fácilmente con paladio soportado sobre carbono (Pd/C). De acuerdo con la literatura esta reacción generalmente requiere la presencia de una base. En

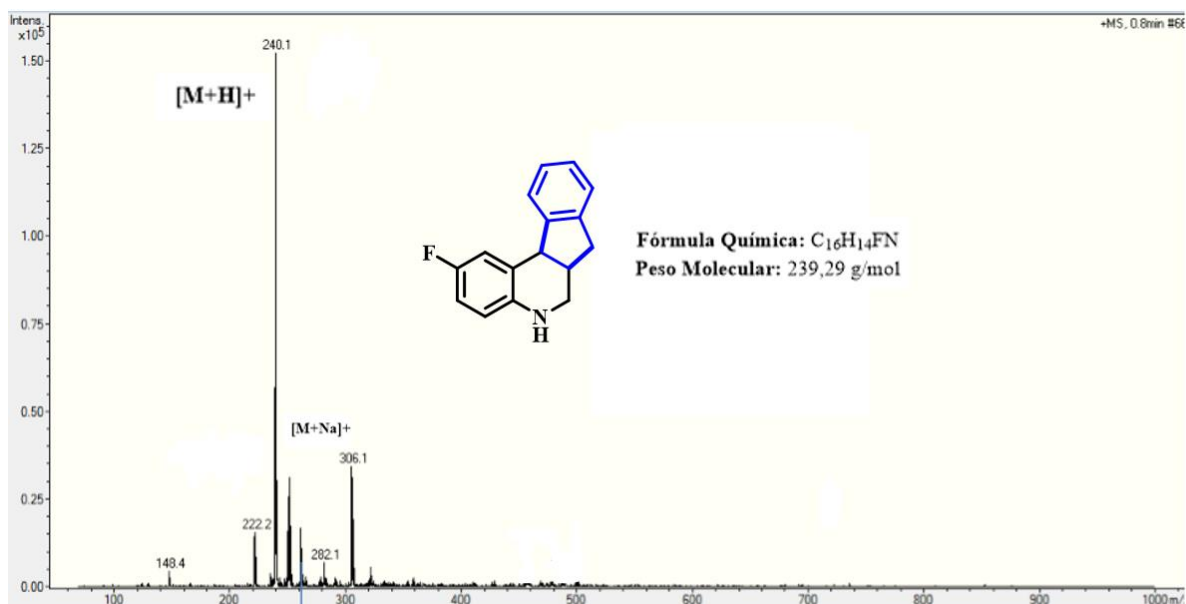
ausencia de un neutralizador de ácido, la deshalogenación es más lenta, no obstante puede ocurrir. Durante la reacción se empleó una mezcla de metanol/DCM (3:1) como disolvente, por tanto, se puede intuir que el metanol puede actuar como un ácido o base débil, lo cual podría ser una explicación a la eliminación de los halógenos (Br, Cl) por hidrogenólisis catalítica.

Figura 24. Espectro de masas (ESI-MS-IT) del producto de desbencilación/hidrogenólisis N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **4f**.



Los resultados de (ESI-MS-IT) para los compuestos restantes, (**5b-e**), fueron obtenidos sin inconvenientes y dieron una elucidación más cercana de la estructura. Como ejemplo, para el análisis por espectrometría de masas, se seleccionó la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**. En este espectro se observa el *full scan*, y permite la visualización de dos picos con relaciones *m/z* de 240.1 y 262.1 umas, que corresponden a la masa del aducto generado por el ión molecular más el protón [M+H]⁺ y a la masa del aducto generado entre el ión molecular y un catión de sodio [M+Na]⁺, respectivamente (Figura 25).

Figura 25. Perfil cromatográfico del producto de desbencilación catalítica de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**.

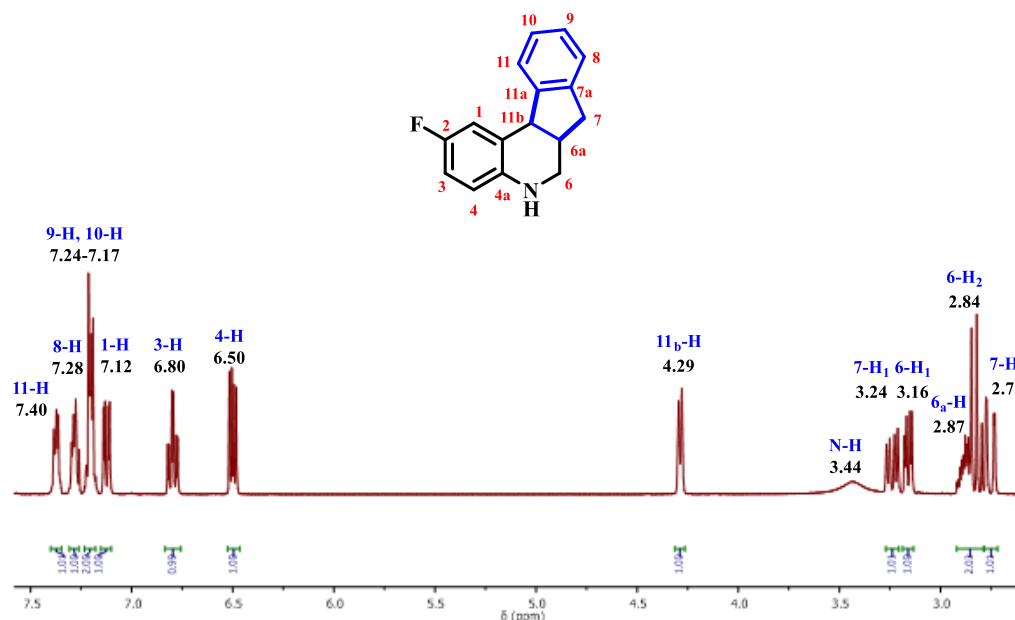


Todas las estructuras de las 5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e**, fueron elucidadas inequívocamente por medio del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (¹H RMN, ¹³C RMN y DEPT 135) y experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ¹H-¹H COSY y correlación heteronuclear ¹H-¹³C HSQC.

En el espectro de ¹H-RMN de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **5e** (Figura 26) se puede distinguir claramente la existencia de once (11) grupos de señales de los cuales la sumatoria del área de integración es igual al número de protones presentes en la estructura molecular. Dentro de este espectro se presenta una señal aislada con multiplicidad de doblete, en 4.29 ppm. Esta señal corresponde al protón 11b-H y su multiplicidad indica el acoplamiento de éste con 6a-H, con una constante de acoplamiento de 6.3 Hz, indicando que el anillo de la indenoquinolina conserva las configuración *cis* que presentan las tetrahydroquinolinas precursoras **4a-g**. En el espectro también se observa un singulete ancho, en 3.44 ppm, que corresponde al protón unido al átomo de nitrógeno de la tetrahydroquinolina. De la misma manera se puede observar la

desaparición de las señales correspondientes al grupo bencilo, lo que es una evidencia clara de la desbencilación catalítica llevada a cabo.

Figura 26. Espectro de ^1H RMN de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**

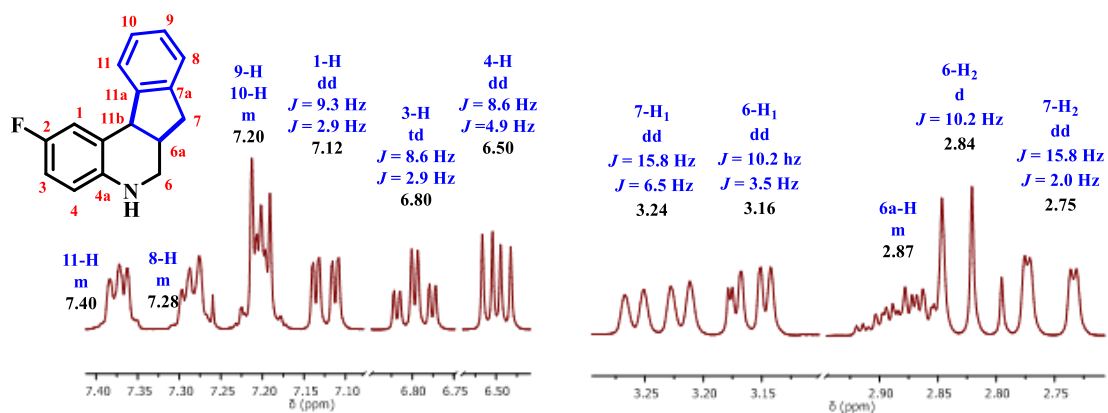


Siguiendo con el análisis de protones del compuesto **5e**, cuando se realiza una ampliación del espectro hacia campo bajo, comprendido entre 6.5 ppm y 7.5 ppm (Figura 27), se observa un grupo de seis señales asociadas a los protones aromáticos de toda la estructura. También en el espectro se pueden ver, en la región comprendida entre 7.40-7.25 ppm, dos multipletes correspondientes a los protones 11-H y 8-H, respectivamente. Se aprecia además, un multiplete correspondiente a los protones 9-H y 10-H con un valor de integración de dos en 7.20 ppm. Por último en esta primera ampliación se visualizan 3 señales, la primera como un doblete de dobletes, en 7.12 ppm, con constantes de acoplamiento de $J = 9.3, 2.9$ Hz asignada al protón 1-H, seguido por un triplete de dobletes, en 6.80 ppm, con constantes de acoplamiento de $J = 8.6, 2.9$ Hz asignada a 3-H y en 6.50 ppm un doblete de

dobletes con $J = 8.6, 4.9$ Hz asignada a 4-H. Por medio de los valores de las constantes de acoplamiento en las tres señales anteriores se puede afirmar que existe un acoplamiento meta entre el protón 1-H con 3-H y otro orto entre 3-H y 4-H.

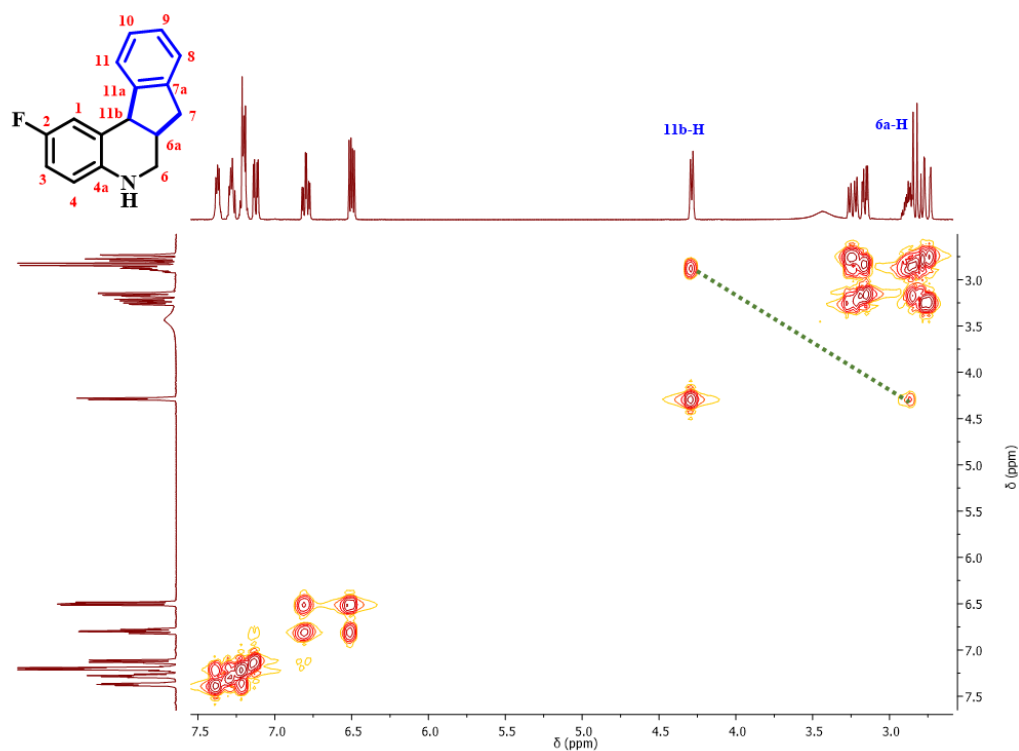
Pasando a la segunda parte de la ampliación del espectro hacia campo alto, comprendida entre 3.30 ppm y 2.50 ppm, se observan las señales propias de los protones metilénicos del fragmento indeno. El protón 7-H_{ax} aparece como un doblete de dobletes en 3.24 ppm con constantes de acoplamiento $J = 15.8, 6.5$ Hz y la señal de 7-H_{ec} como un doblete de dobletes en 2.75 ppm con constante de acoplamiento $J = 15.8, 2.0$ Hz, valores que evidencian la diastereotopidad presentada. También aquí se observan las señales propias de los protones metilénicos diastereotópicos del fragmento tetrahydroquinolínico 6-H_{ec} como un doblete de dobletes en 3.16 ppm con constantes de acoplamiento $J = 10.2, 3.5$ Hz y la señal de 6-H_{ax} como un doblete en 2.84 ppm, con una constante de acoplamiento de $J = 10.2$ Hz. Por último, se observa un multiplete no definido en la zona entre 2.95-2.85 ppm, señal que corresponde al protón 6a-H y su multiplicidad se debe al acoplamiento con los protones 11b-H, 7-H y 6-H. Estas señales fueron asignadas con ayuda del experimento bidimensional ^1H - ^1H COSY, gracias a las inequivalencias magnéticas existentes entre los protones metilénicos ubicados en 7-H y 6-H.

Figura 27. Ampliación del espectro de ^1H RMN de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**



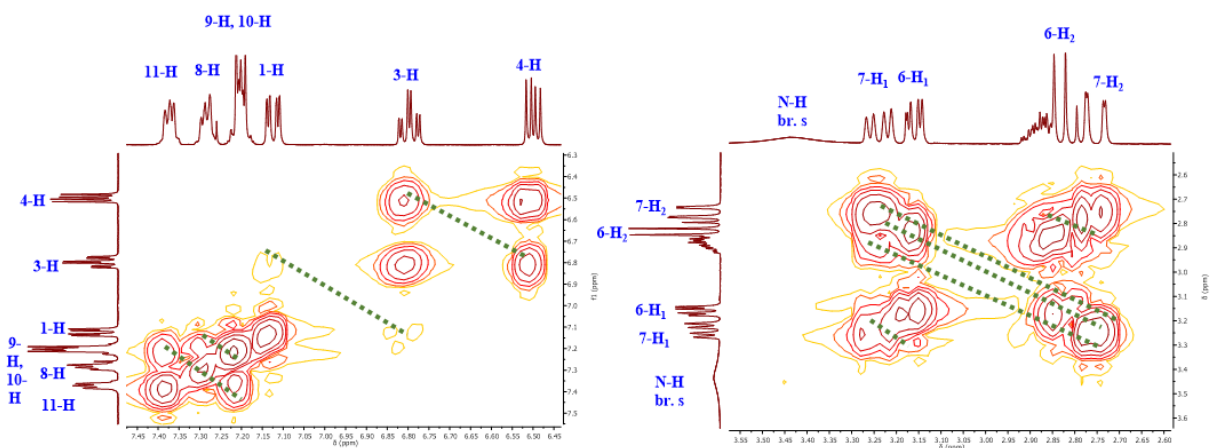
En el espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e** (Figura 28), se observa la correlación entre el protón 11b-H y el protón 6a-H. La correlación que se destaca en el espectro es la que permite elucidar este acoplamiento difícil de ver por medio del análisis monodimensional de protones (Figura 29).

Figura 28. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**



Al realizar las ampliaciones correspondientes del espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY (Figura 29), se pueden ver hacia campo bajo, las correlaciones que indican los acoplamientos entre los protones 11-H, 9-H y 10-H, de la misma manera que las de 8-H con estos dos últimos. También se observa de manera directa el acoplamiento entre 1-H y 3-H, así como el acoplamiento de 3-H y 4-H. Hacia campos altos se observa el acoplamiento entre los protones diastereotópicos 7-H y 6-H.

Figura 29. Ampliación del espectro de correlación ^1H - ^1H COSY de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**

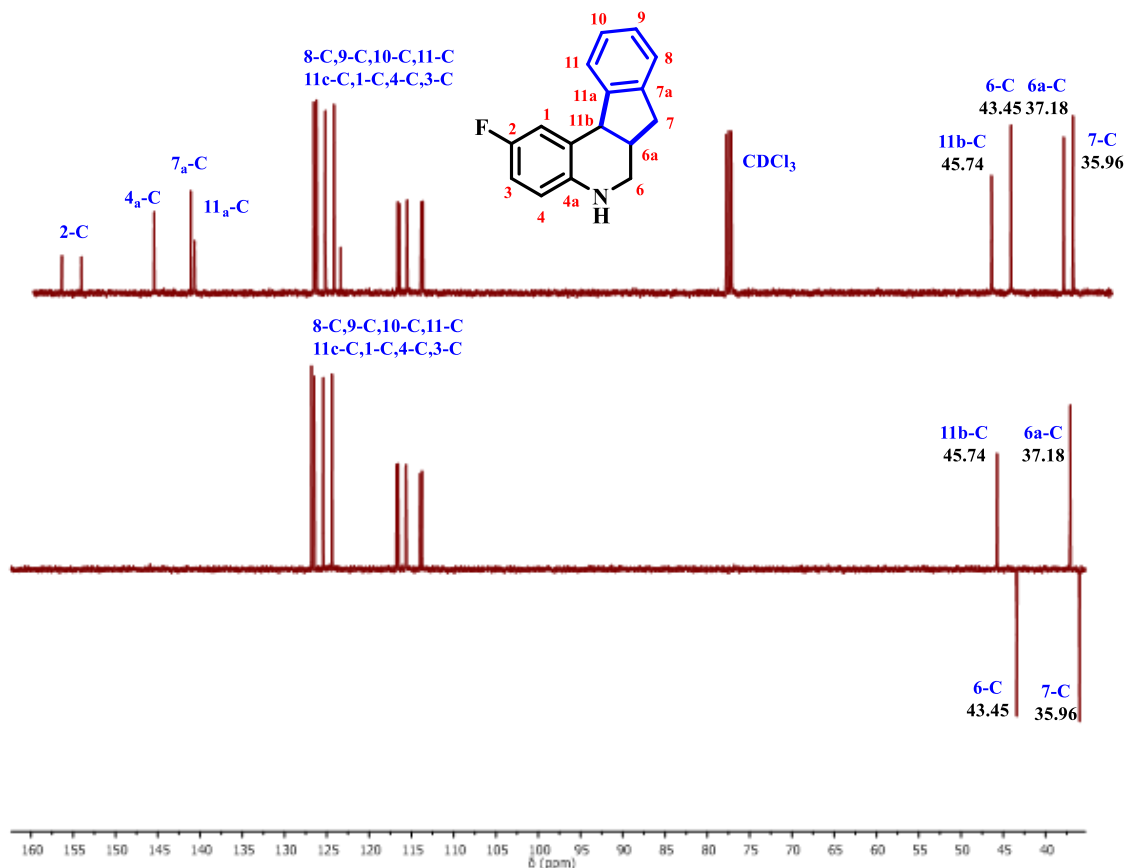


Pasando ahora con la elucidación de los carbonos presentes en la estructura de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **5e**, ésta se llevó a cabo inequívocamente mediante los experimentos de ^{13}C RMN, DEPT 135, y, además, se usó el experimento bidimensional de correlación heteronuclear HSQC.

En la

Figura 30 se muestran los experimentos de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **5e**, en los cuales se ven muy claramente las señales correspondientes tanto a carbonos aromáticos como a carbonos alifáticos. En el experimento de ^{13}C , hacia campo alto, se pueden apreciar cuatro señales, que por medio del experimento de DEPT-135 y la inversión de fase en éste, se diferencian claramente: dos (con fase negativa) son pertenecientes a los carbonos metilénicos 6-C y 7-C (43.45ppm y 35.96 ppm), y las dos restantes (fase positiva) pertenecen a los carbonos metínicos 6a-C y 11c-C (45.74 ppm y 37.18 ppm).

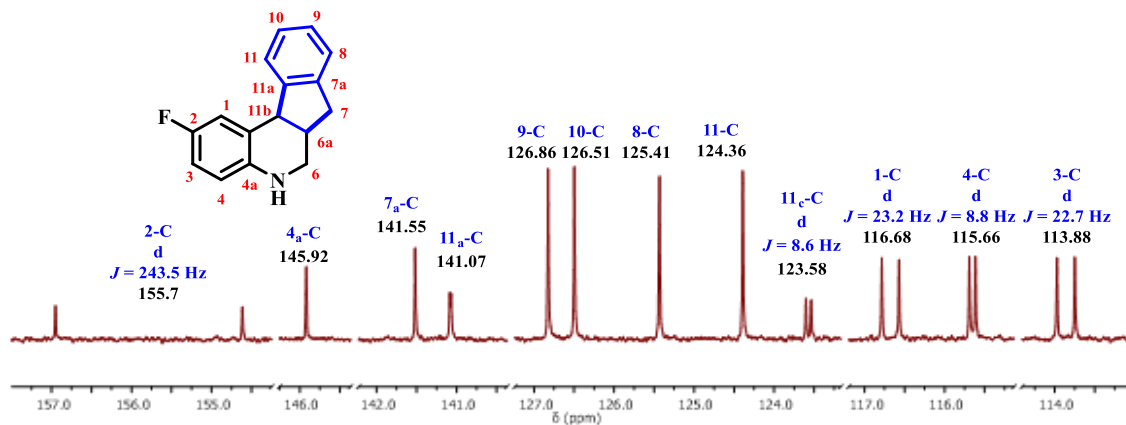
Figura 30. Espectro de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**



Al revisar la zona de campo bajo del espectro de ^{13}C , se pueden observar 12 señales, las cuales pertenecen, en su totalidad, a las señales aromáticas provenientes del indeno y la tetrahydroquinolina. Las señales del grupo fenilo del indeno se registran en 141.55, 141.07, 126.86, 126.51, 125.41, 124.36 ppm y corresponden a los carbonos 7a-C, 11a-C, 9-C, 10-C, 8-C, 11-C respectivamente. Las seis señales restantes pertenecen a los carbonos del fenilo del grupo tetrahydroquinolínico, estas señales aparecen en 155.70 ppm (d, $J = 243.5$ Hz, 2-C), 145.92 ppm (4a-C), 123.58 ppm (d, $J = 8.6$ Hz, 11c-C), 116.68 ppm (d, $J = 23.2$ Hz, 1-C), 115.66 ppm (d, $J = 8.8$ Hz, 4-C) y 113.88 ppm (d, $J = 22.7$ Hz, 3-C). Como se puede observar, cinco de estas señales se registran como dobletes debido al

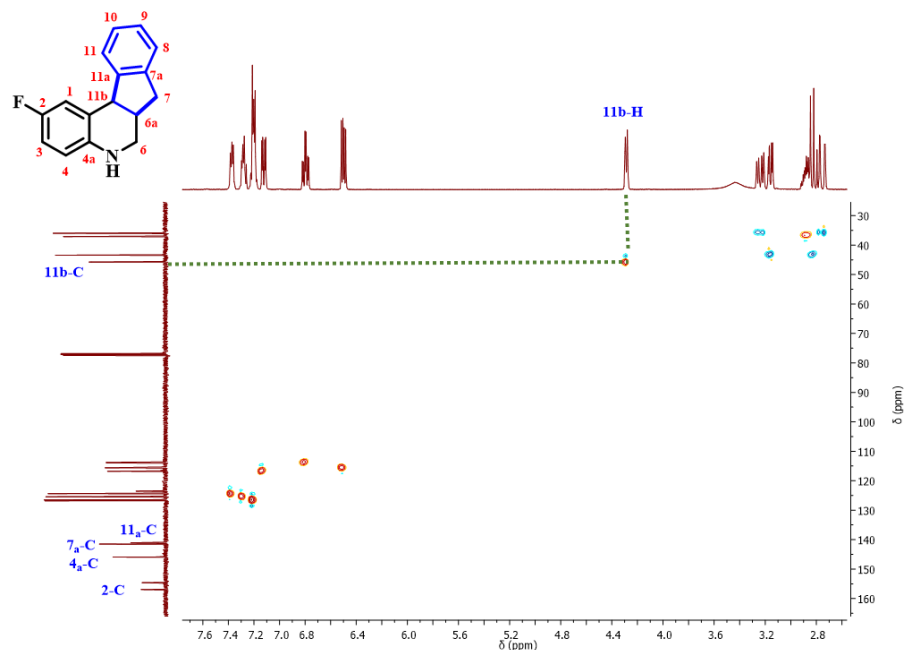
acoplamiento que se presenta entre cada uno de los carbonos del anillo con el átomo de flúor (Figura 31).

Figura 31. Ampliación de la zona aromática del espectro de ^{13}C RMN de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**.



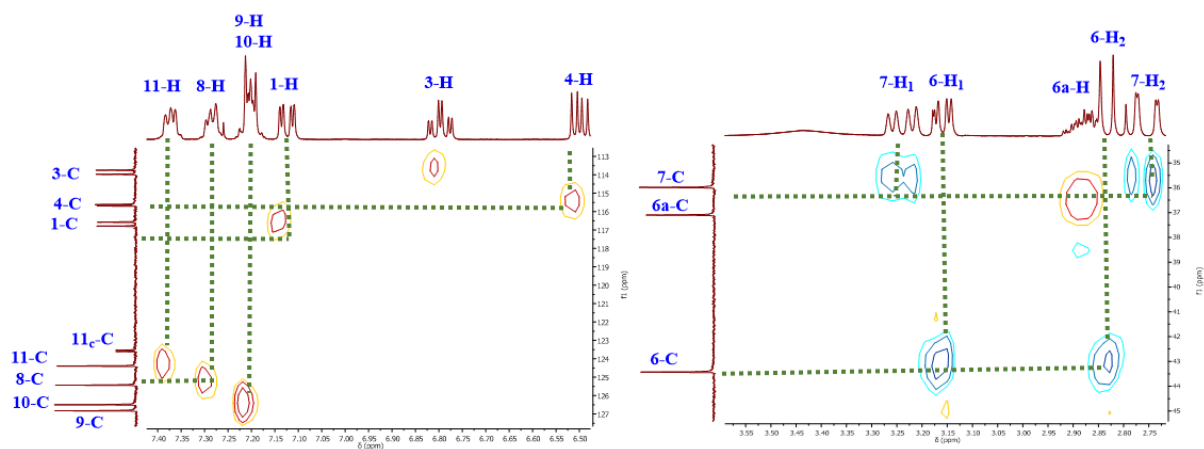
Por último, el espectro bidimensional de ^1H - ^{13}C HSQC permitió corroborar todas las asignaciones realizadas tanto para los carbonos como para los protones. Además, permitió asignar algunas señales de protones ubicados dentro de diferentes multipletes. Por ejemplo, se puede apreciar claramente el *cross peak* correspondiente de la correlación del protón 11b-H y su respectivo carbono 11b-C (Figura 32).

Figura 32. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**.



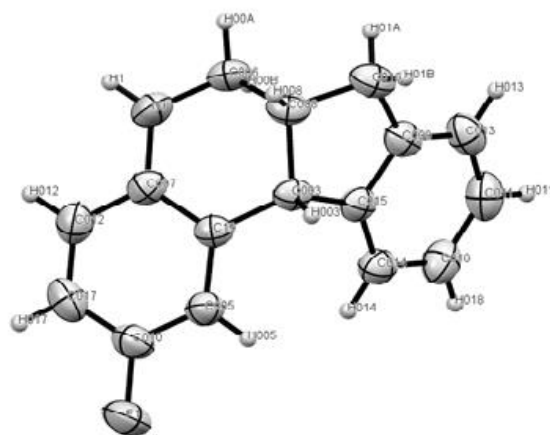
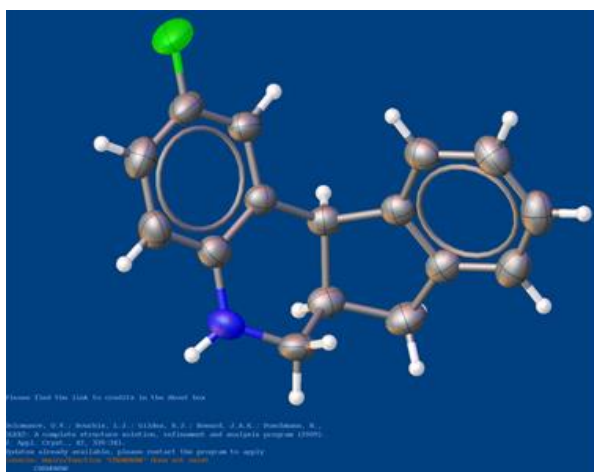
Al realizar la ampliación de la zona de campo alto y bajo, para el experimento de $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC, se observan claramente las diferentes correlaciones entre protones y sus respectivos átomos de carbono, elucidándose así completamente la estructura de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e** (Figura 33).

Figura 33. Ampliación espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**.



Además de la caracterización por medio de las técnicas espectrocópicas y espectrométricas ya mencionadas (**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**), fue posible llevar a cabo un análisis de difracción de rayos X de monocristal (DRX) del compuesto **5e**. En la Figura 34 se puede apreciar el diagrama ORTEP del compuesto analizado. Dicho compuesto cristaliza en un sistema cristalino monoclinico con grupo espacial $p2_1/c$ (Nº 14). La celda unidad está compuesta por cuatro (4) moléculas y el volumen de la celda medido es de 1203.93 Å³ (Datos cristalográficos en anexos). Los resultados cristalográficos permiten concluir que la síntesis de los compuestos 5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolínicos **5a-e**, se llevó a cabo de manera regio- y diastereoselectiva.

Figura 34. Diagrama ORTEP de la 2-fluoro-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **5e**



5.3. Aromatización de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e para la obtención de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-6e.

Una vez sintetizadas y caracterizadas las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas 5a-e, el siguiente paso sintético consistió en realizar la reacción de oxidación (aromatización) para acceder a las respectivas 7H-indeno[2,1-c]quinolinas 6a-e.

Para la realización de la aromatización fue necesario probar diferentes agentes oxidantes en diferentes medios, utilizando la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d como sustrato modelo. Los agentes oxidantes utilizados fueron : óxido de manganeso (MnO_2), 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-dibenzoquinona (DDQ) y azufre elemental (S_8), en la Tabla 10 se muestra un resumen de los resultados obtenidos.

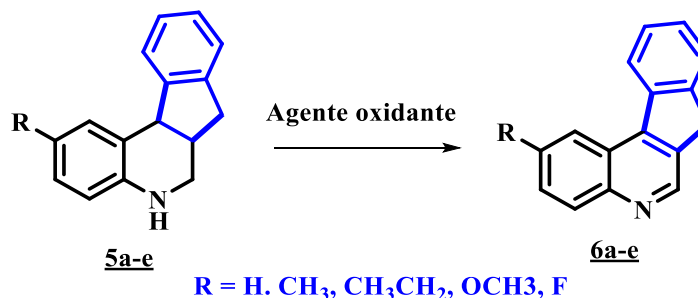
Tabla 10. Aromatización oxidativa de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d utilizando diferentes agentes oxidantes.

Catalizador	Solvente	Temperatura	Rendimiento
<i>MnO₂</i> (100 mmol)	Tolueno	t.a	N.R
<i>MnO₂</i> (100 mmol)	Tolueno	115 °C	N.R
<i>DDQ</i> (2 equiv)	Cloroformo	t.a	N.R
<i>DDQ</i> (2 equiv)	Tolueno	115 °C	< 10%
<i>Azufre</i> (2.0 equiv)	Sin solvente	220° C	46 %
<i>Azufre</i> (2.5 equiv)	Sin solvente	220° C	55 %

La primera reacción fue utilizando MnO₂ y tolueno a temperatura ambiente; pasadas 6 horas se realizó un control por medio de cromatografía en capa delgada, en el cual no se evidenció la aparición de un nuevo producto. Seguido a esto se procedió a incrementar la temperatura hasta 115 °C, sin que se registrara cambio alguno después de seis horas. El siguiente agente oxidante con el que se trabajó fue la 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-dibenzoquinona (DDQ), el cual fue disuelto en cloroformo a temperatura ambiente en una relación (sustrato: oxidante) de 2:1, en el que pasadas doce horas no se evidenció un avance en la obtención del producto deseado. En segunda instancia, se estudió la misma reacción con DDQ, pero esta vez con un aumento de la temperatura y un cambio de solvente (tolueno-115 °C), pasadas seis horas en esta metodología sintética, se realizó el primer control, en el cual se evidenciaban tres productos. La reacción se dejó ocho horas más y un nuevo control mostró un consumo total del sustrato y en éste se registró la aparición de múltiples productos, dentro de los cuales el producto deseado se obtuvo con un rendimiento menor al 10 %. Por último, se probó como metodología oxidativa una reacción en la que el aditivo oxidante fue azufre en un medio libre de solvente a 200 °C, temperatura que garantiza la fusión de los sustratos sólidos y la homogenización de la mezcla de reacción. Se tomó un equivalente de sustrato y 2.5 equivalentes de azufre; al calentar la mezcla de reacción a la temperatura deseada, se produjo una evolución de H₂S, el cual fue recibido en una solución de NaOH al 10%. Transcurridos siete minutos se detuvo la producción de H₂S y se tomó esto como el tiempo de finalización de la reacción. Al realizar un control por cromatografía de capa delgada se pudo observar un consumo casi total del sustrato y una aparición significativa del producto deseado. El rendimiento con el cual se obtuvo la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **5d** fue del 55% y debido a esto se eligió el azufre elemental como agente oxidante en este paso sintético.

Establecidas las condiciones de reacción más apropiadas, se procedió a obtener la nueva serie de 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-e** a partir de las respectivas 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e** (Esquema 46). Todos los

compuestos de la serie fueron obtenidos como sólidos de color rojizo con rendimientos de reacción que oscilaron entre 50%



Esquema 46. Aromatización de las 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **5a-e**.

Todos los derivados obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna usando como soporte sólido sílica gel. Algunas características fisicoquímicas de estos compuestos se resumen en la Tabla 11.

Tabla 11. Rendimientos y estado físico de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **6a-e**.

Comp.	R	Estado Físico	Rendimiento %	P.f., °C^a
6a	H	Sólido rojizo	55	180-181
6b	CH ₃	Sólido rojizo	52	>270
6c	CH ₃ CH ₂	Sólido rojizo	49	>270
6d	OCH ₃	Sólido rojizo	50	>270
6e	F	Sólido rojizo	55	190-191

^aSin corregir

Por otro lado, al igual que con las 5,6,6a,11b-7H-tetrahidro[2,1-c]indenoquinolinas precursoras **5a-e**, a todos los compuestos 7H-indeno[2,1-c]quinolínicos **6a-e**, se les realizó la respectiva caracterización estructural mediante las técnicas instrumentales de espectroscopía IR, la técnica de espectrometría de masas ESI-

MS-IT y resonancia magnética nuclear monodimensional de ^1H RMN, y ^{13}C RMN, bidimensional ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HSQC.

Iniciando la caracterización por medio de espectroscopía de infrarrojo, los datos obtenidos para las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-e** (Tabla 12), evidencian muy claramente la desaparición de la banda entre 3405-3395 cm^{-1} , correspondiente a la tensión N-H, característica en los espectros de las 5,6,6a,11b-7*H*-tetrahydro[2,1-*c*]indenoquinolinas precursoras **5a-e**, y de esta manera suponer la formación de una amina terciaria presente en el anillo quinolínic. De manera más general se aprecian las bandas asociadas a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces C-H aromático, entre 2998-317 cm^{-1} . También una banda ubicada entre 1572-1549 cm^{-1} que corresponde a la tensión del enlace C=C del anillo aromático. Por último, se observa la banda característica de la tensión C_{Ar}-N y tensión fuera del plano =CH, entre 1282-1255 cm^{-1} y 763-755 cm^{-1} , respectivamente.

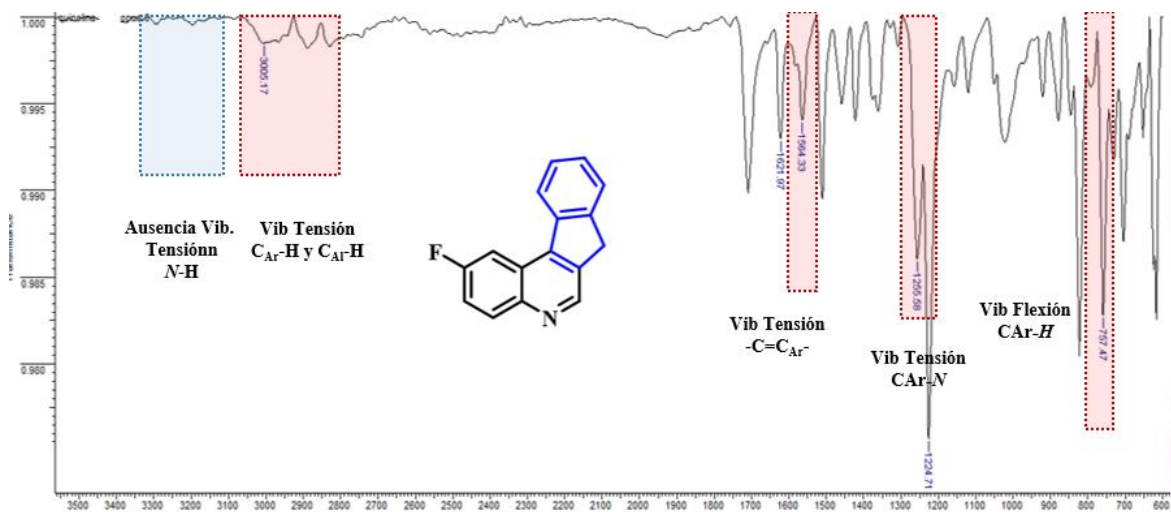
Tabla 12. Bandas de absorción características en los espectros de IR de los compuestos 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **6a-e**.

Bandas de absorción (cm^{-1})					
Comp.	R	Tensión =C-H	Tensión -C=C_{Ar}-	Tensión C_{Ar}-N-	Tensión =CH
6a	H	3088	1551	1280	761
6b	CH₃	3095	1551	1282	757
6e	CH₃CH₂	2998	1549	1280	755
6d	OCH₃	3107	1572	1274	763
6e	F	3005	1564	1255	757

Como ejemplo se muestra el espectro infrarrojo de la 2-flúor-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6e** (Figura 35), en el cual se puede observar la banda de absorción correspondiente a las vibraciones de tensión de los enlaces =C-H aromático, en

3005 cm^{-1} , también se diferencian claramente las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión de los enlaces C=C y C=N observados alrededor de 1564 cm^{-1} y 1255 cm^{-1} . Finalmente, se puede apreciar una banda ancha e intensa asociada a la vibración de flexión del enlace =C-H aromático en 757 cm^{-1} .

Figura 35. Espectro de infrarrojo de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



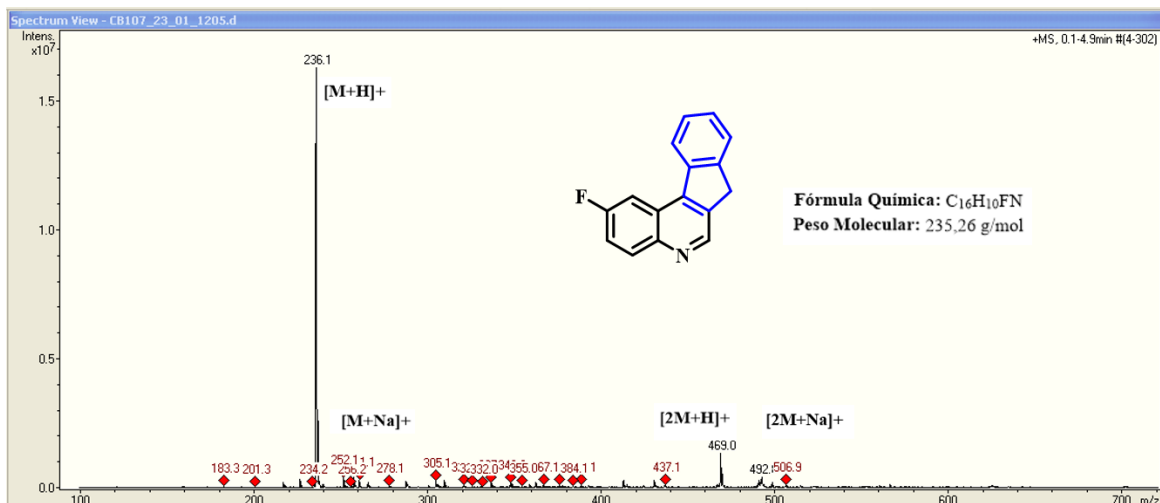
Continuando con la caracterización de los productos de la reacción de aromatización, al utilizar la técnica de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica operando en el modo positivo (**EM-ES-IT**), los resultados mostraron la formación de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **6a-e**, y adicional a esto se registraron los aductos moleculares, cuyas relaciones masa/carga (m/z) corresponde a los pesos moleculares de la fórmulas condensada más la masa atómica de los iones presentes en el respectivo *cluster*. Los datos de la relación masa-carga (m/z) obtenidos para las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **6a-e** se encuentran resumidos en la **Tabla 13**.

Tabla 13. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **6a-e**.

Relación masa/carga (m/z)					
Comp.	R	[M+H]⁺	[M+Na]⁺	[2M+H]⁺	[2M+Na]
<u>6a</u>	H	218.1	240.1	435.2	457.2
<u>6b</u>	CH ₃	232.1	254.1	463.2	485.1
<u>6c</u>	CH ₃ CH ₂	246.1	268.1	491.2	513.2
<u>6d</u>	OCH ₃	248.1	270.1	495.2	517.2
<u>6e</u>	F	236.1	258.1	471.1	493.1

Como ejemplo para el análisis por espectrometría de masas, se seleccionó la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**. En este espectro se observa el *full scan*, el cual permite visualizar, en primera medida, un pico de mayor intensidad con una relación m/z de 236.1 umas, correspondiente al aducto del ion molecular más protón [M+H]⁺, seguido por un pico en 258.1 umas que corresponde al aducto del ión molecular más un átomo de sodio [M+Na]⁺, y por último se observan las señales correspondientes a los *clusters* de [2M+H]⁺ y [2M+Na]⁺, con una relación m/z superior a 460 umas (Figura 36).

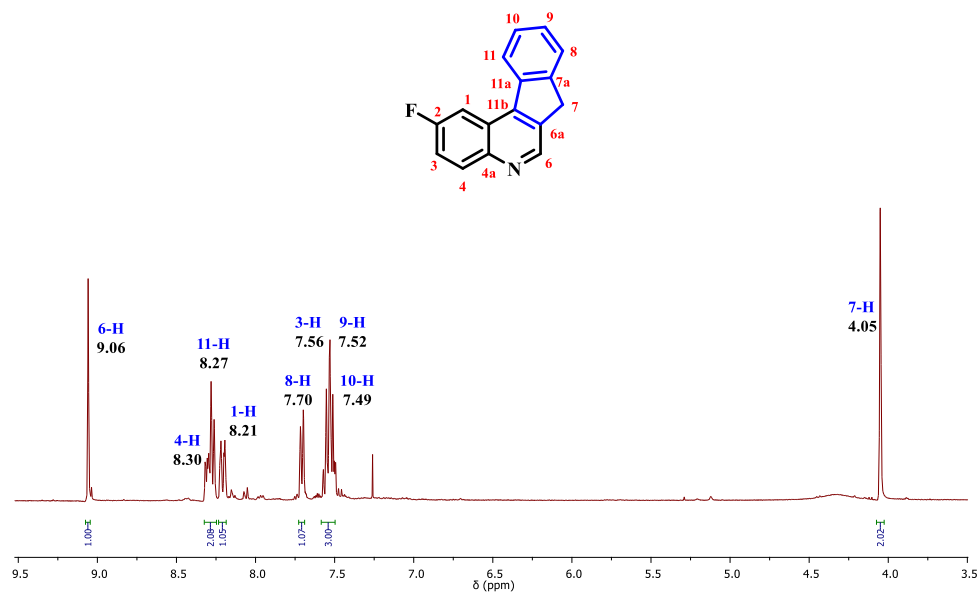
Figura 36. Espectro de masas (**ESI-MS-IT**) del producto de la aromatización de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



Finalmente, las estructuras de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas **6a-e** fueron elucidadas inequívocamente por medio del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (¹H RMN, ¹³C RMN y DEPT 135) y por experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ¹H-¹H COSY y correlación heteronuclear ¹H-¹³C HSQC.

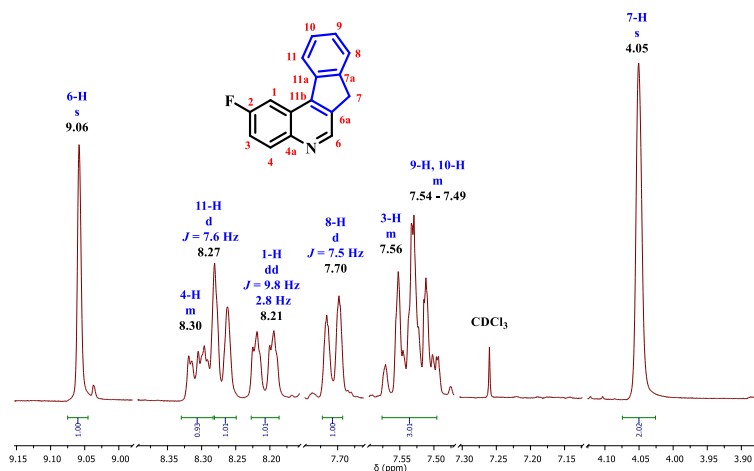
En el espectro de ¹H-RMN de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e** (Figura 37) se puede distinguir claramente seis (6) grupos de señales con una sumatoria total en sus áreas de integración con la totalidad de los protones presentes en la molécula. Se observa también la desaparición de la mayoría de las señales hacia campo alto, indicando la pérdida de las señales correspondientes a los protones 11b-H, 6a-H y los protones diatereotópicos 6-H, dando un primer indicio en la aromatización del sistema. La única señal presentada hacia campo alto es un singulete que integra para dos protones (2), correspondiente a los protones 7-H.

Figura 37. Espectro de ^1H RMN de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



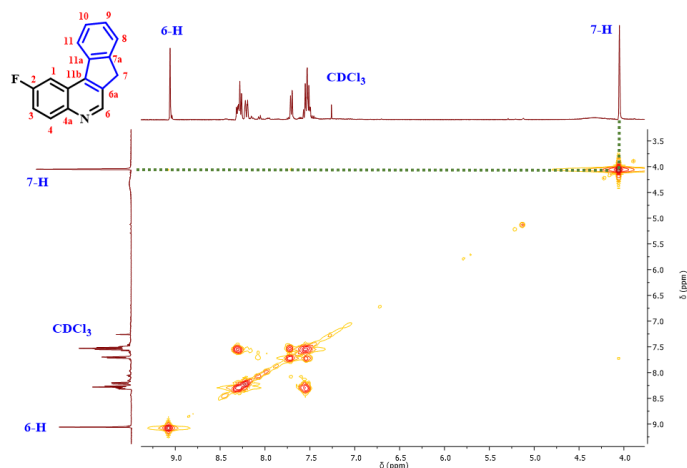
Al realizar una ampliación de la zona aromática del espectro, se pueden observar en su totalidad las señales correspondientes a los ocho protones aromáticos del sistema 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolínico **6e**. En 9.06 ppm se observa un singlete correspondiente al protón 6-H. Dicha señal indica que efectivamente ocurrió la aromatización del sistema, razón por la cual dicha señal sale a campo tan bajo. Seguido a esta señal, en el espectro se observa un multiplete asignado al protón 4-H. Avanzando hacia campo alto, se muestra tres señales con multiplicidades conocidas, estas señales son : a 8.27 ppm un doblete con constante de acoplamiento de 7.6 Hz asignado al protón 11-H, luego un doblete de dobletes con constantes de acoplamiento de 9.8 Hz y 2.8 Hz asignado al protón 1-H y por último un doblete con $J = 7.5$ Hz asignado al protón 8-H. Finalmente, se logra ver un multiplete con valor de integral de tres, el cual contiene las señales de 3-H, 9-H y 10-H (Figura 38).

Figura 38. Ampliación del espectro de ^1H RMN de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



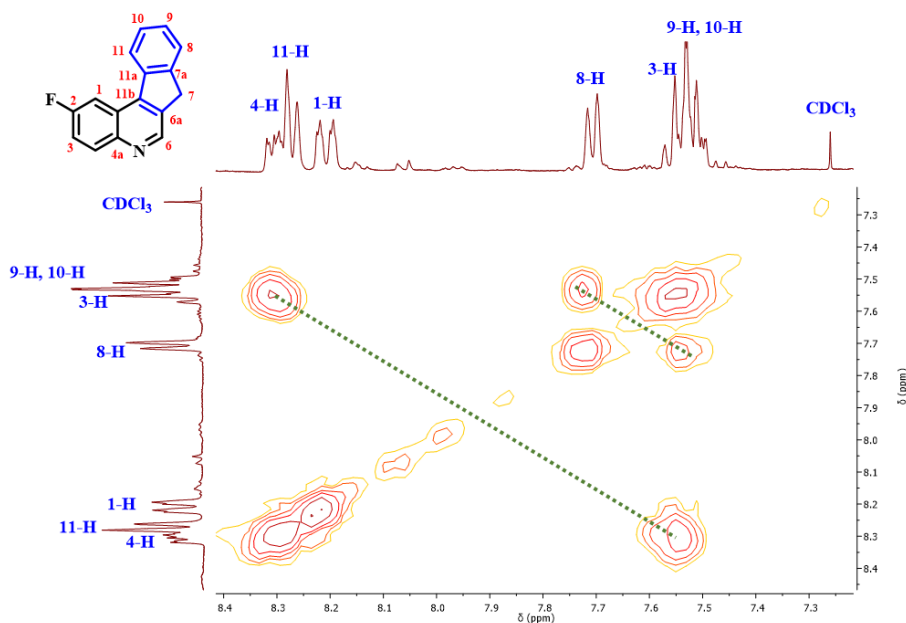
En el caso del espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e** (Figura 39), se observa que la señal de 7-H no presenta correlación de un acoplamiento con ningún otro protón, debido a que éstos se encuentran aislados del sistema aromático. El análisis del espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY permitió corroborar la desaparición total de las señales asociadas a los protones metínicos 6a-H y 11b-H, la primera como un multiplete y la segunda como un doblete.

Figura 39. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



Al realizar una ampliación del espectro ^1H - ^1H COSY (Figura 40), se puede ver que las señales que indican el acoplamiento entre los protones 11-H con 9-H y 10-H. De la misma manera se observan correlaciones entre estos últimos con el protón 8-H. Además, se aprecia la respectiva correlación que existe, entre los protones 3-H y 4-H.

Figura 40. Ampliación del espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.

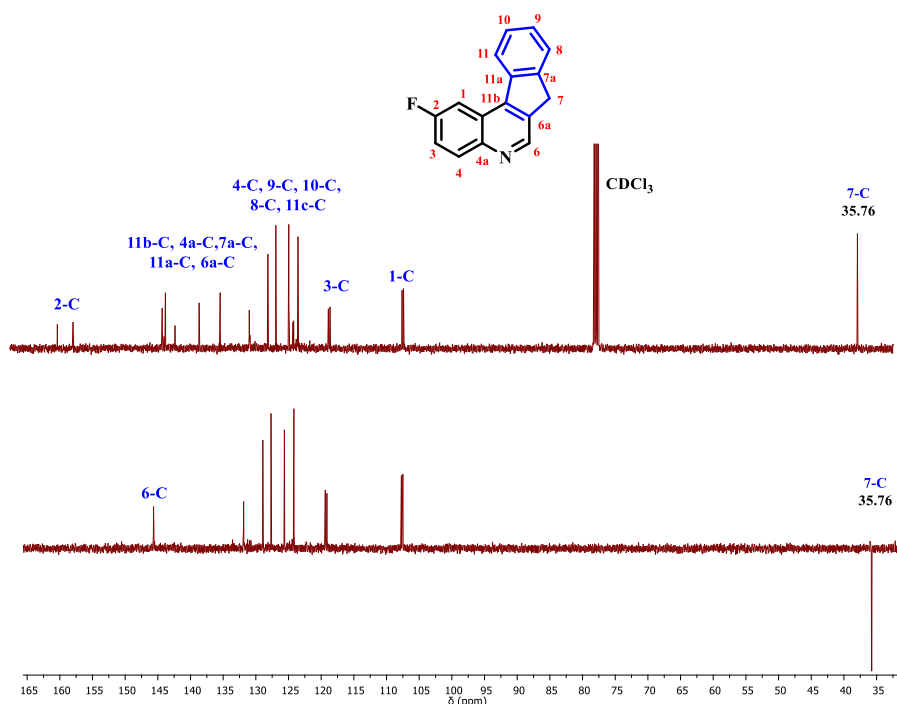


Para la asignación inequívoca de los carbonos presentes en la estructura de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**, se llevaron a cabo los experimentos de ^{13}C RMN, DEPT 135, y adicionalmente se empleó el experimento bidimensional de correlación heteronuclear HSQC.

En la Figura 41 se muestran los experimentos de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**, en el cual se ven muy claramente todas las señales correspondientes a los carbonos aromáticos y las señales de los carbonos alifáticos.

En el espectro de ^{13}C , hacia campo alto se puede apreciar una única señal, la cual en el espectro de DEPT-135, muestra la inversión de fase correspondiente al carbono metilénico 7-C (35.76 ppm).

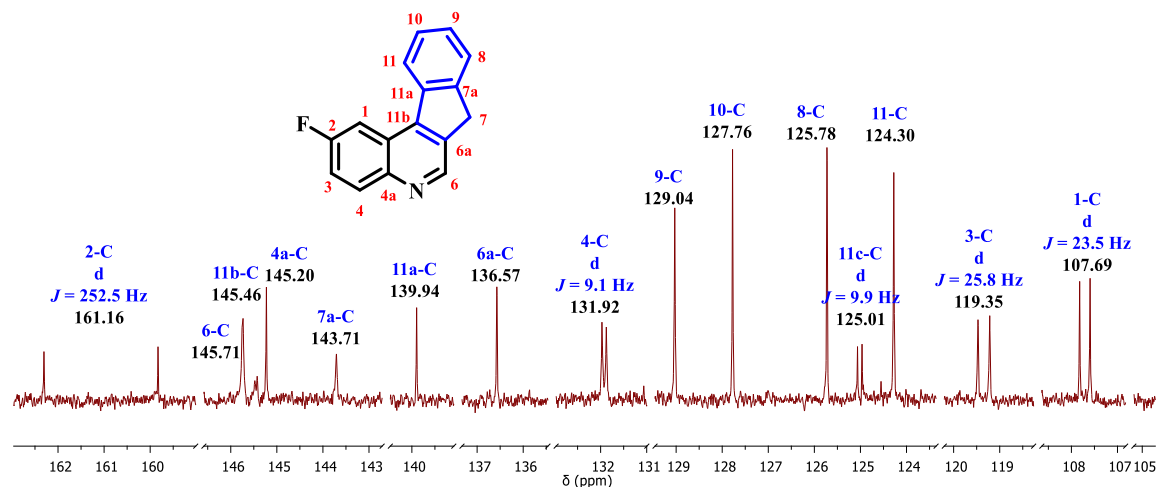
Figura 41. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



Al realizar un acercamiento hacia campo bajo en el espectro de ^{13}C , se pueden observar todas las señales aromáticas asociadas a los carbonos tanto del indeno como de la quinolina, incluidas las señales de los carbonos cuaternarios 6a-C y 11b-C, 11c-C y 4a-C. En esta región aparecen tres nuevas señales, correspondientes a los carbonos 6-C, 11b-C y 6a-C con desplazamientos químicos de 145.71, 145.46 y 136.57 ppm, respectivamente. Estas últimas tres señales indican de manera inequívoca que el proceso de aromatización efectivamente se llevó a cabo. Por último, las seis señales restantes, pertenecen a los carbonos del grupo fenilo del anillo quinolinico, estas señales aparecen a 161.16 ppm (d, $J = 252.5$ Hz, 2-C), 145.20 ppm (4a-C), 131.92 ppm (d, $J = 9.1$ Hz, 4-C), 125.01 ppm (d, $J = 9.9$ Hz, 11c-C), 119.35 ppm (d, $J = 25.8$ Hz, 3-C). y 107.69 ppm (d, $J = 23.5$ Hz, 1-C). Como se

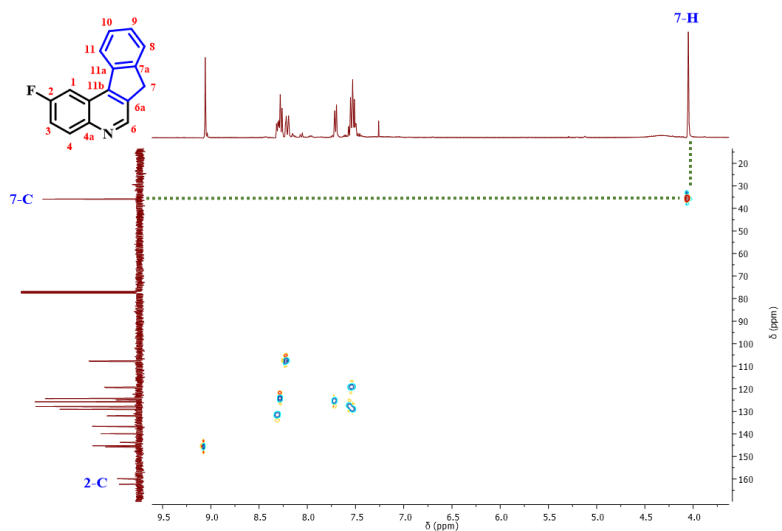
puede observar, cinco de estas señales se registran como dobletes debido al acoplamiento que se presenta entre cada uno de los carbonos del anillo con el átomo de flúor (Figura 42).

Figura 42. Ampliación de la zona aromática del espectro de ^{13}C RMN de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



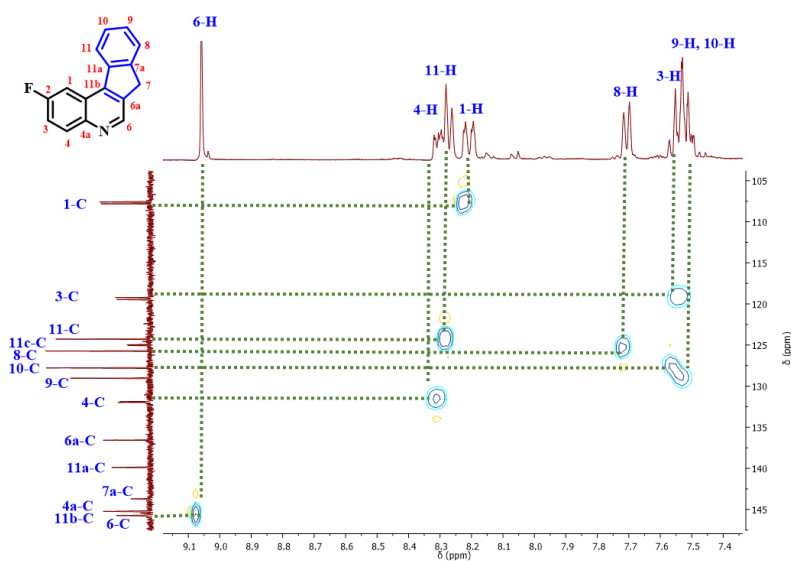
Por último, el espectro bidimensional de ^1H - ^{13}C HSQC permitió corroborar todas las asignaciones realizadas tanto para los carbonos como para los protones. Además, permitió asignar la única señal que se registró en el espectro a campo alto. En dicho espectro se puede apreciar claramente el *cross peak* asociado a la correlación del protón 7-H y la respectiva señal del carbono 7-C (Figura 43).

Figura 43. Espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



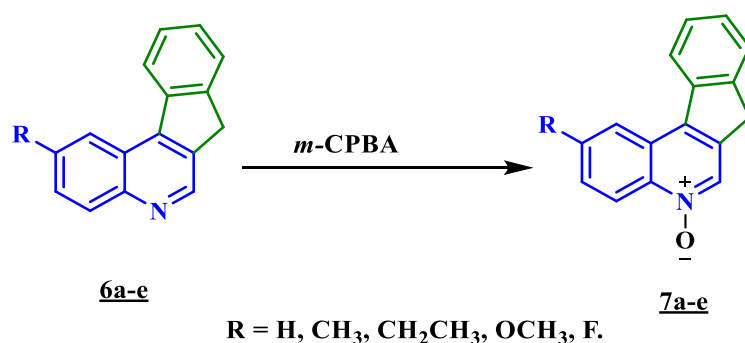
Al realizar la ampliación hacia la zona de aromáticos, el resultado obtenido en el experimento de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC, se observa claramente las diferentes correlaciones entre protones y sus respectivos carbonos, elucidándose de este modo la estructura de la 2-flúor-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e** (Figura 44).

Figura 44. Ampliación espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro -7H-indeno[2,1-c]quinolina **6e**.



5.4. Obtención de los correspondientes *N*-Óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e**.

Obtenidas las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-e** el siguiente paso consistió en la realización de una reacción de oxidación en la posición cinco en la que se encuentra el átomo de nitrógeno de cada una de las indenoquinolinas utilizadas como sustrato; este paso sintético se llevó a cabo como una etapa intermedia para acceder a las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas (Esquema 47).



Esquema 47. Obtención de los *N*-óxidos de las indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e**.

Para la *N*-oxidación de las indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-e** se probaron dos metodologías sintéticas, utilizando como sustrato modelo la 2-flúor-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **6e**. La primera de estas metodologías consistió en el uso de anhídrido ftálico y peróxido de hidrógeno soportado en urea como agente oxidante. Con esta metodología pasadas seis horas se realizó un control por medio de cromatografía en capa delgada y se pudo observar la aparición de un producto, la reacción se dejó seis horas más y no se evidenció un avance dentro de lo cual se estableció el final de la reacción, y el producto deseado se obtuvo con un rendimiento del 15%. El bajo rendimiento de la reacción encontrado empleando la metodología anteriormente descrita para acceder a los *N*-óxidos deseados motivó la búsqueda de una segunda metodología. En este orden de ideas, la reacción de *N*-oxidación fue mediada por el ácido *m*-cloroperoxibenzoico (tres equivalentes). Utilizando este agente oxidante

se obtuvo el producto deseado con un rendimiento del 80%. Los restantes compuestos *N*-oxidados **7a-d** fueron obtenidos con muy buenos rendimientos, cuyos valores oscilaron entre 69 y 80%. En la **Tabla 14** se resumen los porcentajes de rendimiento y otras propiedades fisicoquímicas, tales como aspecto, el estado físico y el punto de fusión de los compuestos sintetizados.

Tabla 14. Propiedades fisicoquímicas de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas. **7a-e**.

Comp.	R	Rend., %^a	Estado Físico	P.F., °C^c
7a	H	80	Sólido Café	142
7b	CH ₃	75	Sólido Café	158
7c	CH ₂ C H ₃	78	Sólido Café	160
7d	OCH ₃	69	Sólido Marrón	184
7e	F	79	Sólido Marrón	150

^arendimientos obtenidos después de purifica por C.C, ^b conversión determinada por CCD ^cSin corregir

Por otro lado, teniendo en cuenta que los compuestos *N*-oxidados **7a-e** son intermediarios para acceder a las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas de interés, a todos los *N*-óxidos **7a-e** se les realizó una caracterización estructural diferente, esta vez únicamente mediante las técnicas instrumentales de espectroscopía **IR** y por medio de la técnica de espectrometría de masas **ESI-MS-IT**.

El análisis de los espectros de infrarrojo de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas. **7a-e**, evidenciaron la aparición de la banda de absorción característica de la vibración de tensión para el grupo *N*-óxido (N-O), en alrededor de 1200 cm⁻¹. De igual manera se observó la conservación de las bandas características de tensiones C_{AR}-H, cercanas a los 3000 cm⁻¹. También se ven las bandas de absorción correspondientes a las tensiones C_{Ar}=N y las tensiones C=H fuera del

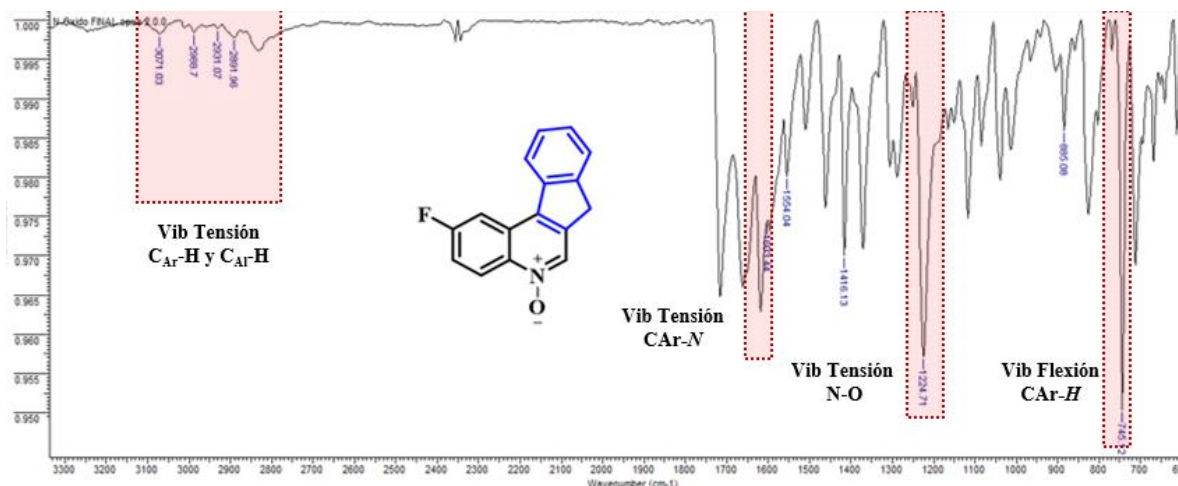
plano, ubicadas entre 1602-1568 cm^{-1} y 765-739 cm^{-1} , respectivamente. Todo esto evidencia en una primera instancia que la reacción de *N*-oxidación efectivamente se llevó a cabo y dan indicio de la aparición del producto deseado. En la **Tabla 15** se muestran todas las bandas de absorción características de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas. **7a-e** sintetizados.

Tabla 15. Principales bandas de absorción en los espectros IR de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas. **7a-e**.

Bandas de absorción (cm^{-1})				
Comp.	Vib.	Vib.	Vib.	Vib.
	Tensión.	Tensión.	Tensión.	Tensión.
	$\text{C}_{\text{Ar}}\text{-H}$	$\text{C}_{\text{Ar}}\text{=N}$	N-O	C-H
4a	3010	1598	1232	765
4b	3089	1602	1244	754
4c	3095	1568	1265	739
4d	3033	1595	1269	745
4e	3071	1601	1224	745

A modo de ejemplo, y con el objeto de analizar los espectros IR obtenidos, se seleccionó el espectro infrarrojo del *N*-óxido de la 2-fluoro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7e** (Figura 45), en el que se observan bandas de absorción a 3071 cm^{-1} correspondiente a la tensión C-H aromáticas. De igual forma se pueden apreciar las bandas de absorción correspondientes a las vibraciones de tensión para el enlace $\text{C}_{\text{Ar}}\text{=N}$ (1601 cm^{-1}) y $\text{C}=\text{H}$ fuera del plano en 745 cm^{-1} . Por último, se aprecia la banda de absorción de mayor importancia que está ubicada en 1224 cm^{-1} y que corresponde a la tensión presentada en el enlace N-O, característica en los *N*-óxidos.

Figura 45. Bandas de absorción características en el espectro IR del N-óxido de la 2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina **7e**



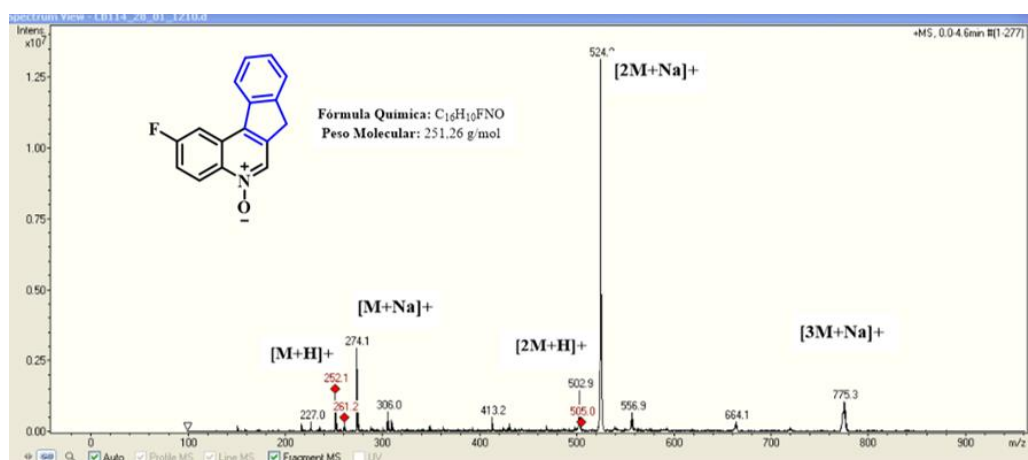
Para la caracterización de los productos de la reacción de *N*-oxidación, al utilizar la técnica de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica operando en el modo positivo (**EM-ES-IT**), los resultados mostraron los aductos moleculares, cuya relación masa/carga (m/z) corresponde al peso molecular de la forma condensada más la masa atómica de los iones presentes en el respectivo *cluster* de los *N*-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas. **7a-e**. Los datos de la relación masa-carga (m/z) obtenidos para los *N*-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas. **7a-e** se encuentran resumidos en la **Tabla 16**. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas de los *N*-óxidos de las 7H-indeno[2,1-c]quinolinas. **7a-e**.Tabla 16.

Tabla 16. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas. **7a-e**.

Relación masa/carga (m/z)					
Comp.	R	[M+H]⁺	[M+Na]⁺	[2M+Na]	[2M+H]⁺
5a	H	234.1	256.1	467.2	489.2
5b	CH ₃	248.1	270.1	495.2	517.2
5c	CH ₃ CH ₂	262.1	284.1	523.2	545.2
5d	OCH ₃	264.1	286.1	527.19	549.2
5e	F	252.1	274.1	502.9	524.9

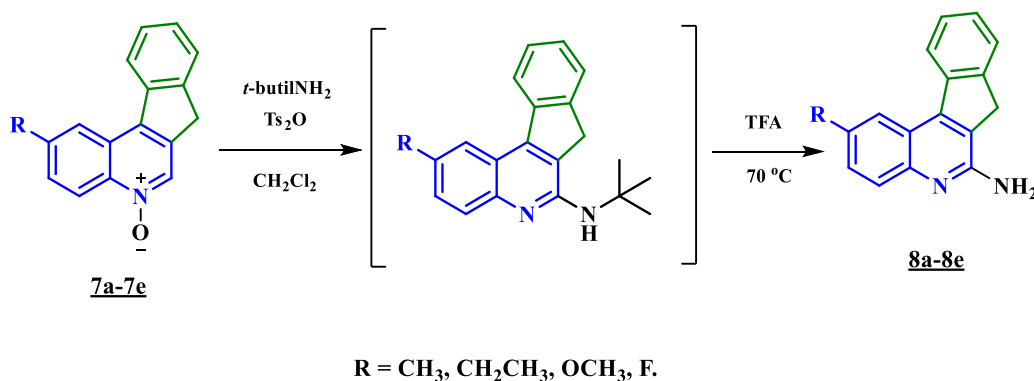
El resultado del experimento de (**EM-ES-IT**) para el *N*-óxido de la 2-fluoro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7e** (Figura 46), muestra el (*full scan*) y permite la visualización de cinco picos con relación m/z de 252.1, 274.1, 502.9, 524.9 y 775.3 umas las cuales corresponden a la masa de los aductos generados por el ión molecular más el protón y el átomo de sodio. Estos aductos, en orden ascendente son : [M+H]⁺, [M+Na]⁺, [2M+H]⁺, [2M+Na]⁺, y en este caso en particular se alcanza a visualizar el pico correspondiente al aducto [3M+Na]⁺.

Figura 46. Espectro de masas (**ESI-MS-IT**) del *N*-óxido de la 2-fluoro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7e**



5.5. Aminofuncionalización de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **7a-e** y obtención de los derivados 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **8a-e**.

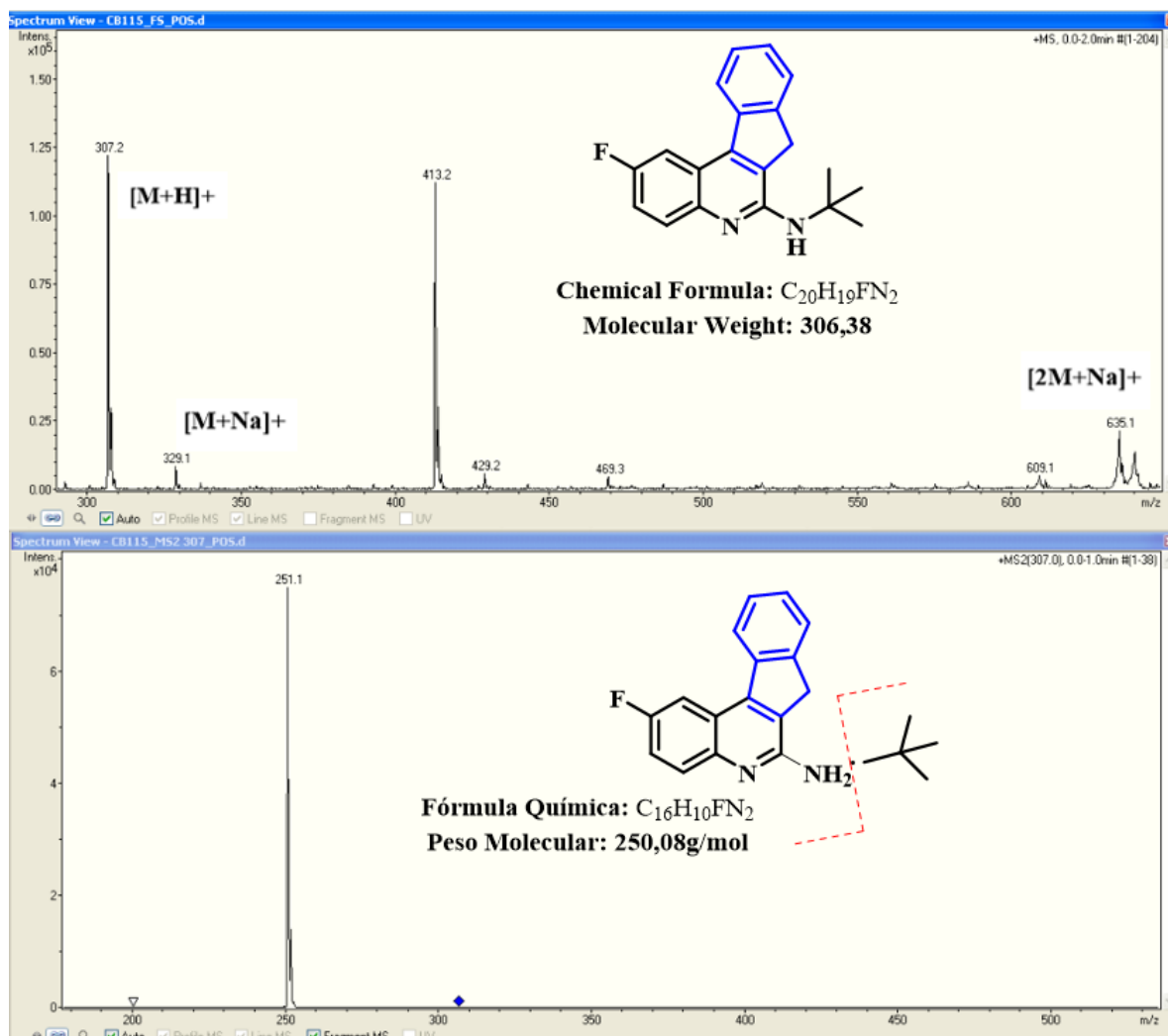
El presente apartado sintético se denominó crucial, y muy significativo dentro de la metodología de síntesis ya que permite un acercamiento más directo hacia la obtención de los análogos estructurales del agente antitumoral TAS-103. Este paso consistió en una aminación en la posición (6) seis de los *N*-óxidos de las 7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas precursoras y la concomitante pérdida de la función *N*-óxido. Los reactivos utilizados para llevar a cabo la reacción incluyeron, *tert*-butilamina, la cual se adicionó a una temperatura de 0 °C, anhídrido del ácido *p*-toluenosulfónico adicionado a una temperatura entre 8 y 12 °C, todo lo anterior en atmósfera de nitrógeno y utilizando diclorometano como disolvente. Pasados 30 minutos y al evidenciarse por medio de un control en cromatografía en capa delgada un consumo mayoritario del sustrato, fue adicionado ácido trifluoroacético como agente desprotector y dador del protón para generar los derivados 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **8a-e**, este spaso se realizó a una temperatura de 70 °C (Esquema 48).



Esquema 48. Obtención de los compuestos 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **8a-e**.

Es necesario mencionar que la primera vez que se realizó esta reacción, fue con el *N*-óxido de la 2-fluoro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **7e**. Para asegurar la correcta formación del intermediario *terc*-butilado, la reacción se hizo en dos pasos y se purificó para realizar un análisis por medio de espectrometría de masas **ESI MS IT** asegurando la correcta formación del producto intermediario (Figura 47).

Figura 47. Espectro de masas (**ESI-MS-IT**) del producto intermediario en la síntesis de la 2-fluoro-6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **8e**.



En el anterior espectro de masas se puede observar claramente un pico de máxima intensidad, en 307.2 umas, correspondiente al ión molecular protonado. También se pueden observar los aductos de la masa más sodio, en 329.1 umas y una señal en 635.1 umas correspondiente al aducto de las dos masas más sodio. Por medio de esta técnica de espectrometría de masas, se permite una fragmentación selectiva la cual se le realiza al pico con mayor intensidad localizado en 307.2 umas, y de éste se puede evidenciar un único pico ubicado en 251.1 umas correspondiente a la fragmentación del grupo *terc*-butilo, e indicando de esta manera su presencia dentro de la estructura.

Obtenido este intermediario, se procedió a montar la desprotección del nitrógeno con un reflujo en ácido trifluoroacético, obteniéndose así, después de cuatro horas de reflujo, el compuesto 2-flúor-6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínico **8e**. Los restantes compuestos de este paso sintético se sintetizaron de una forma directa, sin aislar el correspondiente intermediario, y todos fueron obtenidos como sólidos estables con rendimientos de reacción muy buenos (78 - 90%). En la Tabla 17 se muestran los resultados y algunas de sus características fisicoquímicas.

Tabla 17. Propiedades fisicoquímicas de los compuestos **8a-e**.

Comp.	R	Rend., %^a	Estado Físico	P.F., °C^b
4a	H	80	Sólido Amarillo	126
4b	CH ₃	78	Sólido Amarillo	134
4c	CH ₂ C H ₃	90	Sólido Amarillo	145
4d	OCH ₃	89	Sólido Rojo	176
4e	F	88	Sólido Naranja	138

rendimientos obtenidos después de purificar por C.C. aSin corregir

Al igual que en los pasos anteriores, a todos los compuestos 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolínicos **8a-e** se les realizó la respectiva caracterización estructural mediante las técnicas instrumentales de espectroscopía IR, de espectrometría de masas ESI MS IT y resonancia magnética nuclear monodimensional de ¹H RMN, ¹³C RMN y bidimensional ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HSQC.

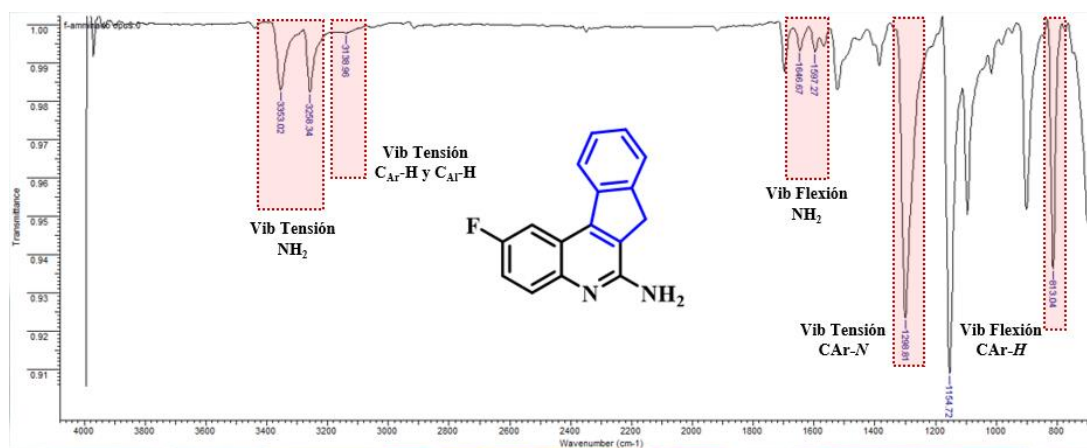
El análisis de los espectros de infrarrojo de las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **8a-e**, evidenciaron la aparición de dos bandas de absorción característica de la vibración de tensión para el grupo amino primario (NH₂), observadas alrededor de 3400 cm⁻¹. También se nota la desaparición de una banda de absorción, en 1265 cm⁻¹, correspondiente a la tensión N-O característica de los precursores *N*-óxidos. Todo esto evidencia, en una primera instancia, que la reacción de aminación efectivamente se llevó a cabo y da indicio de la aparición del producto deseado. En la **Tabla 18** se resumen todas las bandas características de las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **8a-e** sintetizadas.

Tabla 18. Principales bandas de absorción en los espectros de IR de las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **8a-e**.

Bandas de absorción (cm ⁻¹)							
Comp.	Vib. Tensión NH ₂		Vib. Tensión. C _{Ar} -H	Vib. Flexión NH ₂		Vib. Tensión. C _{Ar} -N	Vib. Flexión f del plano. =C-H
	simétrica	asimétrica		simétrica	asimétrica		
4a	3353	3258	3101	1671	1597	1296	810
4b	3429	3354	3115	1652	1574	1245	810
4c	3446	3348	3077	1673	1582	1292	829
4d	3425	3355	3124	1630	1597	1286	815
4e	3353	3258	3101	1646	1597	1298	813

A modo de ejemplo y con el objeto de analizar los espectros IR obtenidos, se seleccionó el espectro infrarrojo de la *2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina* **8e** (Figura 48), en el que se observan dos bandas de absorción a 3335 cm^{-1} y 3258 cm^{-1} , señales que corresponden a la vibración de tensión simétrica y asimétrica del grupo amino primario (NH_2), respectivamente. De igual manera, se pueden apreciar las bandas de absorción correspondientes a la vibración de tensión para el enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{N}$ (1298 cm^{-1}) y $=\text{C}-\text{H}$ (813 cm^{-1}), y la banda de absorción asociada a las vibración de tensión para el enlace $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}$ (3101 cm^{-1}).

Figura 48. Bandas de absorción características en el espectro de IR de la *2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina* **8e**



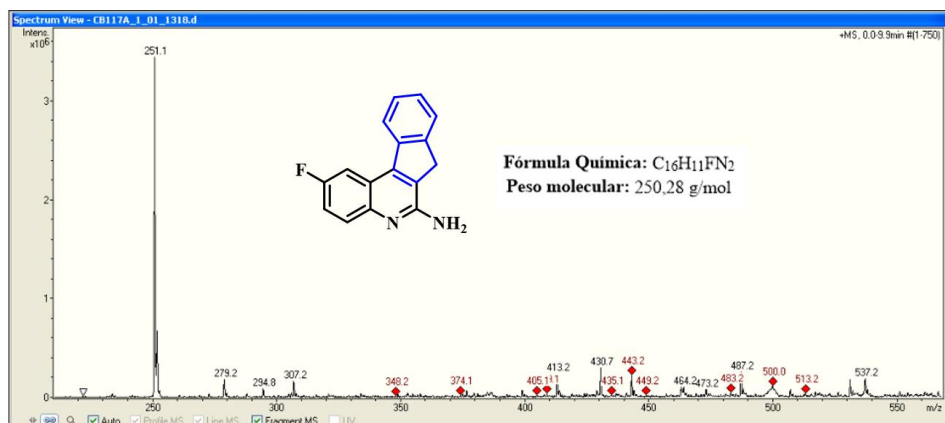
Continuando con la caracterización de los productos de la reacción de aminación, al utilizar la técnica de espectrometría de masas con ionización por electronebulización y trampa iónica operando en el modo positivo (**EM-ES-IT**), los resultados mostraron la formación de las *6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas* **8a-e**, y adicional a esto se registraron aductos moleculares cuyas relaciones masa/carga (m/z) corresponden al peso molecular de la fórmula condensada más la masa atómica de los iones presentes en el respectivo *cluster*. Los datos de la relación masa-carga (m/z) obtenidos para las *6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas* **8a-e** se encuentran resumidos en la Tabla 19.

Tabla 19. Iones característicos (m/z) observados en los espectros de masas de las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **8a-e**.

Relación masa/carga (m/z)				
Comp.	R	[M+H] ⁺	[M+Na] ⁺	[2M+Na] ⁺
5a	H	233.1	255.1	487.2
5b	CH ₃	247.1	269.1	515.2
5c	CH ₃ CH ₂	261.1	283.1	543.2
5d	OCH ₃	263.1	285.1	547.17
5e	F	251.1	273.1	523.1

Los resultados de (**EM-ES-IT**) para los compuestos restantes, (**8a-e**) de este paso sintético, fueron obtenidos sin inconvenientes y dieron una elucidación más cercana acerca de su estructura. Como ejemplo, para el análisis por espectrometría de masas, se seleccionó la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**. En este espectro se observa el *full scan*, y permite la visualización de una única señal con relación m/z de 251.1 umas, que corresponde a la masa del aducto generado por el ion molecular más el protón [M+H]⁺ y da un indicio contundente de la obtención del producto aminado (Figura 49).

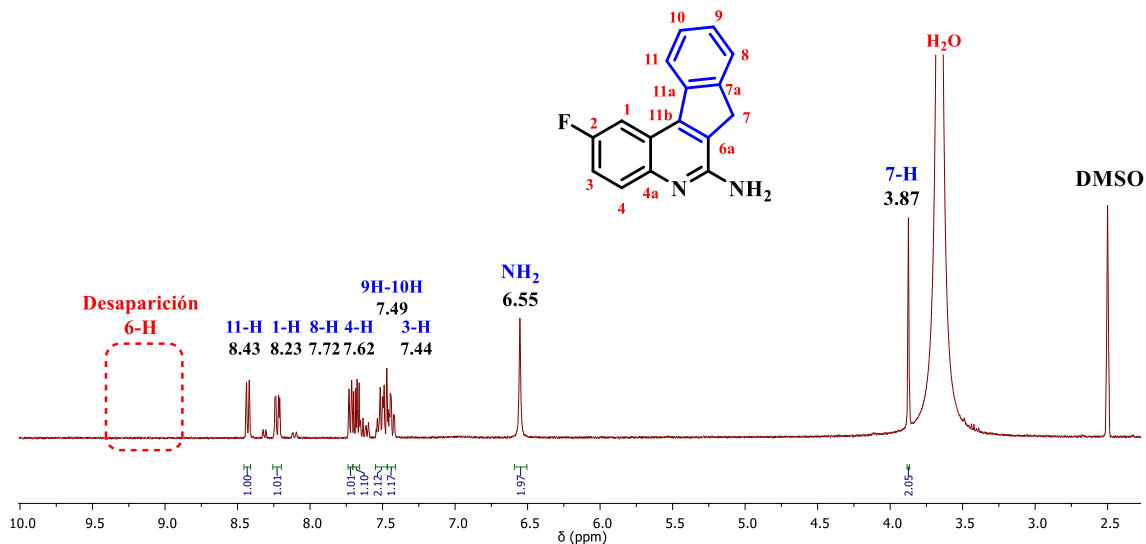
Figura 49. Perfil cromatográfico del producto de la aminación de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**.



Finalmente, las estructuras de las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas **8a-e** fueron elucidadas inequívocamente por medio del análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear mediante el uso de experimentos unidimensionales (^1H RMN, ^{13}C RMN y DEPT 135) y experimentos bidimensionales de correlación mononuclear ^1H - ^1H COSY y correlación heteronuclear ^1H - ^{13}C HSQC.

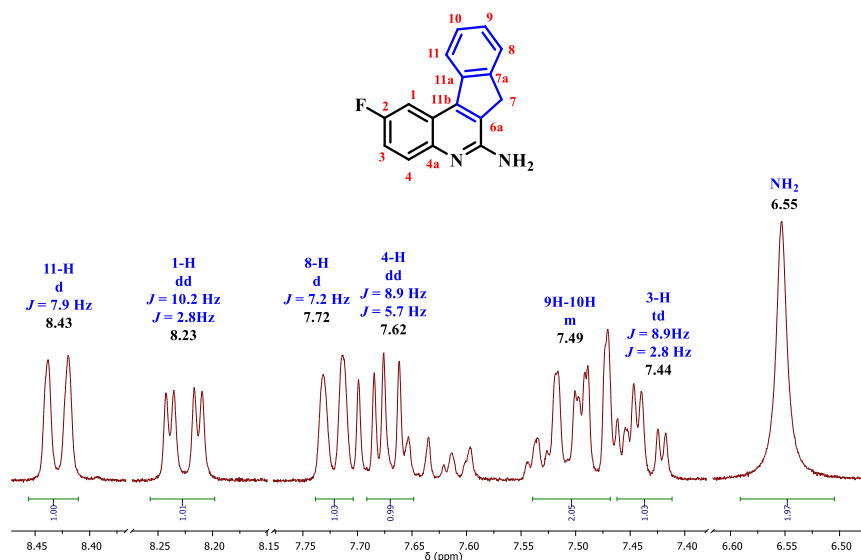
En el espectro de ^1H -RMN de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e** (Figura 50) se puede distinguir claramente que existen seis (6) grupos de señales de los cuales la sumatoria del área de integración corresponde al número de protones presentes en la estructura molecular. Dentro de este espectro se puede apreciar una señal aislada con multiplicidad de singulete, en 3.87 ppm, dicha señal corresponde a los protones 7-H de la molécula. Dentro del espectro también se puede apreciar la desaparición de la señal correspondiente al protón 6-H de los precursores, ubicada anteriormente en 9.06 ppm. La desaparición de esta señal y la aparición de un singlete, en 6.55 ppm, asociado a los protones del grupo amino, indican de manera inequívoca que se dió la introducción del grupo amino al sistema [2,1-c]quinolínico.

Figura 50. Espectro de ^1H RMN de la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**.



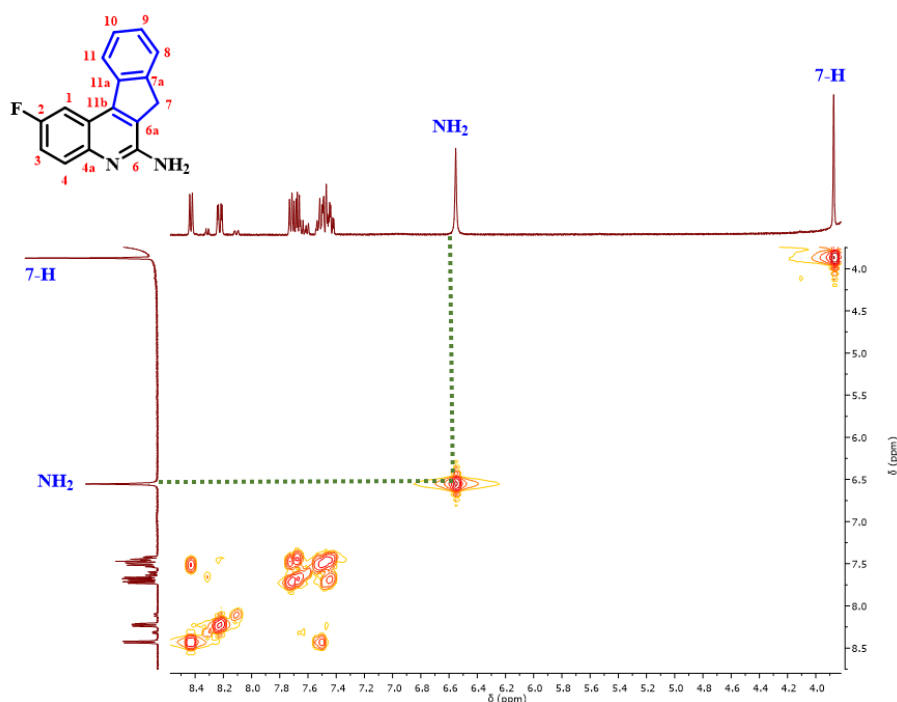
Siguiendo con el análisis de protones del compuesto **8e**, cuando se realiza una ampliación del espectro (Figura 51), las señales hacia campo bajo comprendida entre 6.5 ppm y 8.5 ppm muestra un grupo de siete (7) señales asociadas a los protones aromáticos de toda la estructura, incluidas las señales propias de los dos protones del grupo amino. En el espectro se observa, en 8.43 ppm, un doblete con $J = 7.9$ Hz, la cual es asociada al protón 11-H. Avanzando en el espectro se observa un doblete de dobletes con constantes de acoplamiento de 10.2 Hz y 2.8 Hz asociadas al acoplamiento con el átomo de flúor y con el protón de la posición 1-H. Luego se puede observar un doblete y un doblete de dobletes en 7.72 ppm y 7.62 ppm, asignadas a los protones 8-H y 4-H, respectivamente. Además se observa, en 7.49 ppm, un multiplete que integra para dos protones, el cual asignado a los protones 9-H y 10-H, acompañado muy de cerca, en 7.44 ppm, por un triplete de dobletes con constantes de acoplamiento de 8.9 Hz, 2.8 Hz, el cual corresponde al protón 3-H. Finalmente, en 6.55 ppm se observa un singulete que integra para dos protones asociado a los protones del grupo amino.

Figura 51. Ampliación del espectro de ^1H RMN de la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**.



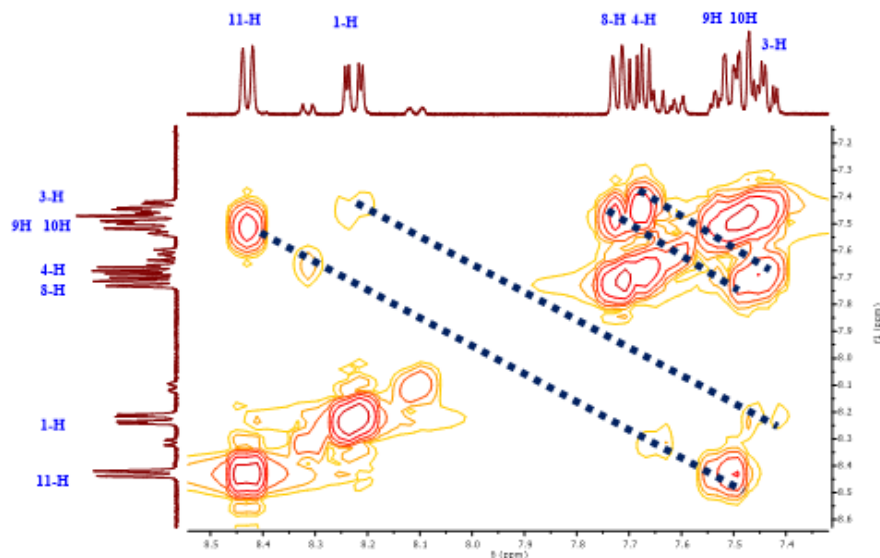
En el espectro bidimensional ^1H , ^1H -COSY de la 2-fluoro-6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **8e** (Figura 52), se observan las respectivas correlaciones existentes entre los protones del grupo amino y tampoco se presenta un acoplamiento de los protones del grupo amino y los protones 7-H, presentes en la molécula.

Figura 52. Espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-flúor-6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolina **8e**.



Al realizar las ampliaciones correspondientes dentro del espectro ^1H - ^1H COSY (Figura 53), se pueden ver, hacia campo bajo, las correlaciones entre los protones 11-H, 9-H y 10-H, y la correlación de éstos con el protón 8-H. También se observa de manera directa el acoplamiento entre 1-H y 3-H y el acoplamiento de 3-H y 4-H, brindando una asignación inequívoca para los diferentes tipos de protones.

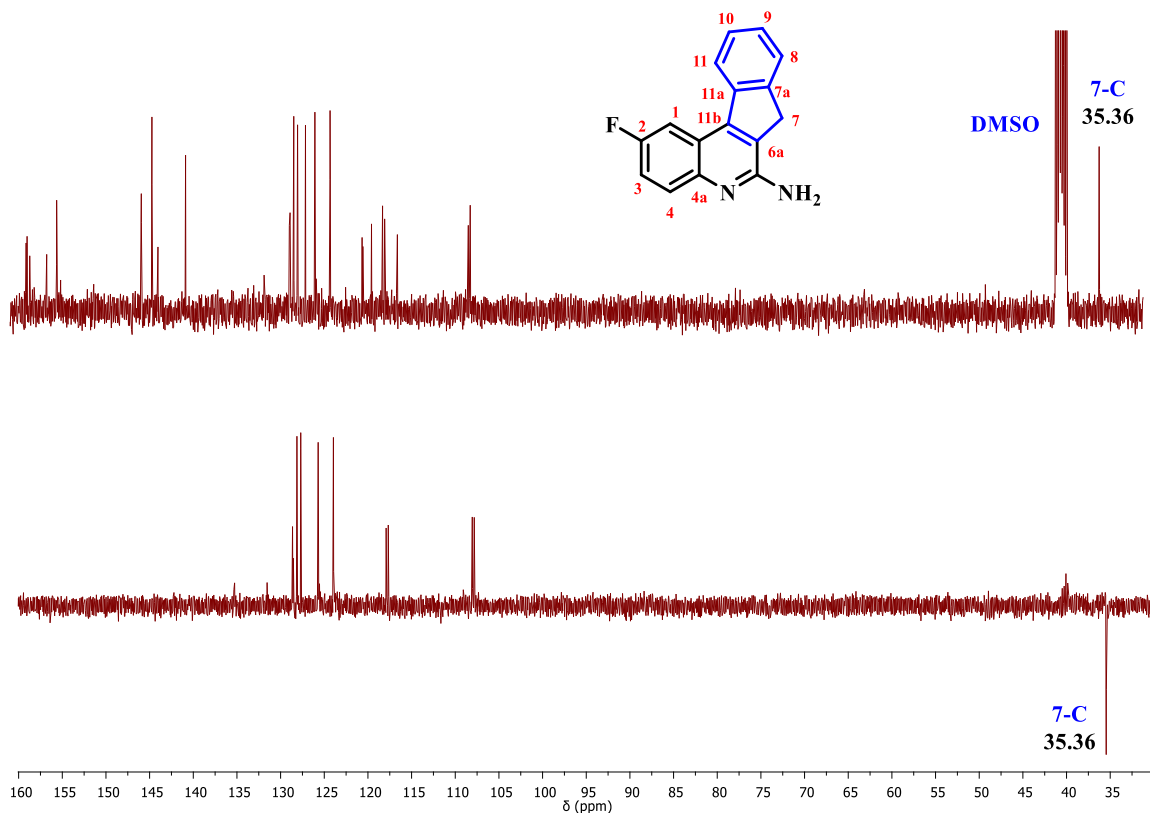
Figura 53. Ampliación de la zona aromática espectro de ^1H - ^1H COSY de la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**



Siguiendo ahora con la asignación inequívoca de los carbonos presentes en la estructura de la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**, ésta se llevó a cabo mediante los experimentos de ^{13}C RMN, DEPT 135, y además se usó el experimento bidimensional de correlación heteronuclear HSQC.

En la Figura 54 se muestran los experimentos de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**, en el cual se aprecian claramente todas las señales correspondientes a todos los carbonos aromáticos y alifáticos. En el espectro de ^{13}C , hacia campo alto se pueden apreciar una única señal que por medio del experimento de DEPT-135 y la inversión de fase en éste, fue asignada al carbono metilénico de la posición 7-C (35.36 ppm).

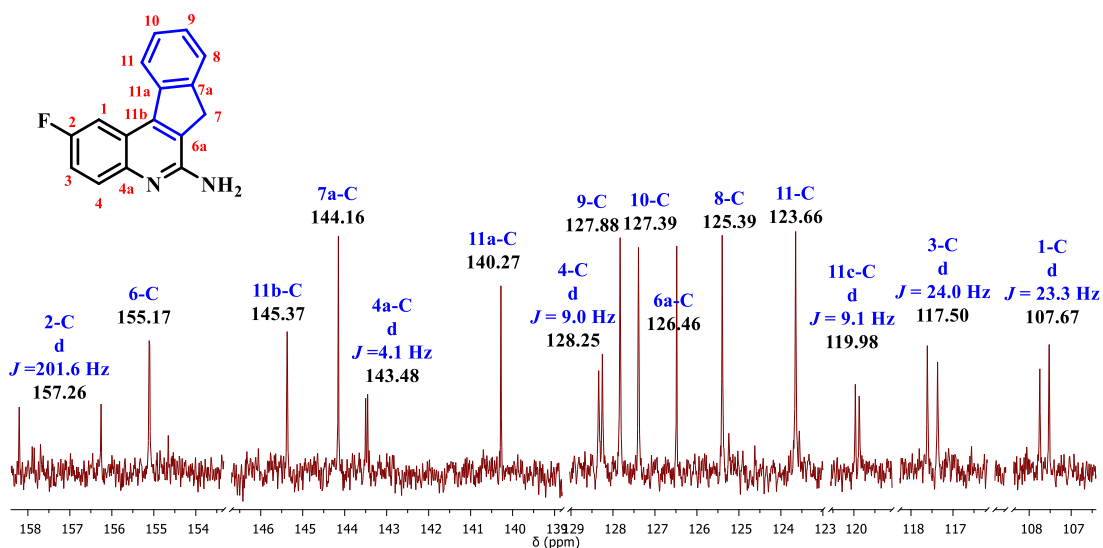
Figura 54. Espectros de ^{13}C RMN y DEPT-135 de la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**



Al realizar un acercamiento hacia campo bajo en el espectro de ^{13}C , se pueden observar quince (15) señales, las cuales pertenecen en su totalidad a las señales aromáticas provenientes del indeno y la parte quinolínica. Las señales del fragmento aromático del indeno aparecen a 144.16, 140.27, 127.88, 127.39, 125.39, 123.66 ppm y corresponden a los carbonos 7a-C, 11a-C, 9-C, 10-C, 8-C y 11-C, respectivamente. También se observan 3 señales características ubicadas en 155.17, 145.37 y 126.46 ppm, que fueron asignadas a los carbonos 6-C, 11b-C y 6a-C, respectivamente. Las seis (6) señales restantes pertenecen a los carbonos : 157.26 ppm (d, $J = 201.6$ Hz, 2-C), 143.48 ppm (4a-C), 128.24 ppm (d, $J = 9.0$ Hz, 4-C), 119.98 ppm (d, $J = 9.1$ Hz, 11c-C), 117.50 ppm (d, $J = 24.0$ Hz, 3-C) y 107.67 ppm (d, $J = 23.3$ Hz, 1-C). De la misma manera que en los precursores fluorados, seis de estas señales se ven representadas como dobletes debido al acoplamiento

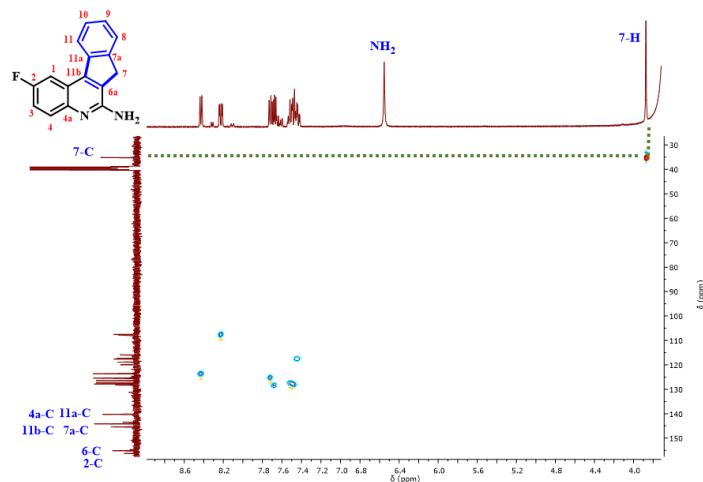
que se presenta entre cada uno de los carbonos del anillo con el átomo de flúor (Figura 55).

Figura 55. Ampliación del espectro de ^{13}C RMN de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**



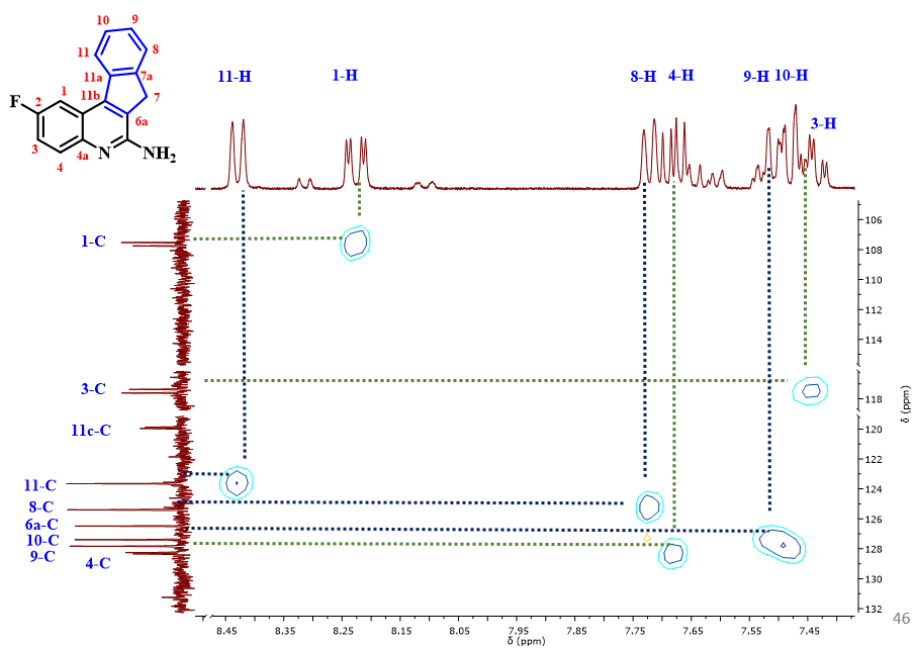
A continuación, el experimento bidimensional de ^1H - ^{13}C HSQC permitió corroborar todas las asignaciones realizadas tanto para los carbonos como para los protones. Además permitió asignar la única señal que se registró en campo alto, por ejemplo, se puede apreciar claramente la señal aislada proveniente de la correlación del protón 7-H y su respectiva señal del carbono 7-C (Figura 56).

Figura 56. Espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-fluoro-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**



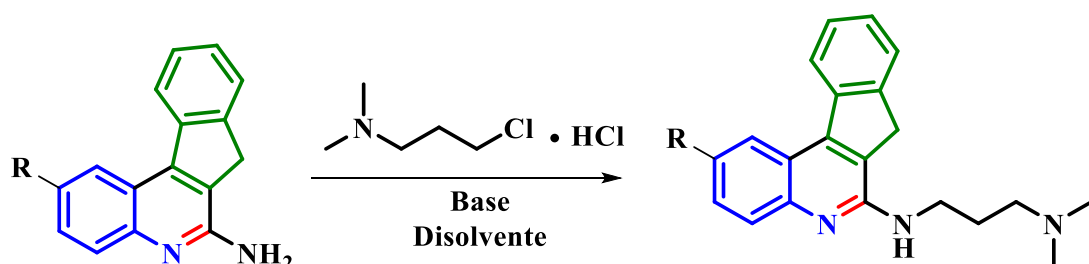
Por último, al realizar la ampliación de la zona de aromáticos, en resultado obtenido en el espectro de $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC se observan claramente las diferentes correlaciones entre protones y sus respectivos carbonos para la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e** (Figura 57).

Figura 57. Ampliación de la zona aromática del espectro $^1\text{H}^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e**



5.6. N-Alquilación con hidrocloruro de 3-cloro N,N-dimetilpropilamina de los derivados 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolínicos 8a-e y obtención de los análogos estructurales al agente antitumoral TAS-103 9a-e.

Con el fin de acceder a los derivados indeno[2,1-c]quinolínicos 9a-e, análogos estructurales del agente antitumoral TAS-103, fueron empleadas diferentes metodologías sintéticas típicas para una reacción de N-alquilación, la cual consiste en una clásica reacción de sustitución nucleofílica (SN) (Esquema 49). Para implementar dichas metodologías, fueron tenidos en cuenta varios factores que influyen directamente en la eficiencia de este tipo de reacciones, incluidas la naturaleza del disolvente, la fuerza de la base que cataliza la reacción y la naturaleza nucleofílica del grupo amino presente en las indeno[2,1-c]quinolinas precursoras modelo.



Esquema 49. Síntesis de las N,N-dimetil-3-(7H-indeno[2,1-c]quinolin-6-il)propan-1-aminas 9a-e.

En este apartado se muestran diferentes metodologías sintéticas empleadas hasta el momento con el objeto de acceder a los correspondientes análogos estructurales del TAS-103 (Tabla 20). Para llevar a cabo este estudio de condiciones de reacción, se empleó la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e como compuesto modelo, y se evaluaron diferentes bases y las cantidades empleadas de estas, así como la temperatura y diferentes disolventes

Tabla 20. Condiciones de reacción examinadas para la reacción de sustitución nucleofílica entre la 2-flúor-6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina **8e** y el hidrocloreuro de 3-cloro *N,N*-dimetilpropilamina.

Solvente	Base (1 equiv)	Temperatura (°C)	Tiempo (h)
Tolueno	Na ₂ CO ₃	115	12
DMF^b	K ₂ CO ₃	Reflujo	24
Acetonitrilo	K ₂ CO ₃	Reflujo	24
DMF	Cs ₂ CO ₃	Reflujo	24

^a a todas las reacciones se les añadió un 10 % de KI. ^b Estas condiciones se probaron con Tolueno

Como se puede apreciar en la tabla 20, fueron probadas diferentes tipos de bases y diferentes tipos de disolventes, además fueron modificadas las temperaturas, junto con los tiempos de reacción. Vale la pena anotar que en todos los casos fue empleado KI (10% mol) con el objeto de mejorar el carácter nucleófilo del átomo de cloro en el 3-cloro-*N,N*-dimetilpropilamina. A pesar de que fueron empleadas diferentes condiciones evaluadas, hasta el momento no ha sido posible acceder al producto deseado.

Durante el proceso sintético se observa que la reacción transcurre y se consume totalmente el precursor, lo que es evidenciado por cromatografía en capa delgada. Sin embargo ninguno de los productos aislados de la reacción y que fueron debidamente purificados por cromatografía en columna, se ha podido caracterizar, dado, que no se ha obtenido espectro de RMN que indique que el producto analizado corresponda al derivado indeno[2,1-c]quinolínico deseado. En los crudos de las reacciones se observan, además, otros subproductos minoritarios, los cuales no correspondían a los análogos, y algunos de ellos quedaban retenidos durante la purificación en la columna cromatográfica.

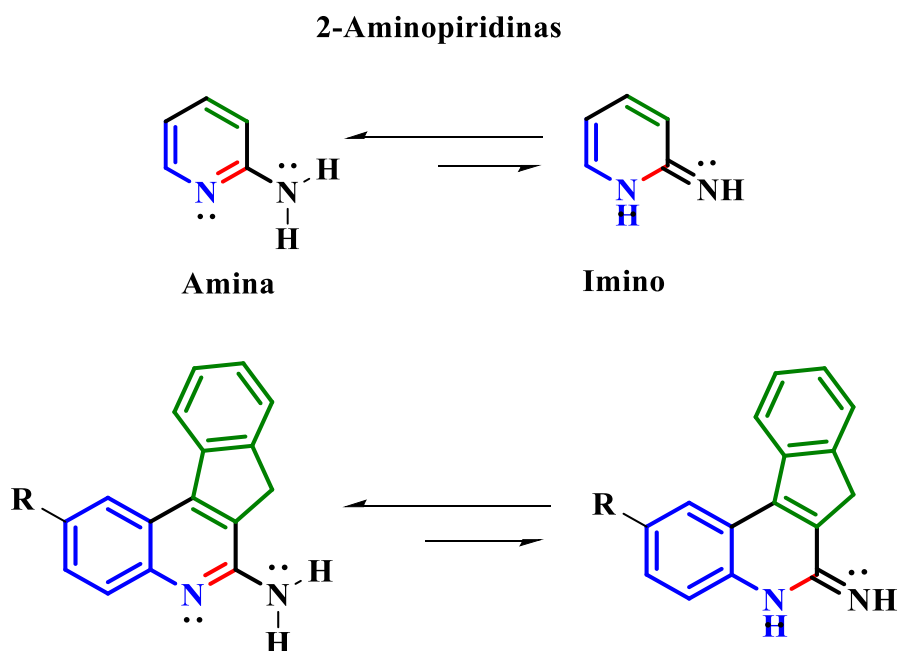


Figura 58. Posible equilibrio electrónico de las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas.

De manera preliminar, estos resultados permiten aseverar que bajo las condiciones de reacción empleadas, las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas precursoras no son lo suficientemente nucleofílicas. Lo anterior se podría explicar por la deslocalización del par de electrones del grupo 6-amino, lo cual ocurre de manera similar con las 2-aminopiridinas (**Figura 58.** Posible equilibrio electrónico de las 6-amino-7H-indeno[2,1-c]quinolinas.Figura 58). Además, hay una posibilidad de que exista un importante efecto estérico que desestabilizaría un hipotético estado de transición (S_N2), debido al volumen molecular que representa el anillo tetracíclico de la indeno[2,1-c]quinolina. Finalmente, todo lo anterior podría ser una evidencia de la poca fuerza nucleofílica que poseen estos análogos aminados, y por dicha razón, bajo las condiciones de reacción evaluadas, no puedan ser obtenidos los respectivos análogos estructurales del agente antitumoral TAS-103.

6. CONCLUSIONES

1. Fue posible llevar a cabo la obtención simple, eficiente, regio- y diastereoselectiva de las diferentes *N*-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **4a-g**, empleando como herramienta sintética clave, la reacción imino Diels-Alder catiónica catalizada por ácido ftálico, un catalizador económico, de fácil acceso y medio ambientalmente amigable.
2. Fueron obtenidas de una forma sencilla y con excelentes rendimientos de reacción las nuevas 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e**, mediante una reacción de *N* desbencilación catalizada por paladio soportado en carbon (Pd/C). Vale anotar que el caso de los derivados que contenían los halógenos cloro y bromo como sustituyente, ocurre una salida de dichos átomos, producto de la fácil coordinación de estos halógenos con el átomo de paladio presente.
3. Se logró la obtención de las respectivas indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-e** con rendimientos de reacción moderados (alrededor del 50%), por medio de una reacción de oxidación (aromatización) libre de disolventes y mediada por azufre elemental (S₈).
4. La transformación de las correspondientes indeno[2,1-*c*]quinolinas **6a-e** a sus respectivos *N*-óxidos fue exitosa gracias a la utilización del ácido *meta* cloroperoxibenzoico (*m*-CPBA) como agente oxidante. Dicha *N*-Oxidación ha permitido conseguir la activación de la posición C-6 del anillo indeno[2,1-*c*]quinolínico y la posterior adición de un grupo amino a dicha posición, permitiendo acceder de manera efectiva y con muy buenos rendimientos de reacción, la síntesis de las 6-amino-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **8a-e**.
5. El último paso sintético propuesto, el cual permitiría acceder a análogos estructurales del agente antitumoral TAS-103, no fue posible llevarlo a cabo y por ende no fueron obtenidos los respectivos derivados aminadas **9a-e**, se lograron

establecer condiciones de reacción que pueden permitir y a su vez mejorar el acceso a los análogos al agente antitumoral TAS-103 propuestos en este trabajo de investigación.

6. No todos los porcentajes de rendimiento de las diferentes metodologías sintéticas fueron excelentes (40-98%), se debe resaltar que la fácil manipulación de los reactivos utilizados y el fácil acceso a ellos dentro del laboratorio, convierte a esta propuesta sintética en una muy promisoría alternativa para el futuro acceso a diferentes análogos estructurales al potente agente antitumoral TAS-103.

7. La ruta de síntesis diseñada y desarrollada en el presente trabajo de investigación, para la preparación de análogos estructurales al agente antitumoral TAS-103, ha permitido en gran medida el acercamiento al principal objetivo planteado. De hecho, se han preparado veintisiete (27) nuevos productos, representados en las diferentes series de compuestos **4-8** obtenidas, y para los cuales se reportan por primera vez sus características fisicoquímicas y espectroscópicas.

7. RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar nuevas modificaciones a las metodologías originalmente propuestas que lo permitan, esto con la finalidad de disminuir los pasos sintéticos propuestos y aumentar el rendimiento global de la ruta metodológica.
2. Se recomienda el uso de una metodología mucho menos destructiva que permita llevar a cabo la reacción de aromatización oxidativa de las correspondientes 5,6,6a,11b-tetrahidro-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolinas **5a-e** y de este aumentar los respectivos rendimientos de la reacción, haciendo más óptima la ruta sintética mostrada en el presente trabajo.
3. Se recomienda intentar más reacciones que permitan llevar a cabo la *N*-alquilación del grupo amino libre (NH₂), para que de esta manera, sea posible obtener análogos estructurales mucho más cercanos al agente antitumoral TAS-103.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ewesuedo, R. B.; Iyer, L.; Das, S.; Koenig, A.; Mani, S.; Vogelzang, N. J.; Schilsky, R. L.; Brenckman, W.; Ratain, M. J. Phase I Clinical and Pharmacogenetic Study of Weekly TAS-103 in Patients With Advanced Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 2084 - 2090.
2. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/may/2014.
3. Wiesner, R.; Jomaa, H.; Schlitzer, M. New Antimalarial Drugs. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *43*, 5274 - 5293.
4. Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N. F. I.; Moulis, C. Two Tetrahydroquinoline Alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochem.* **1999**, *51*, 1167 - 1169.
5. Zanatta, F.; Gandolfi, R. B.; Lemos, M.; Ticona, J. C.; Gimenez, A.; Clasen, B. K.; Filho, V. C.; Andrade, S. F. Gastroprotective Activity of Alkaloid Extract and 2-phenylquinoline Obtained from the Bark of *Galipea longiflora Krause (Rutaceae)*. *Chem. Bio. Interactions*, **2009**, *180*, 312 - 317.
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*, 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*, 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*, 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*, 1473–1481.
10. Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N. F. I.; Moulis, C., Two Tetrahydroquinoline Alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 1167 - 1169.
11. Zanatta, F.; Gandolfi, R. B.; Lemos, M.; Ticona, J. C.; Gimenez, A.; Clasen, B. K.; Filho, V. C.; de Andrade, S. F., Gastroprotective Activity of Alkaloid Extract and 2-phenylquinoline Obtained from the Bark of *Galipea longiflora* Krause (*Rutaceae*). *Chem. Bio. Interactions*, **2009**, *180*, 312 - 317.
12. Fournet, A.; Barrios, A. A. V. M.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. Antiprotozoal Activity of Quinoline Alkaloids Isolated from *Galipea longiflora*, a Bolivian Plant Used as a Treatment for *Cutaneous Leishmaniasis*. *Phytother. Res.* **1994**, *8*, 174 - 178.
13. Fakhfakh, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J. F.; Franck, F.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted

Quinolines: Potential Treatment of Protozoal and Retroviral Co-infections. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5013 - 5023.

14. Kishore, N.; Mishra, B. B.; Tripathi, V.; Tiwari, V. K. Alkaloids as Potential anti-tubercular Agents. *Fitoterapia*, **2009**, *80*, 149 - 163.

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

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

17. Hutchinson, D. K. Oxazolidinone Antibacterial Agents: a Critical Review. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, *3*, 1021 - 1042.

18. Su, D.-S.; Lim, J. J.; Tinney, E.; Wan, B.-L.; Young, M. B.; Anderson, K. D. R. D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; Lu, M.; Lai, M.-T. T. S.; Moyer, G.; DiStefano, D. J.; Flynn, J. A.; Liang, Y.; Sanchez, R. P. S.; Yan, Y.; Perlow-Poehnelt, R.; Torrent, M.; Miller, M.; Vacca, J. Substituted Tetrahydroquinolines as Potent Allosteric Inhibitors of Reverse Transcriptase and its Key Mutants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5119 - 5123.

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

21. Michael, J. P. "Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids". *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 166–187.

22. Osorio, E. J.; Montoya, G. L.; Arango, G. J. "Productos naturales, alcaloides con actividad antiprotozoaria". *Vitae*. **2006**, *13*, 61–84.

23. 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*, 166–171.
24. 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*, 68–69.
25. 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*, 1957–1958.
26. Santangelo, F.; Casagrande, C.; Miragoli, G.; Vecchiatti, 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*, 877–882.
27. Bahar, M. H.; Shringarpure, J. D.; Kulkarni, G. H.; Sabata, B. K. "Structure and Synthesis of Atalaphylline and Related Alkaloids." *Phytochemistry*. **1982**, *21*, 2729–2731.
28. 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*, 5119–5123.
29. 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*, 1959–1962.

30. Musiol, R.; Serda, M.; Hensel-Bielowka, S.; Polanski, J. “Quinoline-Based Antifungals”. *Curr. Med. Chem.* **2010**, *17*, 1960–1973.

31. 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*, 3704–3713.

32. Odds, F. C.; Brown, A. J. P.; Gow, N. A. R. “Antifungal Agents: Mechanisms of Action.” *Trends Microbiol.* **2003**, *11*, 272–279.

33. Sucher, A. J.; Chahine, E. B.; Balcer, H. E. “Echinocandins: The Newest Class of Antifungals”. *Ann. Pharmacother.* **2009**, *43*, 1647–1657.

34. 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*, 1531–1550.

35. 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*, 691–698.

36. 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*, 1921–1926.

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

38. 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.

39. Liou, J.-P.; Wu, Z.-Y.; Kuo, C.-C.; Chang, C.-Y.; Lu, P.-Y.; Chen, C.-M. H. H.-P.; Chang, J.-Y. Discovery of 4-Amino and 4-Hydroxy-1-aryloindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4351 - 4355.

40. Chamberlain, S. D., ; Redman, A. M.; Wilson, J. W.; Deanda, F.; Shotwell, J. B. G. R.; Lei, H.; Yang, B.; Stevens, K. L.; Hassell, A. M.; Shewchuk, L. M. L. M. A.; Smith, J. L.; Sabbatini, P.; Atkins, C. G. A.; Rowand, J. L.; Kumar, R.; Mook, R. A. Jr.; Moorthy, G.; Patnaik, S. Optimization of 4,6-bis-anilino-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine IGF-1R Tyrosine Kinase Inhibitors Towards JNK Selectivity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 360 - 364.

41. Ekici, O. D.; Li, Z. Z.; Campbell, A. J.; James, K. E.; Asgian, J. L.; Mikolajczyk, J. S. G. S.; Ganesan, R.; Jelakovic, S.; Grütter, M. G.; Powers, J. C. Design, Synthesis, and Evaluation of Aza-Peptide Michael Acceptors as Selective and Potent Inhibitors of Caspases-2, -3, -6, -7, -8, -9, and -10. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5728 - 5749.

42. Werbovetz, K. A.; Bhattacharjee, A. K.; Brendle, J. J.; Scovill, J. P. Analysis of Stereoelectronic Properties of Camptothecin Analogues in Relation to Biological Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1741 - 1747.

43. Fox, B. M.; Xiao, X.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Staker, B. L.; Stewart, L.; Cushman, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Cytotoxic 11-Alkenylindenoisoquinoline Topoisomerase I Inhibitors and Indenoisoquinoline-Camptothecin Hybrids. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3275 - 3282.
44. 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*, 4077–4084.
45. 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*, 992–1002.
46. Champoux, J. J. "DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism." *Ann. Rev. Biochem.* **2001**, *70*, 369–413.
47. Rothenberg, M. L. "Topoisomerase I Inhibitors: Review and Update". *Ann. Oncol.* **1997**, *8*, 837–855.
48. Maxwell, A. "DNA Gyrase as a Drug Target". *Trends Microbiol.* **1997**, *5*, 102–109.
49. 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*, 6157–6160.
50. Ross, W.; Rowe, T.; Glisson, B.; Yalowich, J.; Liu, L. "Role of Topoisomerase II in Mediating Epipodophyllotoxin-Induced DNA Cleavage". *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5857–5860.

51. Dwarakanath, B. S.; Khaitan, D.; Mathur, R. "Inhibitors of Topoisomerases as Anticancer Drugs: Problems and Prospects". *Indian J. Exp. Biol.* **2004**, *42*, 649–659.
52. Chen, A.; Liu, L. F. "DNA Topoisomerases: Essential Enzymes and Lethal Targets." *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **1994**, *43*, 191–218.
53. Andoh, T.; Ishida, R. "Catalytic Inhibitors of DNA Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* **1998**, *140*, 155–171.
54. 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**, *26*, 14873–14878.
55. Hande, K. R. "Clinical Applications of Anticancer Drugs Targeted to Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* **1998**, *1400*, 173–184.
56. 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*, 15580–15586.
57. 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*, 394–401.
58. Anzini, M.; C, Palli. A.; Vomero, S. "Synthesis of 6-(4-Methyl-1-Piperaziny)-7H-Indeno -Quinoline Derivatives as Potential 5-HT Receptor Ligands." *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 1809–1812.

59. 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 activity." *Boll. Chim. Farm.* **1998**, *137*, 244–248.
60. Yang, Q.; Xu, T.; Yu, Z. Iron mediated Carboarylation/Ciclization of Propargylanilines with Acetal. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6310-6313.
61. Chen, M.; Sun, N.; Liu, Y. Enviromentally Boning Synthesis of indene(1,2-*b*)quinolines via an Intramoecular Povarov Reaction. *Org Lett.* **2013**, *15*, 5574-5577.
62. Zhu, X. (4+2)-Annulation of vinyl azides with N-unsaturated Aldimines. *Chem Asian J.* **2014**, *9*, 2458-2462.
63. Lee, C. Synthesis of 4b,5,10a,11-tetrahydroindeno(1,2-*b*)-quinolin-10-ones from Baylis-Hillman adducts. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7409-7413.
64. Sykes, P. A. "A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry." *Wiley & Sons*; New York, **1985**;340–357.
65. Diels, O.; Alder, K. "Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe." *Justus Liebig's Ann. der Chem.* **1928**, *460*, 98–122.
66. Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "The Conservation of Orbital Symmetry." *Angew. Chem.* **1969**, *8*, 781–853.
67. Fukui, K. "The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture)." *Angew. Chem.* **1982**, *21*, 801–809.
68. Fringuelli, F.; Taticchi, A. "The Diels-Alder Reaction: Selected Practical Methods"; John Wiley & Sons, **2002**.

69. Boger, D. L.; Weinreb, S. M. *"Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis"*; Academic Press, **1987**.
70. Boger, D. L. "Diels-Alder Reactions of Azadienes: Scope and Applications." *Bull. des Sociétés Chim. Belges*. **2010**, 99, 599–615.
71. Povarov, L. S. "A β -Unsaturated Ethers and Their Analogues in Reactions of Diene Synthesis." *Russ. Chem. Rev.* **1967**, 36, 656–670.
72. Stevenson, P. J. "Unprecedented Regio and Stereocontrol in Povarov Reaction of Benzylidene-(3-Nitrophenyl)amine." *Arkivoc*. **2003**, 20, 139.
73. 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, 137–159.
74. Kouznetsov, V. V. Recent Synthetic Developments in a Powerful Imino Diels–Alder Reaction (Povarov Reaction): Application to the Synthesis of N-Polyheterocycles and Related Alkaloids. *Tetrahedron*. **2009**, 65, 2721–2750.
75. Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. "Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines". *Chem. Rev.* **2011**, 11, 7157–7259.
76. Sridharan, V.; Menéndez, J. C. "Cerium(IV) Ammonium Nitrate as a Catalyst in Organic Synthesis". *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3805–3849.
77. 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, 5678–5686.

- 78.** 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*, 5855–5857.
- 79.** 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 7H-indeno[2,1- c]quinolines." *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 1831–1835.
- 80.** 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.* **1989**, *1*, 2245–2250.
- 81.** 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*.
- 82.** 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*, 625–626.
- 83.** 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*, 1821–1824.
- 84.** Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. Recent Developments in Imino Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 6099–6138.
- 85.** 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*, 39–46.

86. Lucchini, V.; Prato, M.; Quintily, U.; Scorrano, G. The Reaction of vinils with Conjugated Dienes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 48–50.

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

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

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

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

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

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

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

- 94.** Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S.; Gettongsong, T. Synthesis of 2,4-unsubstituted Quinoline-3-Carboxylic Acid Ethyl Esters from Arylmethyl Azides via a Domino Process. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1463 - 1467.
- 95.** Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett.* **2010**, *6*, 970 - 972.
- 96.** Pinilla, J. A.; Henao, J. A.; Macías, M. A.; Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. Synthesis and X-ray powder diffraction data of *N*-benzyl-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Powder Diffr.* **2012**, *27*, 269 - 272.
- 97.** Vargas, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, 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*, 1531 - 1550.
- 98.** Shen, X., Zhao, R.; Peng, F.; Shao, Z. Enantioselective and Divergent Total Synthesis of (+)-10-Oxacylidrocarpidine, (+)-Cylindrocarpidine, (-)-*N*-Acetylcylindrocarpinol, and (+)-Aspiridospermine. *J Org Chem.* **2014**, *79*, 2473-2480.
- 99.** Hirata, G.; Yamanada, N.; Sanada, S.; Onodera, G.; Kimura, M. Palladium-Catalyzed (4+2) Cycloaddition of Aldimines and 1,4-Dipolar Equivalents via Amphiphilic Allylation. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 600-603.

- 100.** Diaba, F.; Oujl, C.; Martinez, A.; Fernandez, I.; Bonloch, J. Synthesis of the Tetracyclic ABCD Ring Systems of Madangamines D-F. *Org Lett.* **2015**, *17*, 568-571.
- 101.** García et al. Multicomponent reaction access to complex quinolines via oxidation of the Pavarov adducts. *Bellstein Org. lett.* **2015**, *7*, 980-987.
- 102.** Tejeira, A.; Pérez, Y.; Reguera, R.; Balaña, R. Antileishmanial effect of new indeno-1,5-naphthyridines, selective inhibitors of *Leishmania infantum* Type Ib-DNA topoisomerase. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 740-749.
- 103.** Vargas, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, 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*, 1531 - 1550. 45.
- 104.** Pozharskii, A. F.; Kuzmenko, V. V.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N. The Chichibabin Reaction in the Aminopyridine, Azaindole and Azaindoline Series. *Khimiya Geterotsiklischeskikh Soedinenii.* 1973, *9*, 1232 - 1239. 46.
- 105 Pozharskii, A. F.; Simonov, A.M.; Doronkin, V. N., Advances in the Study of the Chichibabin Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 1042 – 1060.
- 105.** Pozharskii, A. F.; Simonov, A.M.; Doronkin, V. N., Advances in the Study of the Chichibabin Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 1042 - 1060. 47
- 106.** Jain, S. L.; Sain, B. Ruthenium Catalyzed Oxidation of Tertiary Nitrogen Compounds with Molecular Oxygen: an Easy Access to N-Oxides Under Mild Conditions. *Chem. Comm.* **2002**, *48*, 1040 - 1041.

- 107.** Ferrer, M.; Sánchez B. F.; Messeguer, A. On the Preparation of Amine N-Oxides by Using Dioxiranes. *Tetrahedron*. **1997**, *53*, 15877 - 15888.
- 108.** Couturier, M.; Le, T. Safe and Large-Scale Synthesis of 2-Aminoquinoline-6-Carboxylic Acid Benzyl Ester. *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 534 - 538.
- 109.** Matsumoto, K., Miki, K., Inagaki, T., Nehira, T., Pescitelli, G., Hirao, Y., Kurata, H., Kawase, T. and Kubo, T. "Marking" the nitrogen atoms of phenyl-(2-pyridyl)-(3-pyridyl)(4-pyridyl)-methane. Synthesis and absolute configuration of the corresponding tris(pyridine N-oxide). *Chirality*, **2011**, *23*, 543-548.
- 110.** Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E.; Davies, I. W. A General and Efficient 2-Amination of Pyridines and Quinolines. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554 – 4557.
- 111.** Mullett, W.M.; Diriea, M.F.; Laia, E.P.C.; Guob, H.; Heb, X. A 2-aminopyridine molecularly imprinted polymer surrogate micro-column for selective solid phase extraction and determination of 4-aminopyridine. *Anal. Chim. Acta*, 2000, *414*, 123-131.

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 activity." *Boll. Chim. Farm.* **1998**, *137*, 244–248.

Andoh, T.; Ishida, R. "Catalytic Inhibitors of DNA Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* **1998**, *140*, 155–171.

Anzini, M.; C, Palli. 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*, 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*.

Bahar, M. H.; Shringarpure, J. D.; Kulkarni, G. H.; Sabata, B. K. "Structure and Synthesis of Atalaphylline and Related Alkaloids." *Phytochemistry.* **1982**, *21*, 2729–2731.

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*, 4585–4605.

Boger, D. L. "Diels-Alder Reactions of Azadienes: Scope and Applications." *Bull. des Sociétés Chim. Belges.* **2010**, *99*, 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*, 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.* **1989**, *1*, 2245–2250.

Buonora, P.; Olsen, J.-C.; Oh, T. Recent Developments in Imino Diels–Alder Reactions. *Tetrahedron.* **2001**, *57*, 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*, 1473–1481.

Chamberlain, S. D., ; Redman, A. M.; Wilson, J. W.; Deanda, F.; Shotwell, J. B. G. R.; Lei, H.; Yang, B.; Stevens, K. L.; Hassell, A. M.; Shewchuk, L. M. L. M. A.; Smith, J. L.; Sabbatini, P.; Atkins, C. G. A.; Rowand, J. L.; Kumar, R.; Mook, R. A. Jr.; Moorthy, G.; Patnaik, S. Optimization of 4,6-bis-anilino-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidine IGF-1R Tyrosine Kinase Inhibitors Towards JNK Selectivity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 360 - 364.

Champoux, J. J. “DNA Topoisomerases: Structure, Function, and Mechanism.” *Ann. Rev. Biochem.* **2001**, *70*, 369–413.

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

Chen, M.; Sun, N.; Liu, Y. Environmentally Benign Synthesis of indene(1,2-*b*)quinolines via an Intramolecular Povarov Reaction. *Org Lett.* **2013**, *15*, 5574-5577.

Chen, R.; Qian, C. One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by Dy(OTf)₃ in aqueous solution. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 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*, 5678–5686.

Couturier, M.; Le, T. Safe and Large-Scale Synthesis of 2-Aminoquinoline-6-Carboxylic Acid Benzyl Ester. *Org. Proc. Res. Dev.* **2006**, *10*, 534 - 538.

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

Diaba, F.; Oujl, C.; Martinez, A.; Fernandez, I.; Bonloch, J. Synthesis of the Tetracyclic ABCD Ring Systems of Madangamines D-F. *Org Lett.* **2015**, *17*, 568-571.

Diels, O.; Alder, K. "Synthesen in Der Hydroaromatischen Reihe." *Justus Liebig's Ann. der Chem.* **1928**, *460*, 98–122.

Dwarakanath, B. S.; Khaitan, D.; Mathur, R. "Inhibitors of Topoisomerases as Anticancer Drugs: Problems and Prospects". *Indian J. Exp. Biol.* **2004**, *42*, 649–659.

Ekici, O. D.; Li, Z. Z.; Campbell, A. J.; James, K. E.; Asgian, J. L.; Mikolajczyk, J. S. G. S.; Ganesan, R.; Jelakovic, S.; Grütter, M. G.; Powers, J. C. Design, Synthesis,

and Evaluation of Aza-Peptide Michael Acceptors as Selective and Potent Inhibitors of Caspases-2, -3, -6, -7, -8, -9, and -10. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5728 - 5749.

Ewesuedo, R. B.; Iyer, L.; Das, S.; Koenig, A.; Mani, S.; Vogelzang, N. J.; Schilsky, R. L.; Brenckman, W.; Ratain, M. J. Phase I Clinical and Pharmacogenetic Study of Weekly TAS-103 in Patients With Advanced Cancer. *J. Clin. Oncol.* **2001**, *19*, 2084 - 2090.

Fakhfakh, M. A.; Fournet, A.; Prina, E.; Mouscadet, J. F.; Franck, F.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. Synthesis and Biological Evaluation of Substituted Quinolines: Potential Treatment of Protozoal and Retroviral Co-infections. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5013 - 5023.

Ferrer, M.; Sánchez B. F.; Messeguer, A. On the Preparation of Amine N-Oxides by Using Dioxiranes. *Tetrahedron.* **1997**, *53*, 15877 - 15888.

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*, 15580–15586.

Fournet, A.; Barrios, A. A. V. M.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J. Antiprotozoal Activity of Quinoline Alkaloids Isolated from *Galipea longiflora*, a Bolivian Plant Used as a Treatment for *Cutaneous Leishmaniasis*. *Phytother. Res.* **1994**, *8*, 174 - 178.

Fox, B. M.; Xiao, X.; Antony, S.; Kohlhagen, G.; Pommier, Y.; Staker, B. L.; Stewart, L.; Cushman, M. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Cytotoxic 11-Alkenylindenoisoquinoline Topoisomerase I Inhibitors and Indenoisoquinoline-Camptothecin Hybrids. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3275 - 3282.

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*, 1923–1929.

Fukui, K. "The Role of Frontier Orbitals in Chemical Reactions (Nobel Lecture)." *Angew. Chem.* **1982**, *21*, 801–809.

García et al. Multicomponent reaction access to complex quinolines via oxidation of the Povarov adducts. *Bellstein Org. Lett.* **2015**, *7*, 980-987.

GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 15/may/2014.

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*, 137–159.

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

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

Hande, K. R. "Clinical Applications of Anticancer Drugs Targeted to Topoisomerase II." *Biochim. Biophys. Acta - Gene Struct. Expr.* **1998**, 1400, 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, 1921–1926.

Hirata, G.; Yamanada, N.; Sanada, S.; Onodera, G.; Kimura, M. Palladium-Catalyzed (4+2) Cycloaddition of Aldimines and 1,4-Dipolar Equivalents via Amphiphilic Allylation. *Org. Lett.* **2015**, 17, 600-603.

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**, 26, 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, 1957–1958.

Hutchinson, D. K. Oxazolidinone Antibacterial Agents: a Critical Review. *Curr. Top. Med. Chem.* **2003**, 3, 1021 - 1042.

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, 68–69.

Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N. F. I.; Moulis, C. Two Tetrahydroquinoline Alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochem.* **1999**, 51, 1167 - 1169.

Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N. F. I.; Moulis, C., Two Tetrahydroquinoline Alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*, **1999**, *51*, 1167 - 1169.

Jain, S. L.; Sain, B. Ruthenium Catalyzed Oxidation of Tertiary Nitrogen Compounds with Molecular Oxygen: an Easy Access to N-Oxides Under Mild Conditions. *Chem. Comm.* **2002**, *48*, 1040 - 1041.

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*, 1959–1962.

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

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

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

Kishore, N.; Mishra, B. B.; Tripathi, V.; Tiwari, V. K. Alkaloids as Potential anti-tubercular Agents. *Fitoterapia*, **2009**, *80*, 149 - 163.

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*, 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*, 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*, 5855–5857.

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

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*, 166–171.

Lee, C. Synthesis of 4b,5,10a,11-tetrahydroindeno(1,2-*b*)-quinolin-10-ones from Baylis-Hillman adducts. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7409-7413.

Liou, J.-P.; Wu, Z.-Y.; Kuo, C.-C.; Chang, C.-Y.; Lu, P.-Y.; Chen, C.-M. H. H.-P.; Chang, J.-Y. Discovery of 4-Amino and 4-Hydroxy-1-aryloindoles as Potent Tubulin Polymerization Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4351 - 4355.

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*, 1821–1824.

Lucchini, V.; Prato, M.; Quintily, U.; Scorrano, G. The Reaction of vinils with Conjugated Dienes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 48–50.

Matsumoto, K., Miki, K., Inagaki, T., Nehira, T., Pescitelli, G., Hirao, Y., Kurata, H., Kawase, T. and Kubo, T. "Marking" the nitrogen atoms of phenyl-(2-pyridyl)-(3-pyridyl)(4-pyridyl)-methane. Synthesis and absolute configuration of the corresponding tris(pyridine N-oxide). *Chirality*, **2011**, 23, 543-548.

Maxwell, A. "DNA Gyrase as a Drug Target". *Trends Microbiol.* **1997**, 5, 102–109.

Michael, J. P. "Quinoline, Quinazoline and Acridone Alkaloids". *Nat. Prod. Rep.* **2008**, 25, 166–187.

Mullett, W.M.; Diriea, M.F.; Laia, E.P.C.; Guob, H.; Heb, X. A 2-aminopyridine molecularly imprinted polymer surrogate micro-column for selective solid phase extraction and determination of 4-aminopyridine. *Anal. Chim. Acta*, 2000, 414, 123-131.

Musiol, R.; Serda, M.; Hensel-Bielowka, S.; Polanski, J. "Quinoline-Based Antifungals". *Curr. Med. Chem.* **2010**, 17, 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, 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, 225–230.

Odds, F. C.; Brown, A. J. P.; Gow, N. A. R. "Antifungal Agents: Mechanisms of Action." *Trends Microbiol.* **2003**, 11, 272–279.

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

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*, 6157–6160.

Osorio, E. J.; Montoya, G. L.; Arango, G. J. "Productos naturales, alcaloides con actividad antiprotozoaria". *Vitae.* **2006**, *13*, 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*, 39–46.

Pinilla, J. A.; Henao, J. A.; Macías, M. A.; Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. Synthesis and X-ray powder diffraction data of *N*-benzyl-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. *Powder Diffr.* **2012**, *27*, 269 - 272.

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

Povarov, L. S. "A β -Unsaturated Ethers and Their Analogues in Reactions of Diene Synthesis." *Russ. Chem. Rev.* **1967**, *36*, 656–670.

Pozharskii, A. F.; Kuzmenko, V. V.; Azimov, V. A.; Yakhontov, L. N. The Chichibabin Reaction in the Aminopyridine, Azaindole and Azaindoline Series. *Khimiya Geterotsiklischeskikh Soedinenii.* **1973**, *9*, 1232 - 1239. 46.

Pozharskii, A. F.; Simonov, A.M.; Doronkin, V. N., Advances in the Study of the Chichibabin Reaction. *Russ. Chem. Rev.* **1978**, *47*, 1042 - 1060. 47

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*, 625–626.

Romero Bohórquez, A. R.; Kouznetsov, V. V. An Efficient and Short Synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from *N*-Benzylanilines and Propenylbenzenes through Cationic Imino Diels-Alder Reactions. *Synlett.* **2010**, *6*, 970 - 972.

Ross, W.; Rowe, T.; Glisson, B.; Yalowich, J.; Liu, L. "Role of Topoisomerase II in Mediating Epipodophyllotoxin-Induced DNA Cleavage". *Cancer Res.* **1984**, *44*, 5857–5860.

Rothenberg, M. L. "Topoisomerase I Inhibitors: Review and Update". *Ann. Oncol.* **1997**, *8*, 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*, 877–882.

Shen, X., Zhao, R.; Peng, F.; Shao, Z. Enantioselective and Divergent Total Synthesis of (+)-10-Oxacylidrocarpidine, (+)-Cylindrocarpidine, (-)-*N*-Acetylcylindrocarpinol, and (+)-Aspiridospermine. *J Org Chem.* **2014**, *79*, 2473-2480.

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

Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. "Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines". *Chem. Rev.* **2011**, *11*, 7157–7259.

Stevenson, P. J. "Unprecedented Regio and Stereocontrol in Povarov Reaction of Benzylidene-(3-Nitrophenyl)amine." *Arkivoc.* **2003**, *20*, 139.

Su, D.-S.; Lim, J. J.; Tinney, E.; Wan, B.-L.; Young, M. B.; Anderson, K. D. R. D.; Munshi, V.; Bahnck, C.; Felock, P. J.; Lu, M.; Lai, M.-T. T. S.; Moyer, G.; Di Stefano, D. J.; Flynn, J. A.; Liang, Y.; Sanchez, R. P. S.; Yan, Y.; Perlow-Poehnelt, R.; Torrent, M.; Miller, M.; Vacca, J. Substituted Tetrahydroquinolines as Potent Allosteric Inhibitors of Reverse Transcriptase and its Key Mutants. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 5119 - 5123.

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*, 5119–5123.

Sucher, A. J.; Chahine, E. B.; Balcer, H. E. "Echinocandins: The Newest Class of Antifungals". *Ann. Pharmacother.* **2009**, *43*, 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*, 394–401.

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

Tejeira, A.; Pérez, Y.; Reguera, R.; Balaña, R. Antileishmanial effect of new indeno-1,5-naphthyridines, selective inhibitors of *Leishmania infantum* Type Ib-DNA topoisomerase. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *124*, 740-749.

Tummatorn, J.; Thongsornkleeb, C.; Ruchirawat, S.; Gettongsong, T. Synthesis of 2,4-unsubstituted Quinoline-3-Carboxylic Acid Ethyl Esters from Arylmethyl Azides via a Domino Process. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1463 - 1467.

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*, 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*, 992–1002.

Vargas, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, 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*, 1531 - 1550.

Vargas, L. Y.; Castelli, M. V.; Kouznetsov, V. V.; Urbina, 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*, 1531 - 1550. 45.

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*, 1531–1550.

Werbovetz, K. A.; Bhattacharjee, A. K.; Brendle, J. J.; Scovill, J. P. Analysis of Stereoelectronic Properties of Camptothecin Analogues in Relation to Biological Activity. *Bioorg. Med. Chem.* **2000**, *8*, 1741 - 1747.

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

Woodward, R. B.; Hoffmann, R. "The Conservation of Orbital Symmetry." *Angew. Chem.* **1969**, *8*, 781–853.

Yang, Q.; Xu, T.; Yu, Z. Iron mediated Carboarylation/Ciclization of Propargylanilines with Acetal. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6310-6313.

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

Yin, J.; Xiang, B.; Huffman, M. A.; Raab, C. E.; Davies, I. W. A General and Efficient 2-Amination of Pyridines and Quinolines. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4554 – 4557.

Zanatta, F.; Gandolfi, R. B.; Lemos, M.; Ticona, J. C.; Gimenez, A.; Clasen, B. K.; Filho, V. C.; Andrade, S. F. Gastroprotective Activity of Alkaloid Extract and 2-phenylquinoline Obtained from the Bark of *Galipea longiflora Krause (Rutaceae)*. *Chem. Bio. Interactions*, **2009**, *180*, 312 - 317.

Zanatta, F.; Gandolfi, R. B.; Lemos, M.; Ticona, J. C.; Gimenez, A.; Clasen, B. K.; Filho, V. C.; de Andrade, S. F., Gastroprotective Activity of Alkaloid Extract and 2-phenylquinoline Obtained from the Bark of *Galipea longiflora Krause (Rutaceae)*. *Chem. Bio. Interactions*, **2009**, *180*, 312 - 317.

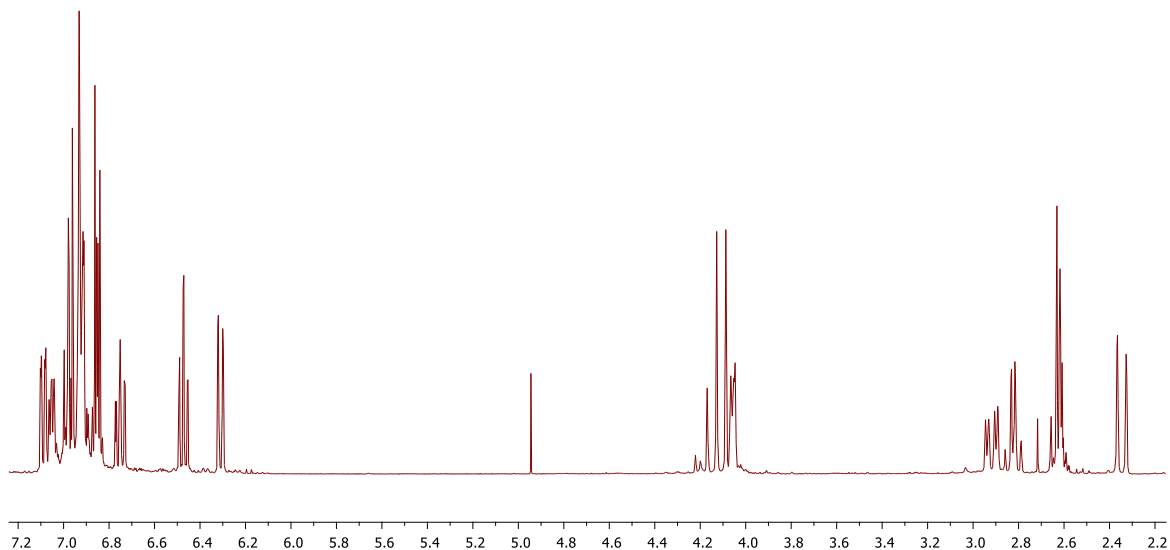
Zhu, X. (4+2)-Annulation of vinyl azides with N-unsaturated Aldimines. *Chem Asian J.* **2014**, 9, 2458-2462.

ANEXOS

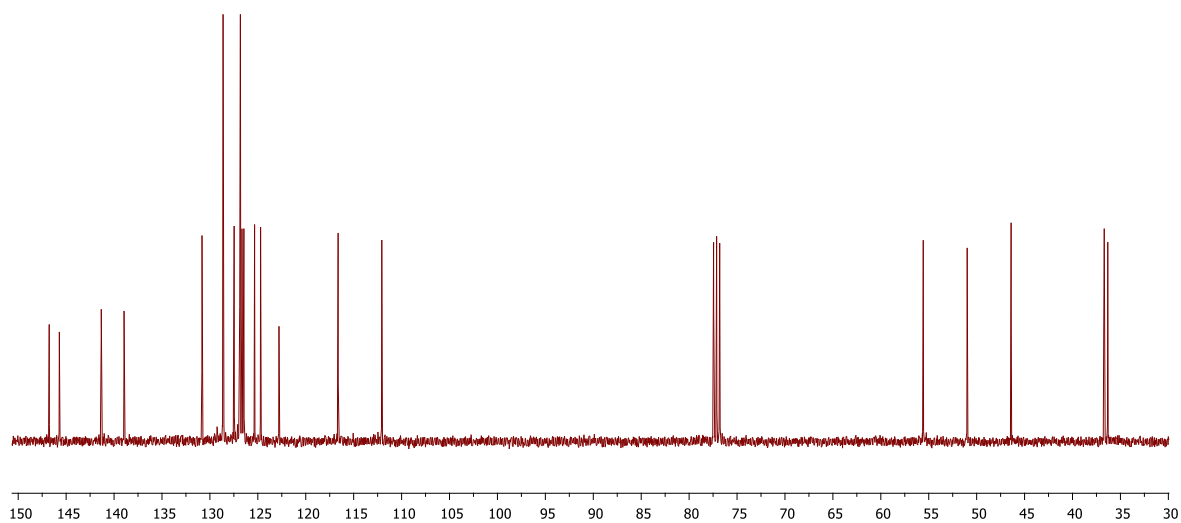
(ESPECTROS IR, MS-ESI-IT, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H,¹H-COSY, ¹H,¹³C HSQC)

Anexo 1. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ^1H , RMN ^{13}C , ^1H - ^1H COSY, ^1H , ^{13}C -HSQC DE LAS N-BENCIL-5,6,6a,11b-TETRAHIDRO-7H-INDENO[2,1-c]-QUINOLINAS 4a-g.

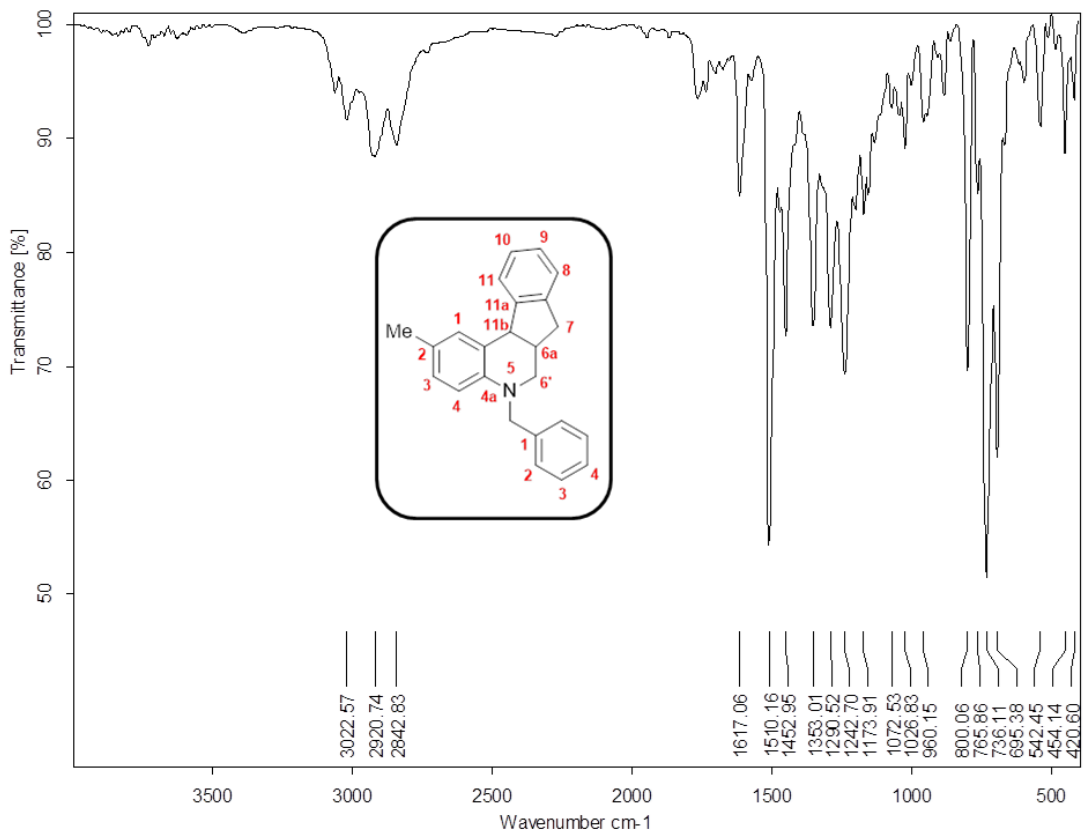
Espectro ^1H -RMN de la N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4a.



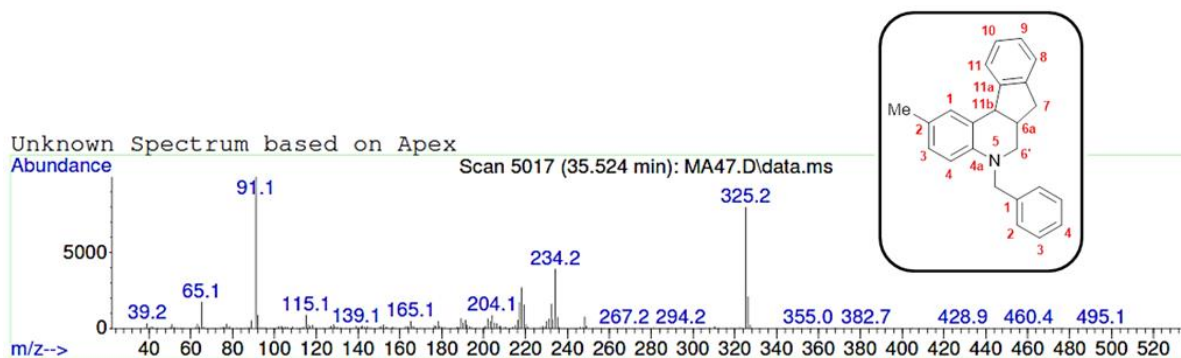
Espectro ^{13}C -RMN de la N-bencil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4a



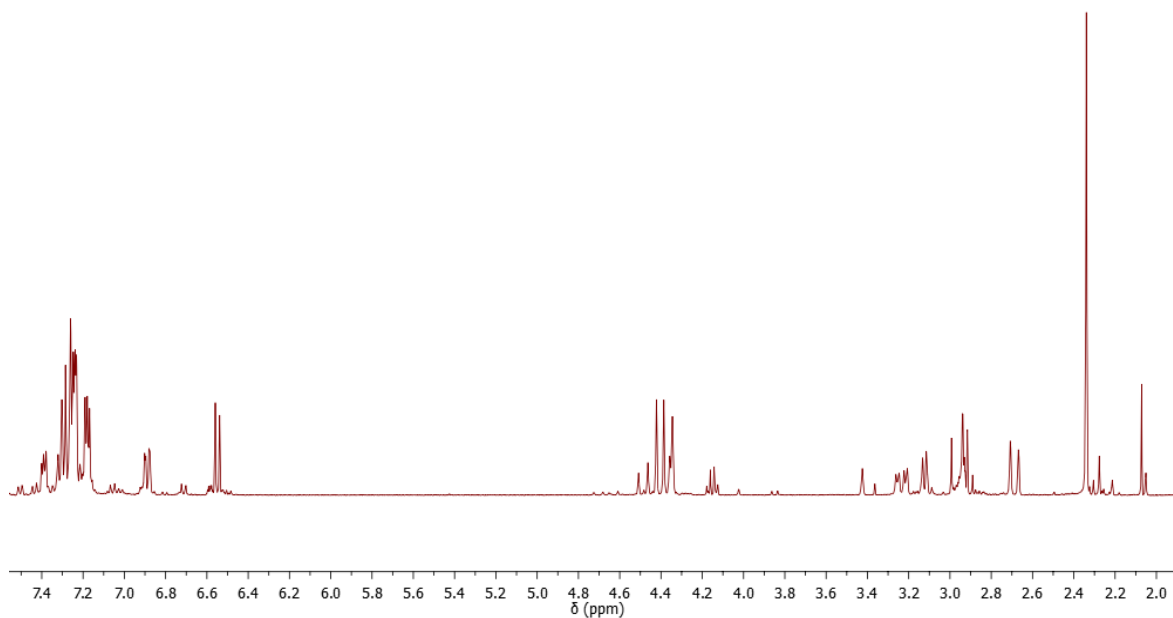
Espectro infrarrojo de la N-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4b.



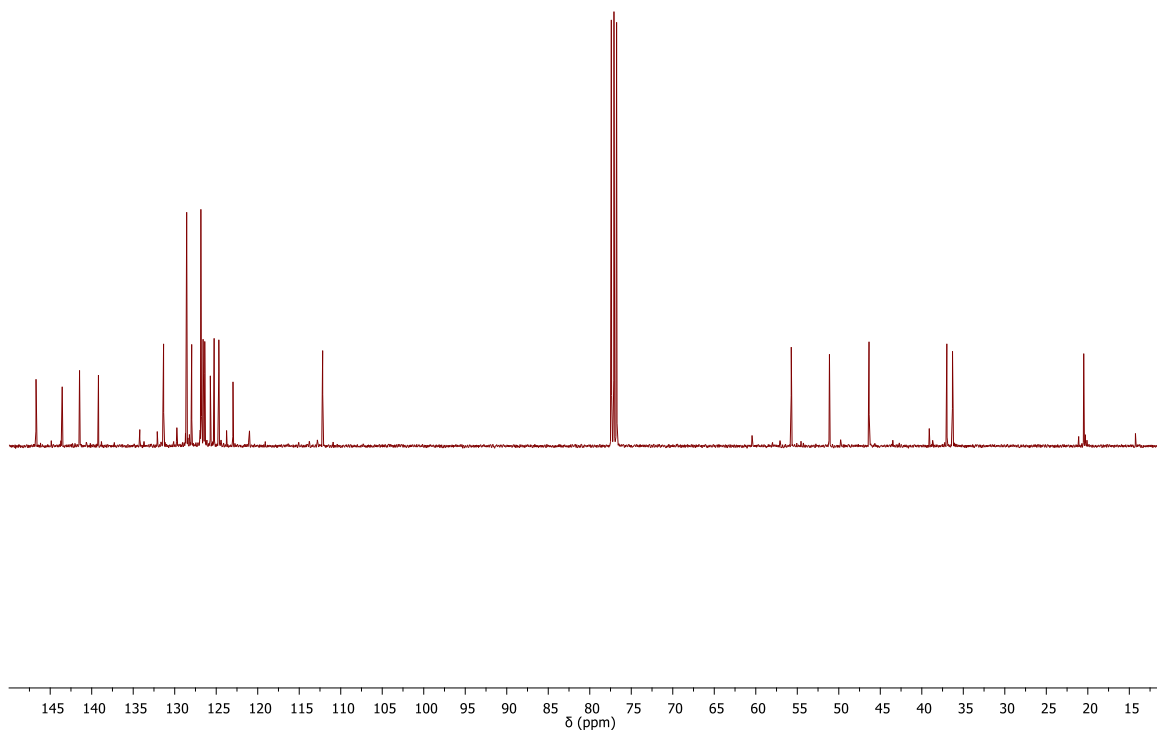
Espectro CG-MS de la N-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4b.



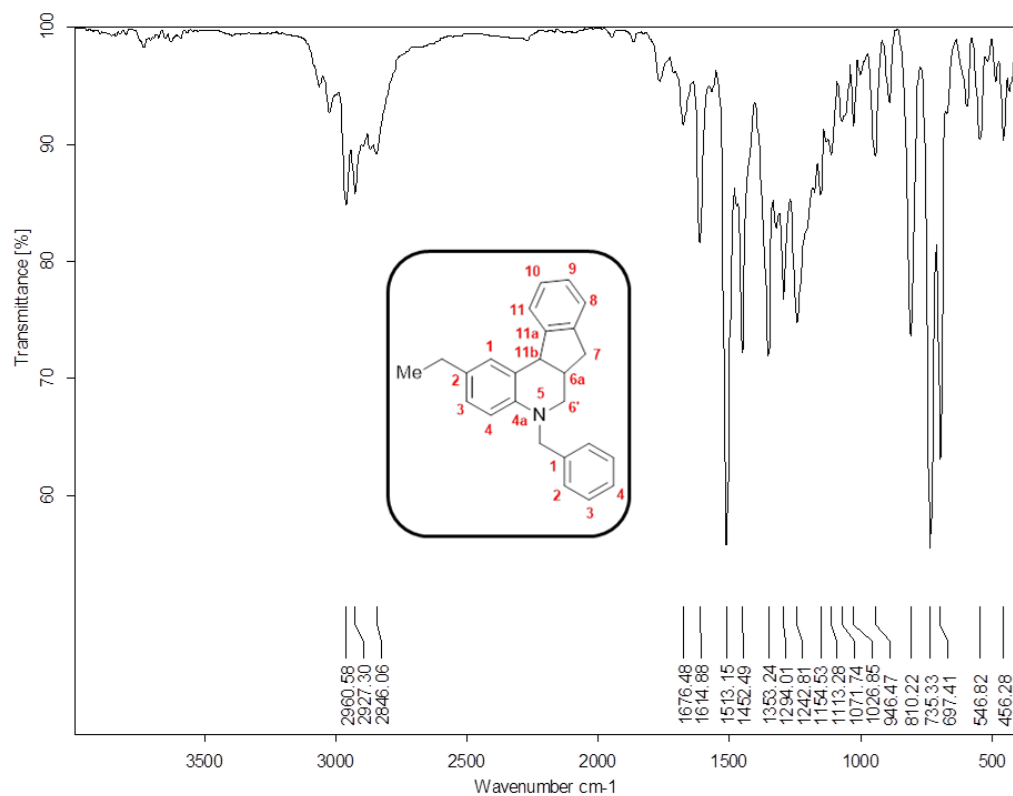
Espectro de ^1H -RMN de la *N*-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina4b.



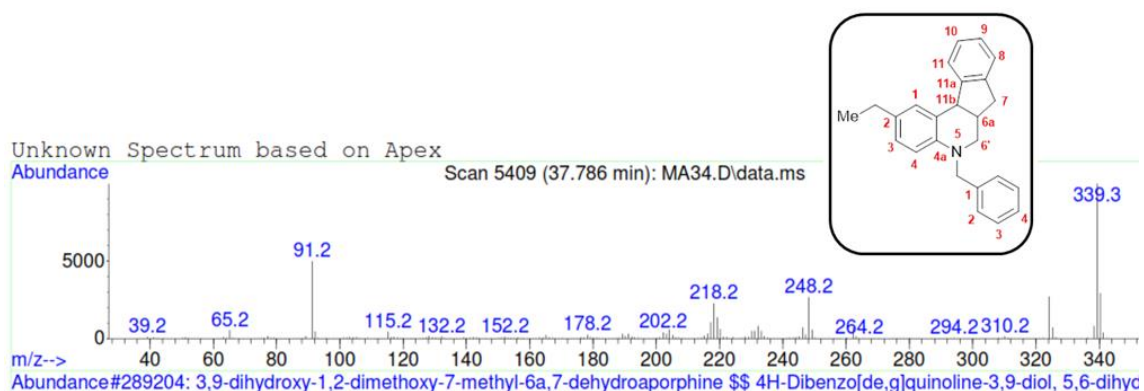
Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-bencil-2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4b.



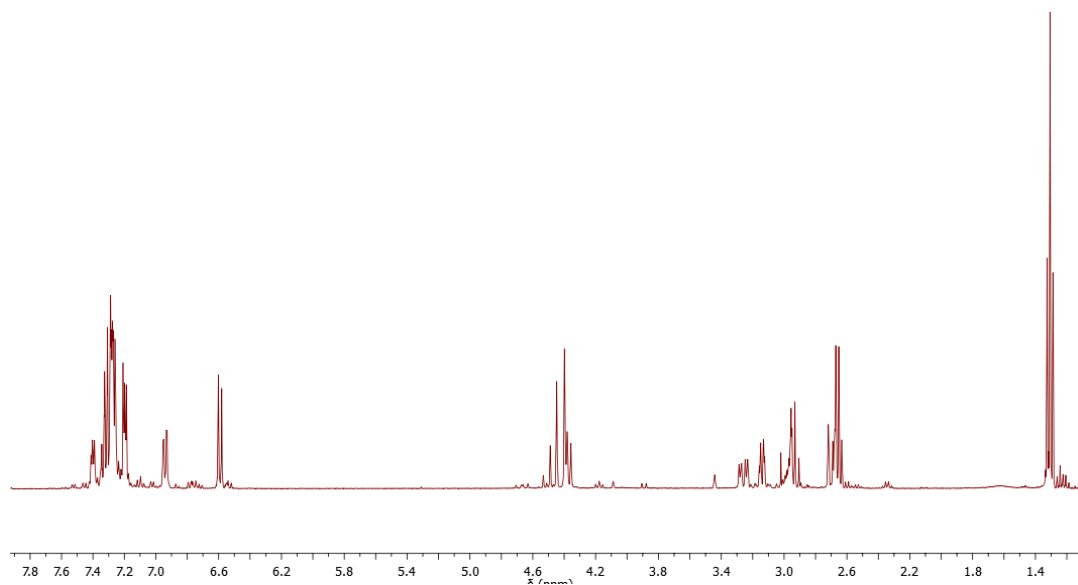
Espectro infrarrojo de la N-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4b.



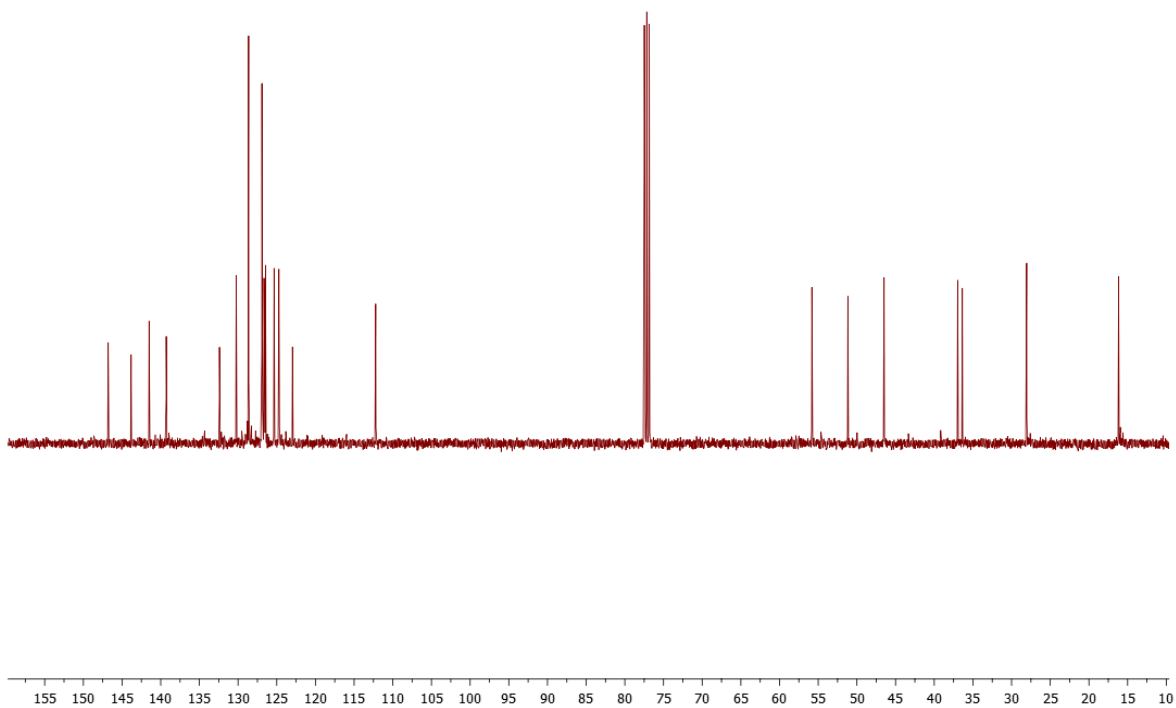
Espectro CG-MS de la N-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4c.



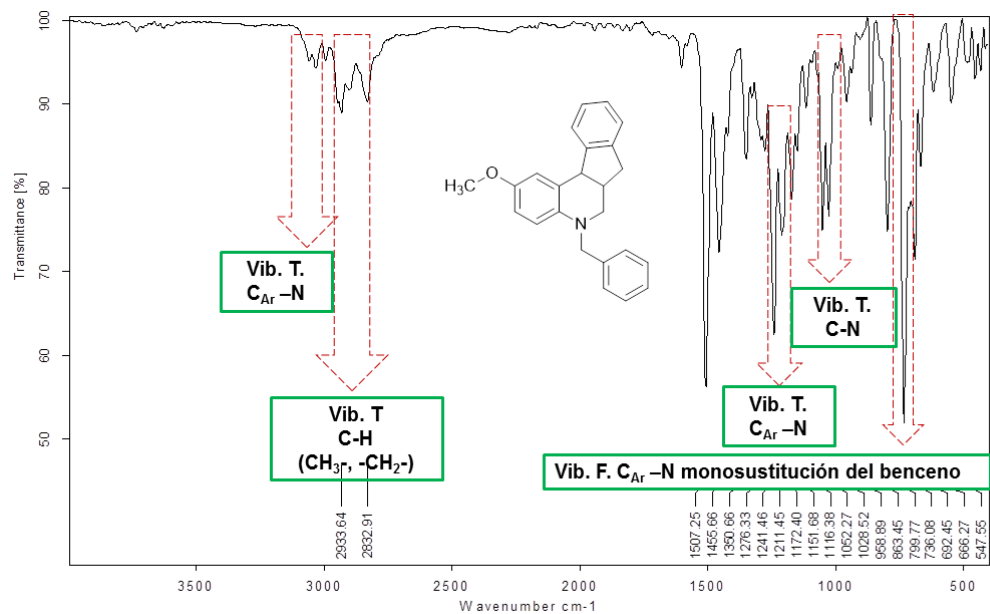
Espectro de ^1H -RMN de la N-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4c.



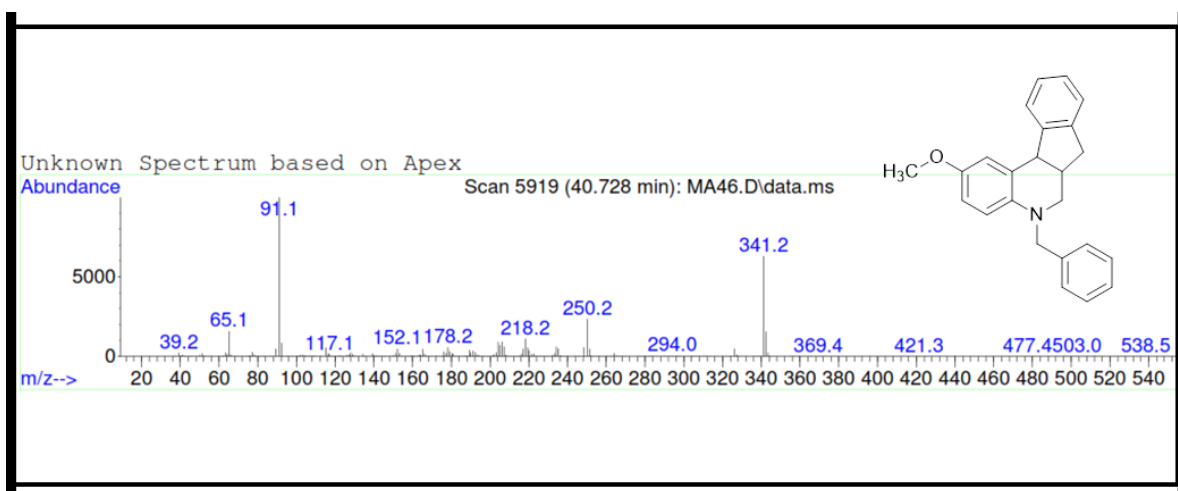
Espectro de ^{13}C -RMN de la N-bencil-2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4c.



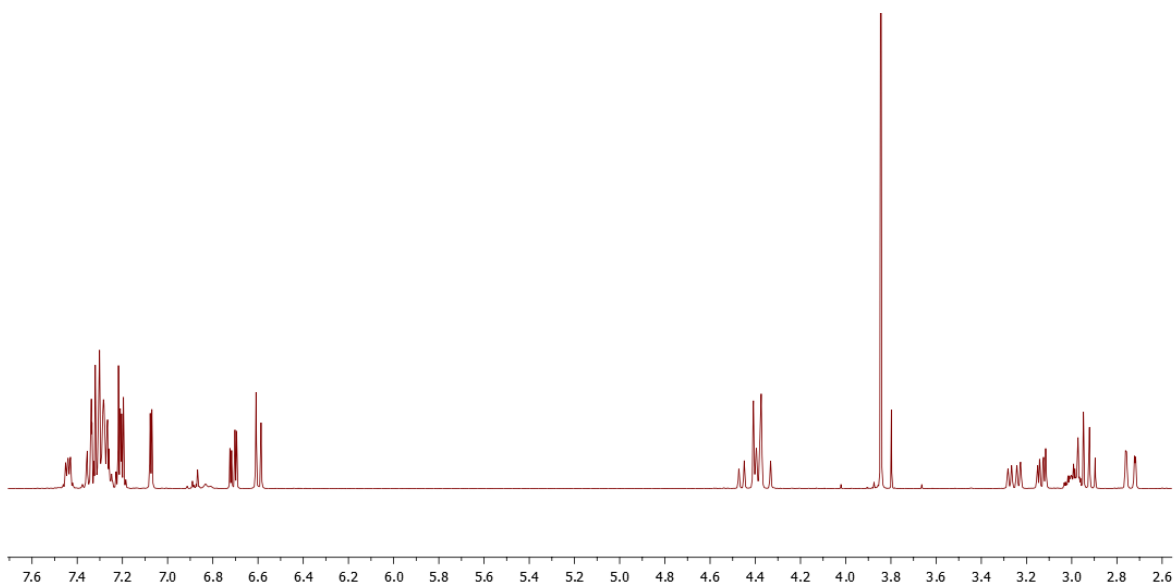
Espectro infrarrojo de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4d.



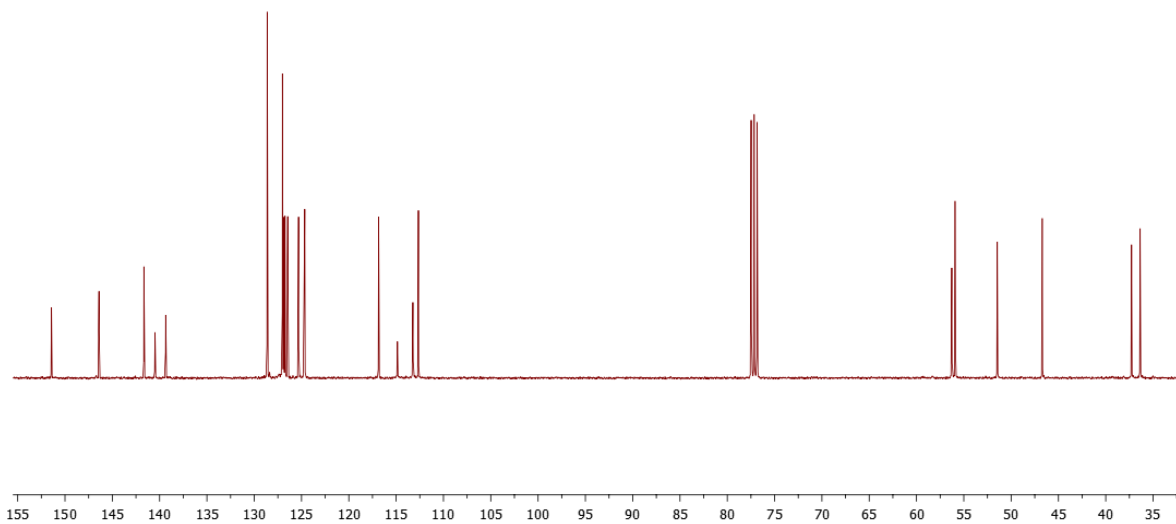
Espectro CG-MS de la N-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4d.



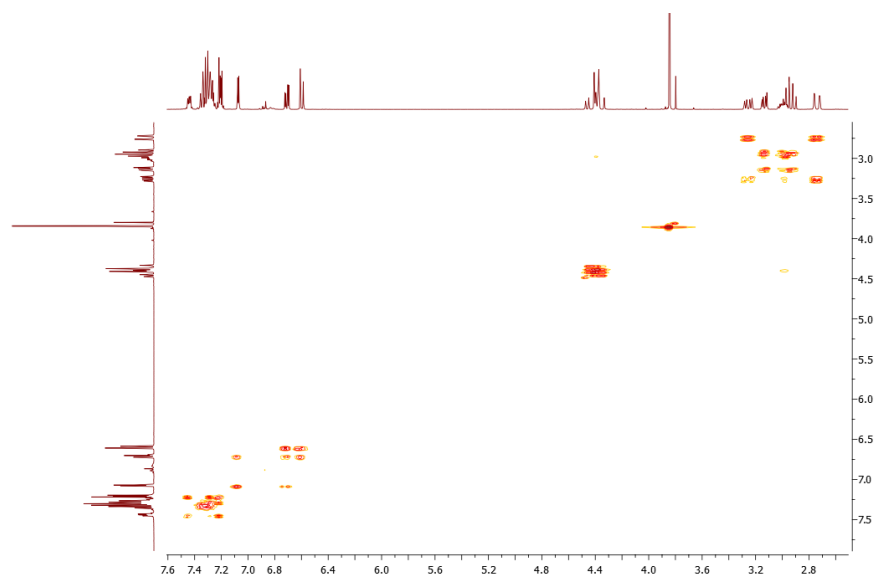
Espectro de ^1H -RMN de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 4d.



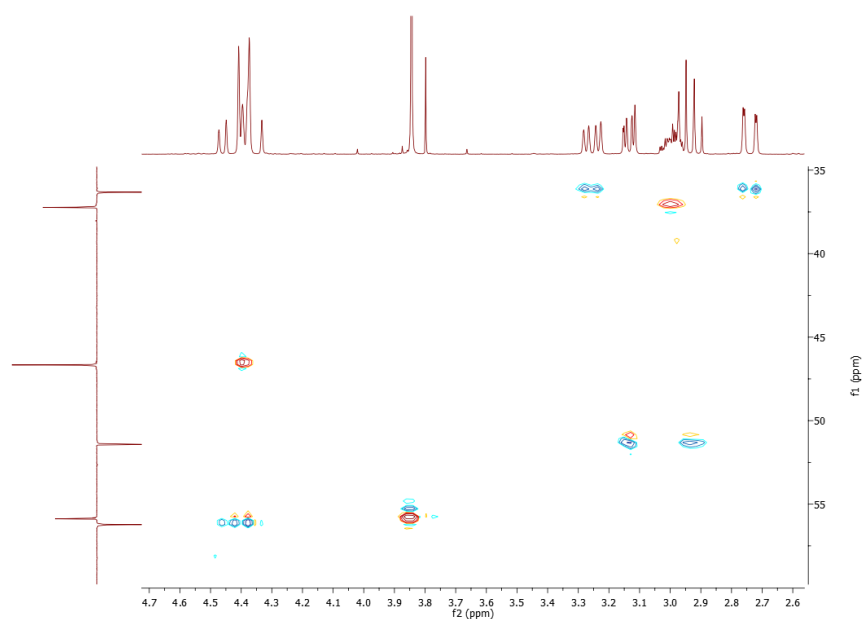
Espectro de ^{13}C -RMN de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 4d.



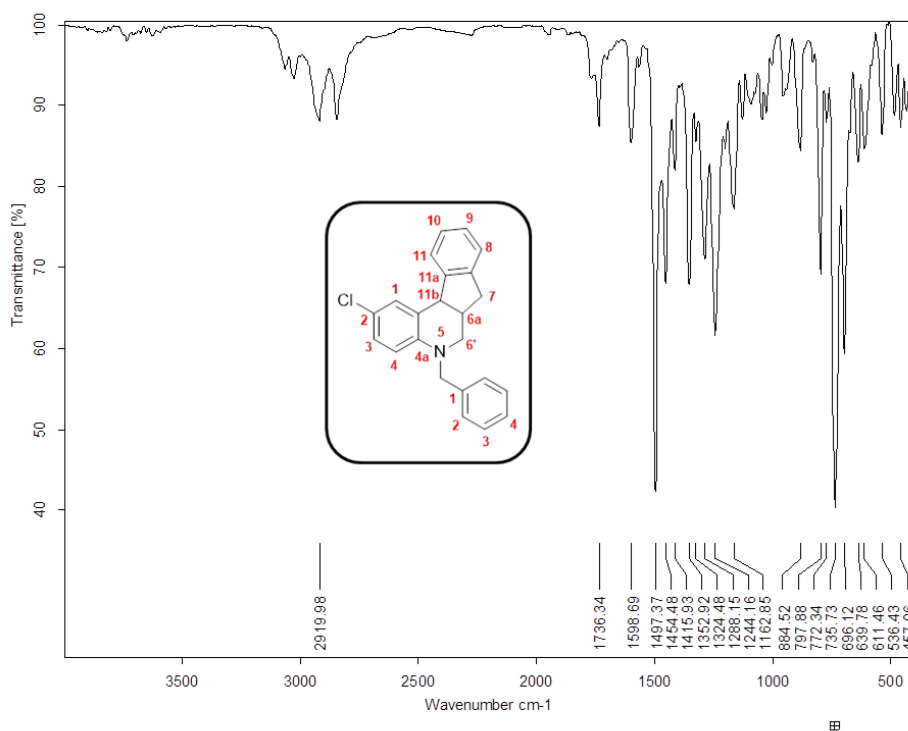
Espectro ^1H , ^1H -COSY de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 4d.



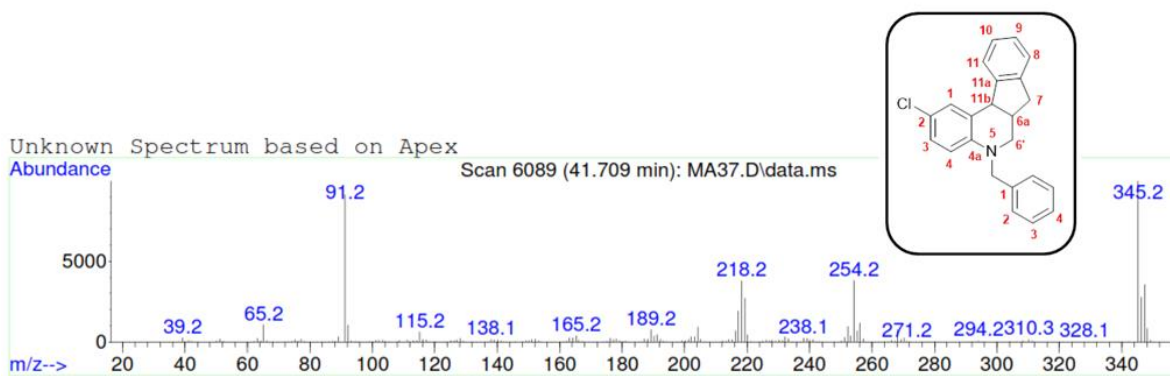
Espectro ^1H , ^{13}C -HSQC de la *N*-bencil-2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-*c*]quinolina 4d.



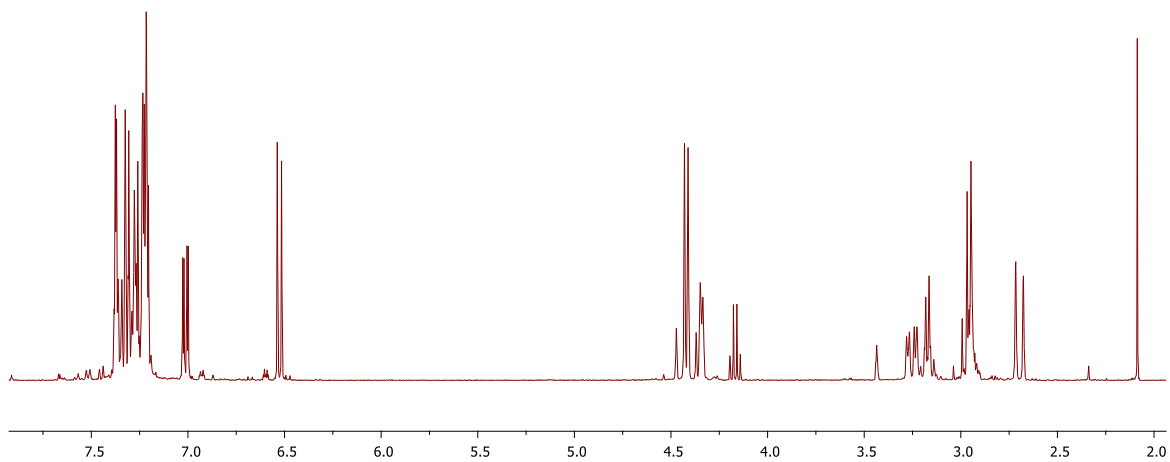
Espectro infrarrojo de la N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4f.



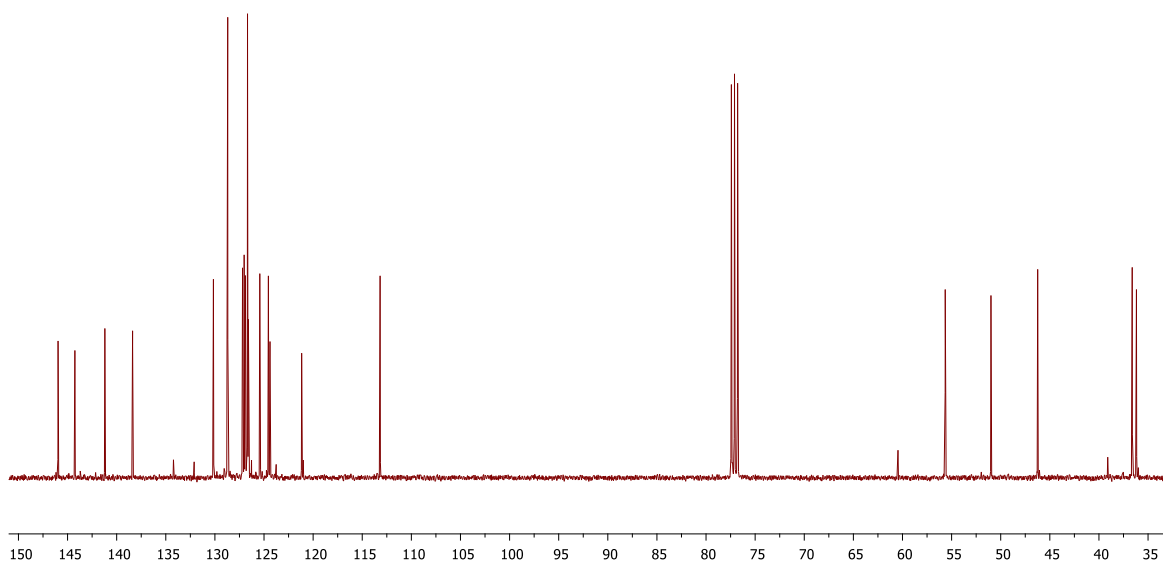
Espectro GS-MS de la N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4f.



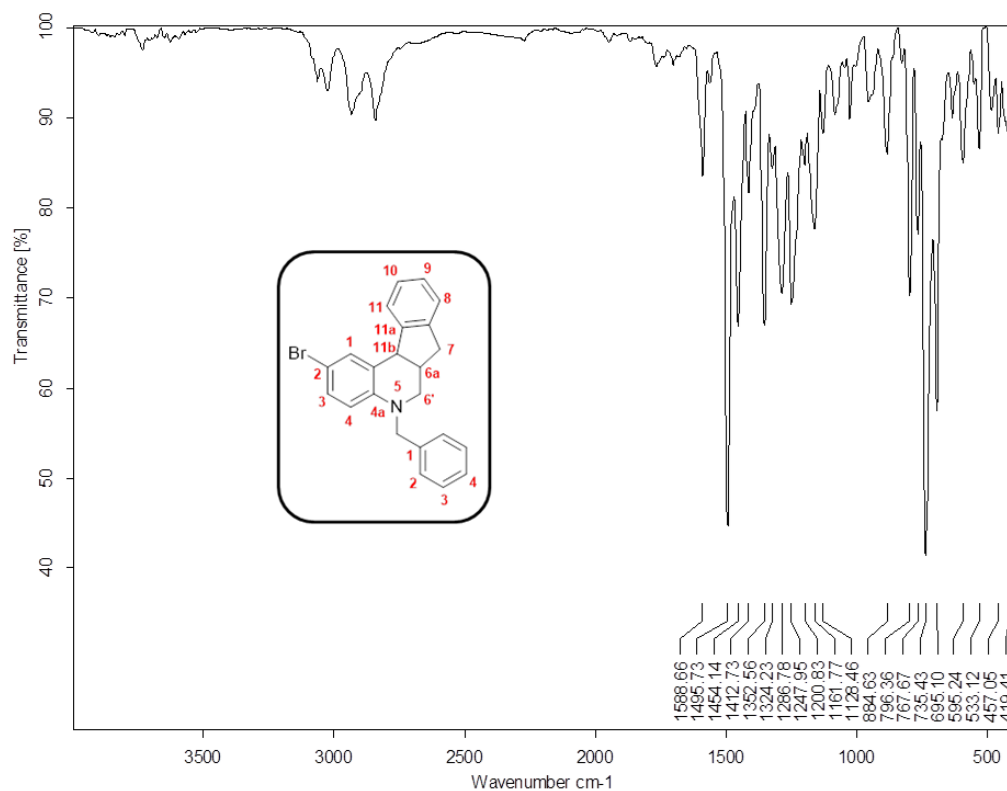
Espectro de ^1H -RMN de la N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4f.



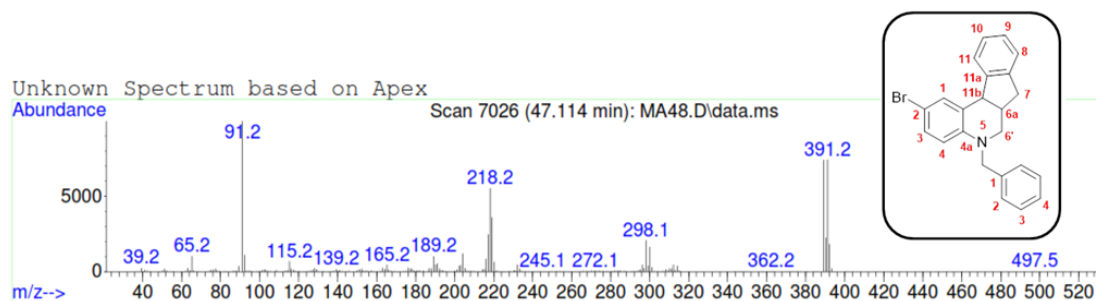
Espectro de ^{13}C -RMN de la N-bencil-2-cloro-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4f



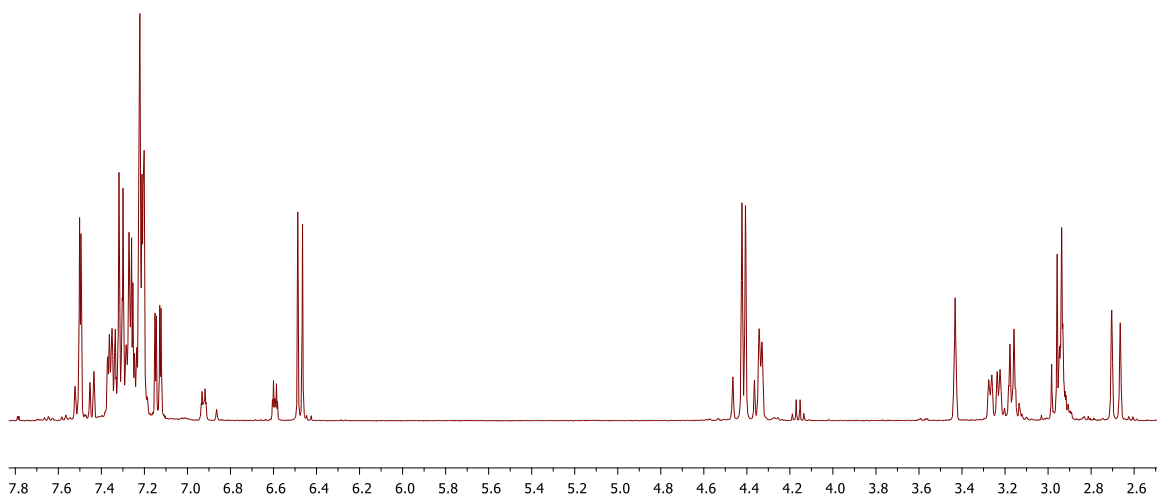
Espectro infrarrojo de la N-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4g



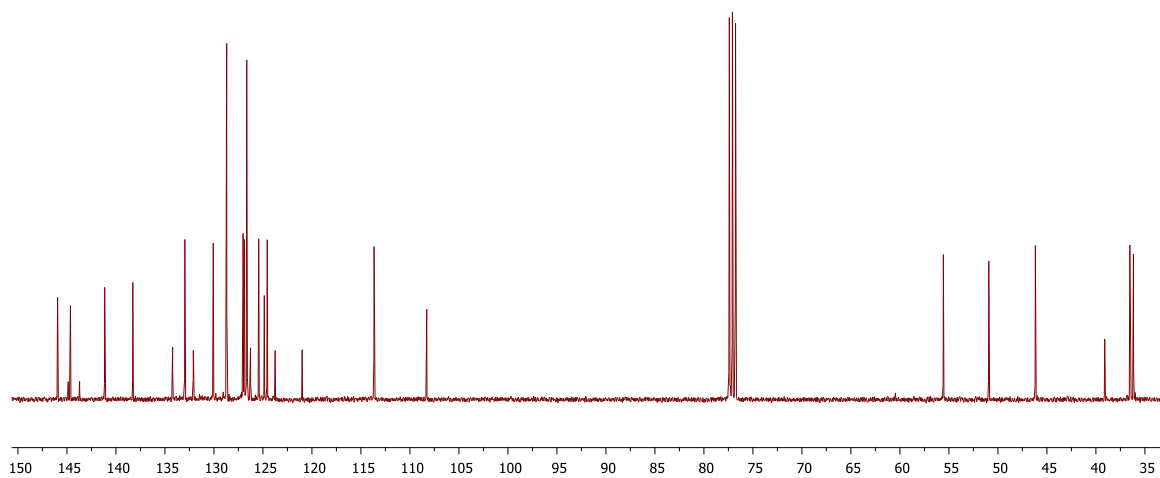
Espectro CG-MS de la N-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4g.



Espectro de ^1H -RMN de la N-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4g.

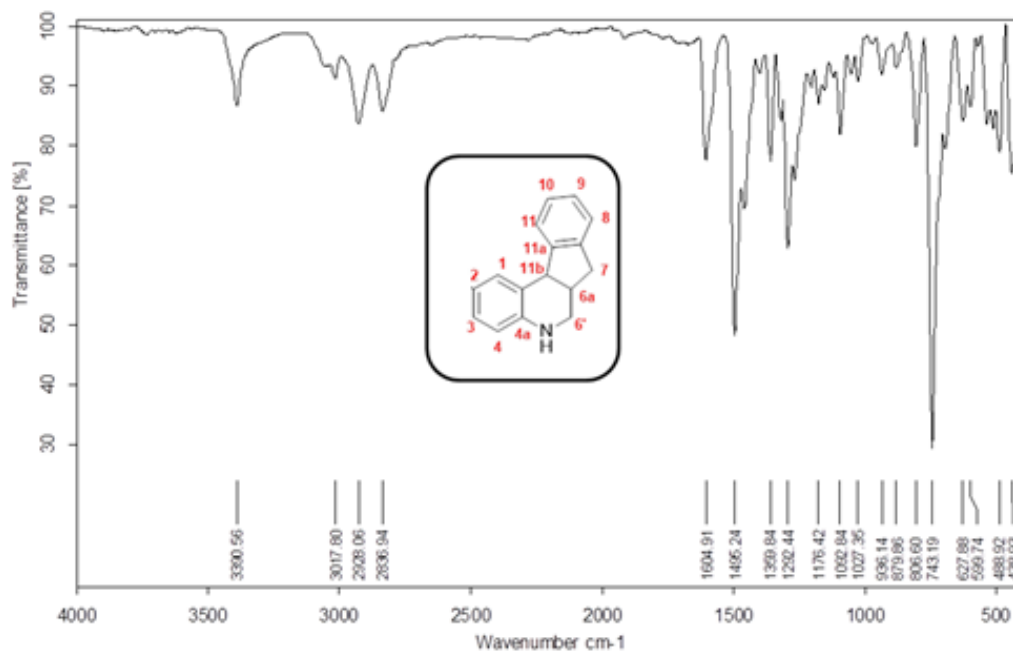


Espectro de ^{13}C -RMN de la N-bencil-2-bromo-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 4g.

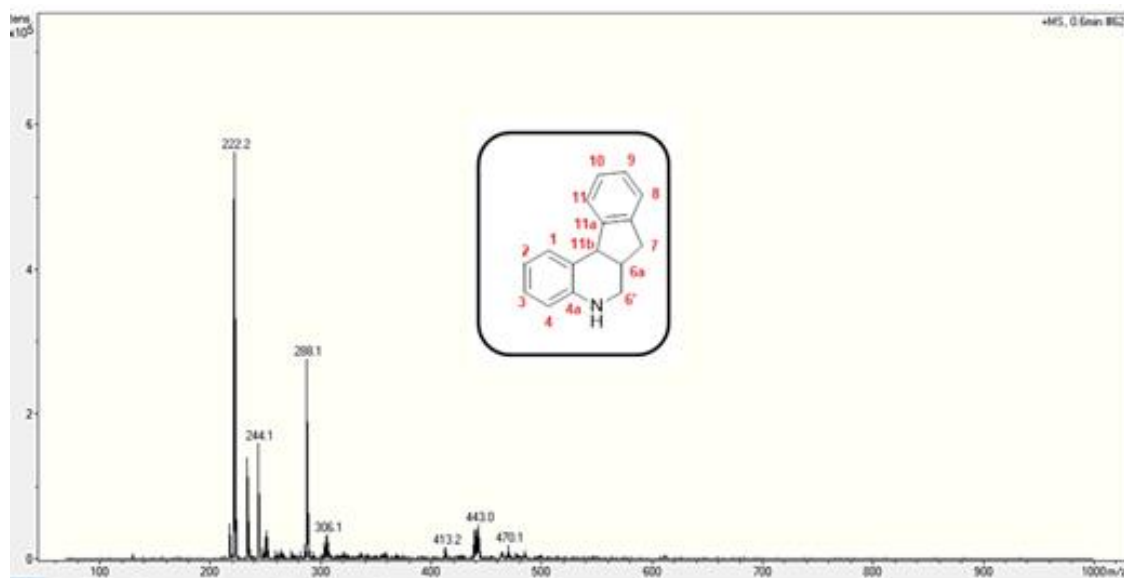


Anexo 2. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H COSY, 1H,¹³C-HSQC DE LAS 5,6,6a,11b-TETRAHIDRO-7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 5a-e.

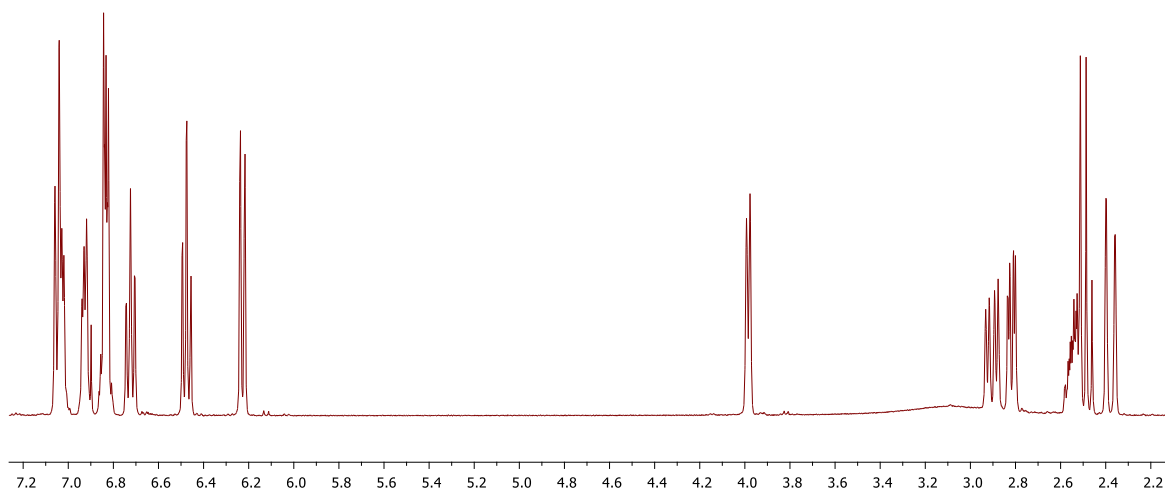
Espectro de infrarrojo de la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5a.



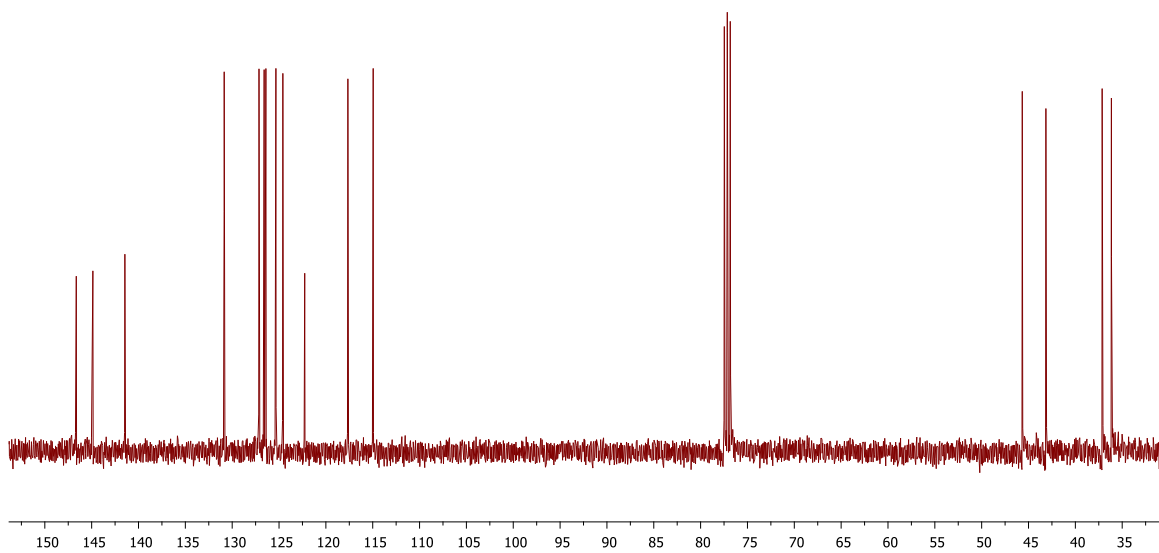
Espectro ESI-MS de la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5a.



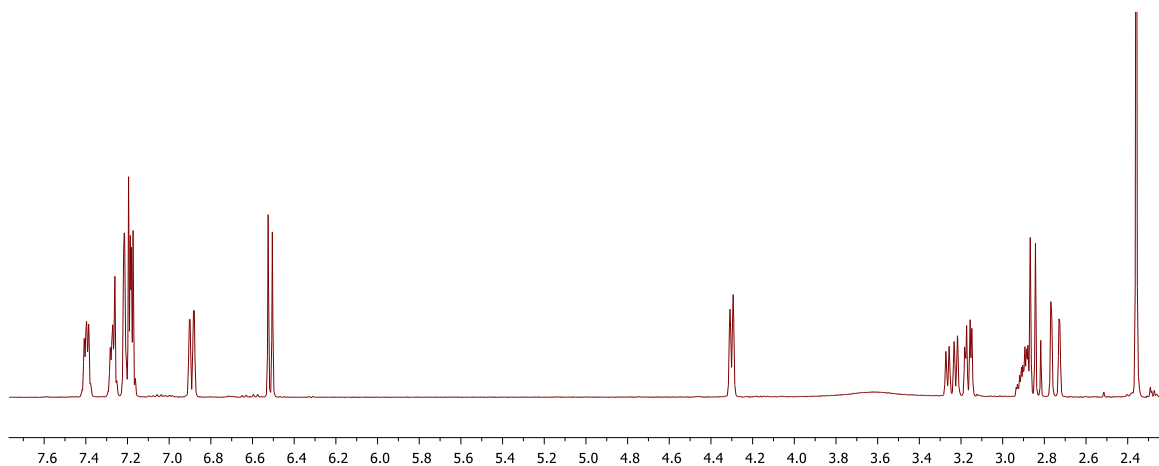
Espectro de ^1H -RMN de la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5a.



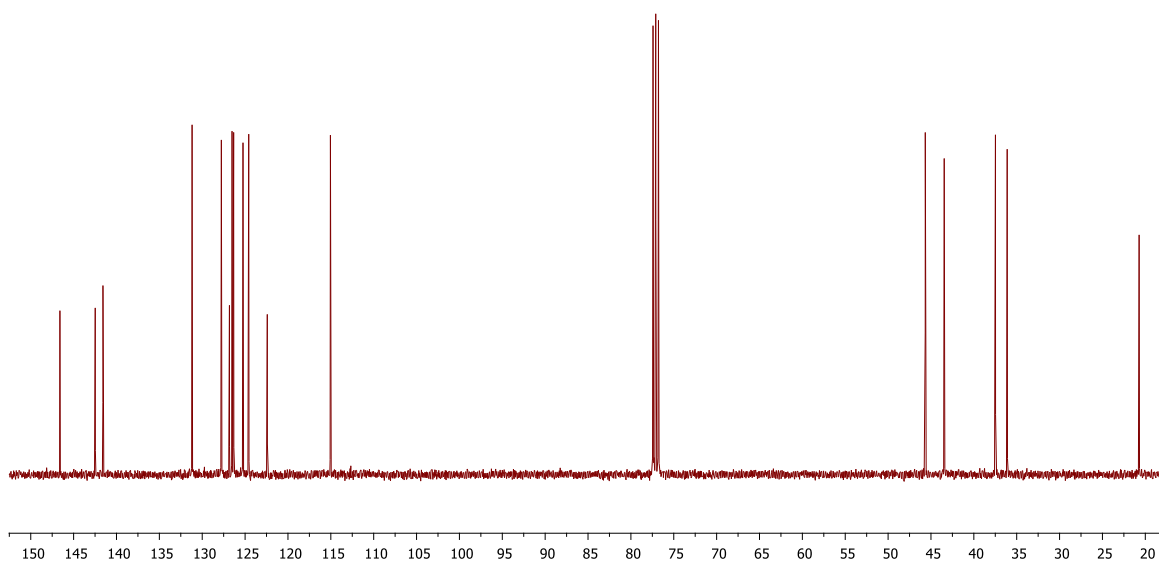
Espectro de ^{13}C -RMN de la 5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5a.



Espectro de ^1H -RMN de la 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5b.



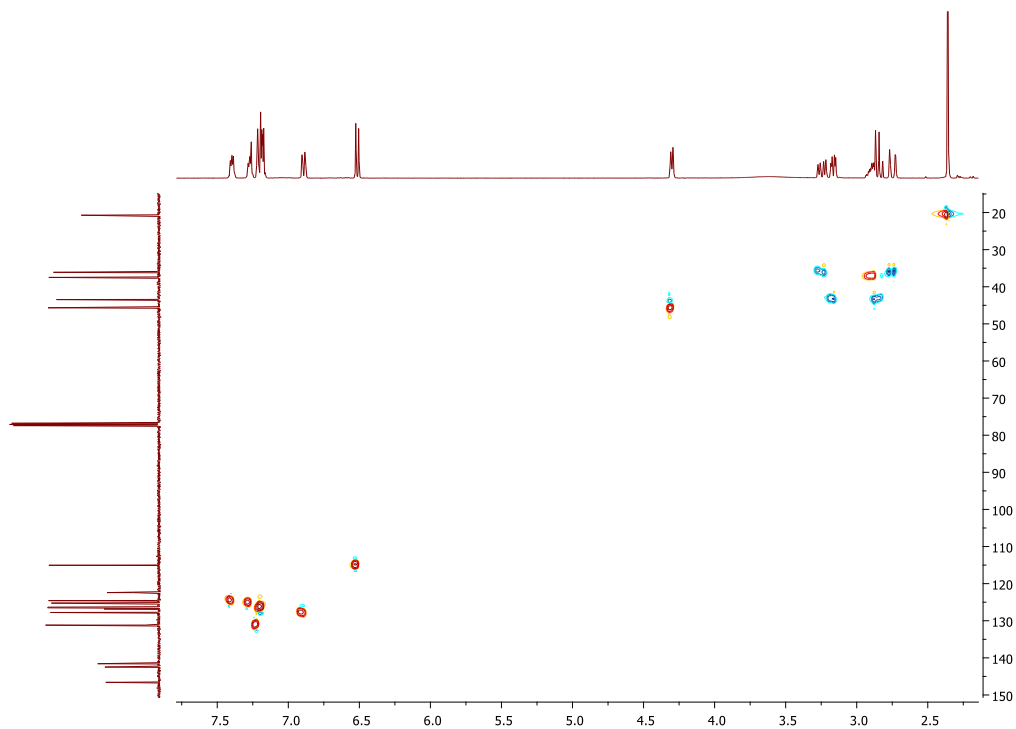
Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5b.



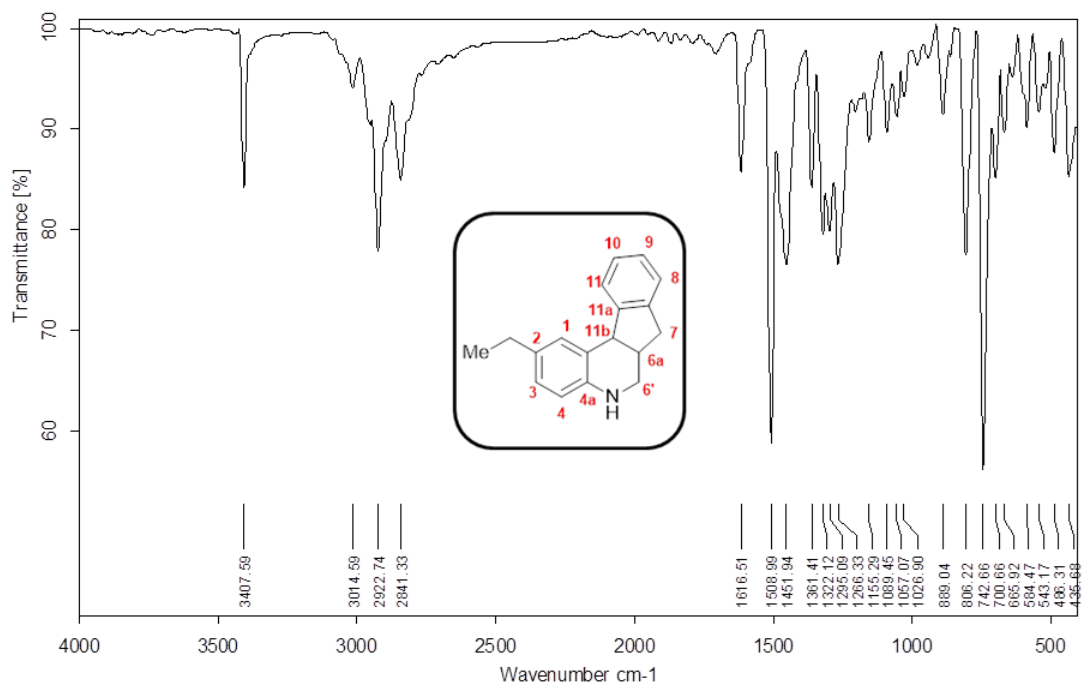
Espectro ^1H , ^1H -COSY de la 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5b.



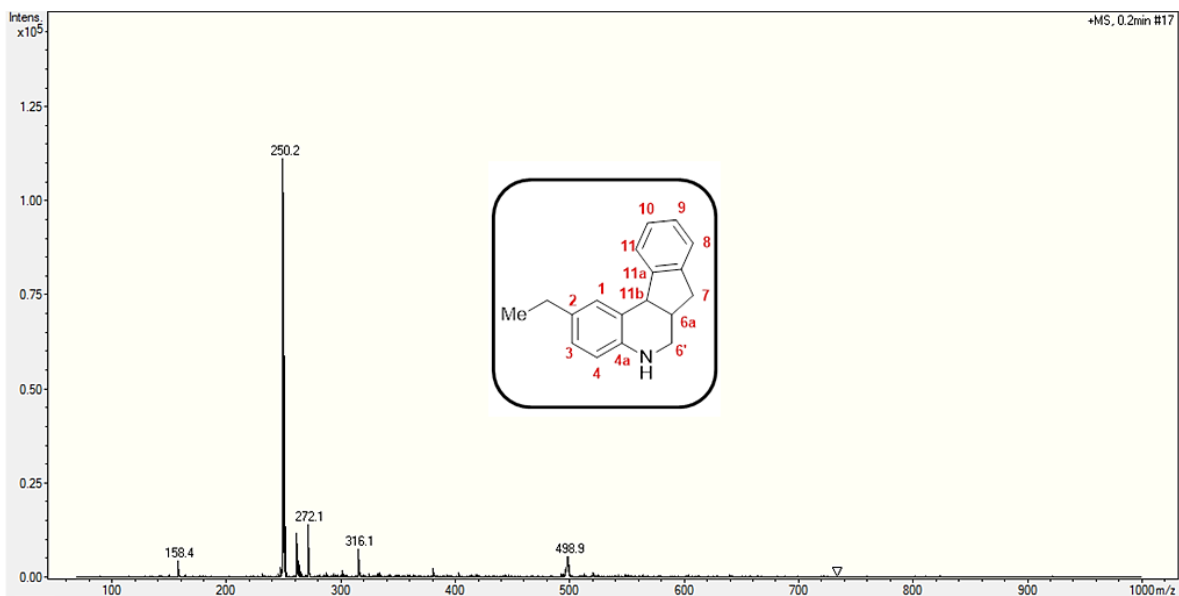
Espectro ^1H , ^{13}C -HSQC de la 2-metil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5b.



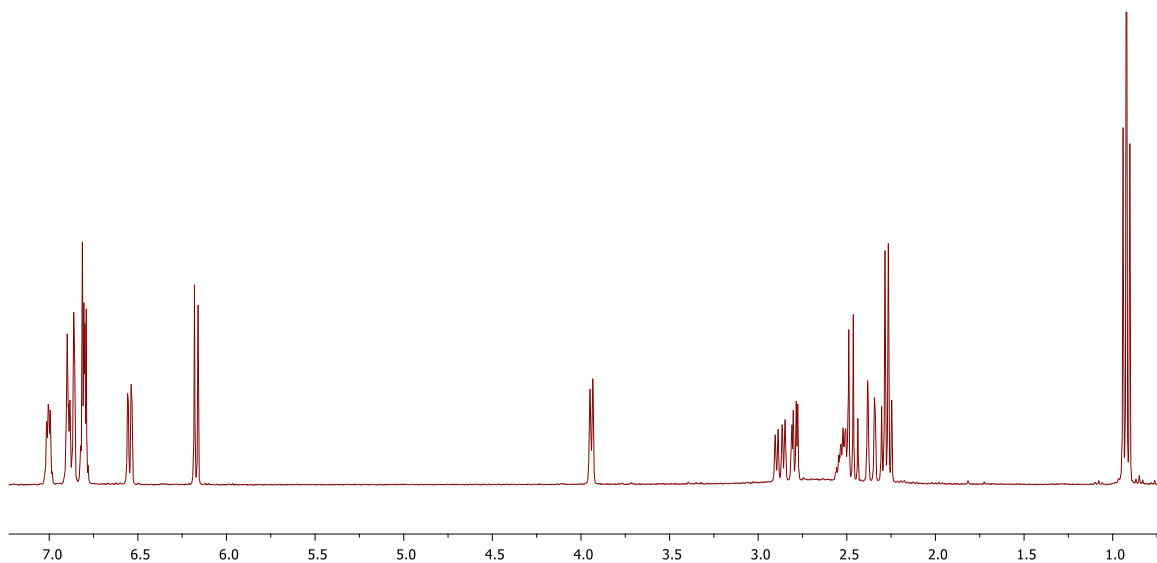
Espectro de infrarrojo de la 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5c.



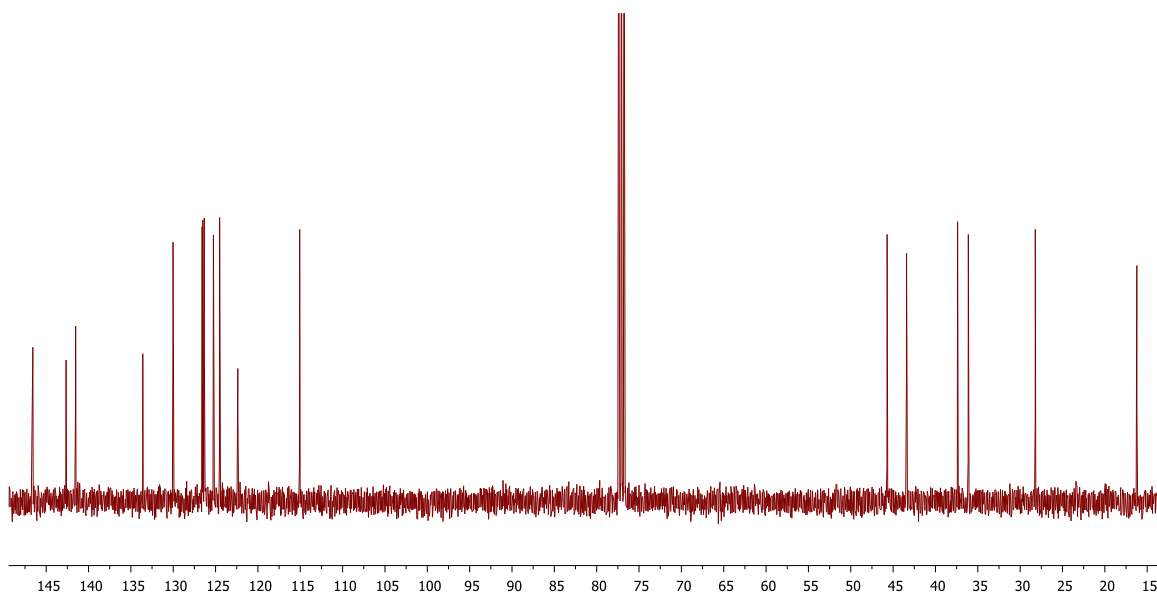
Espectro ESI-MS de la 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5c.



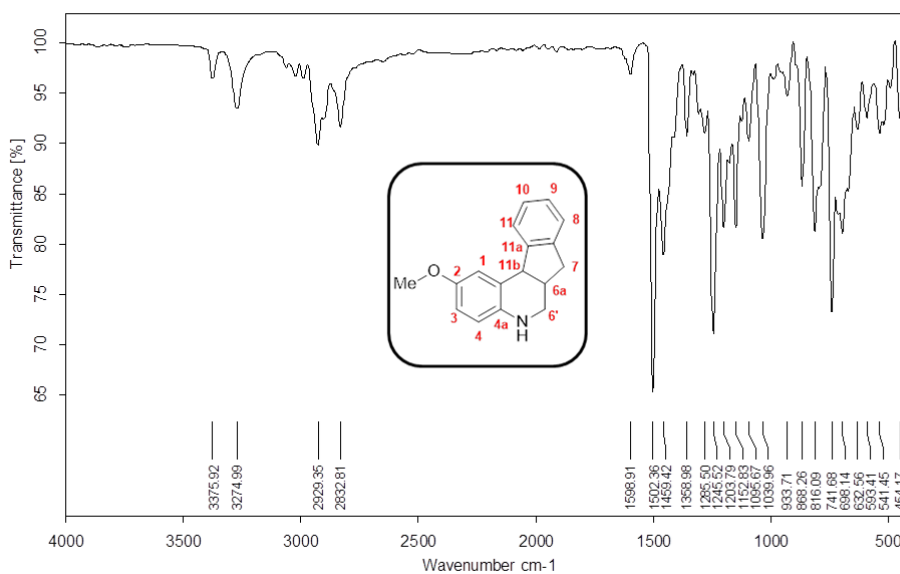
Espectro de ^1H -RMN de la 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5c.



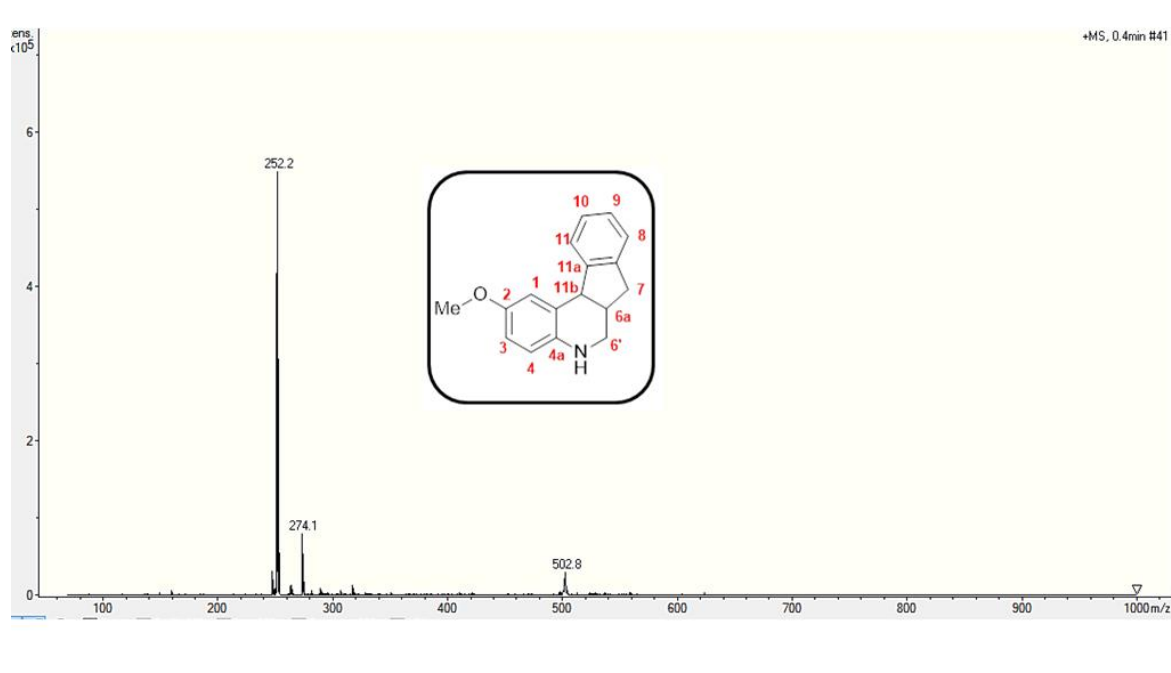
Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-etil-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5c.



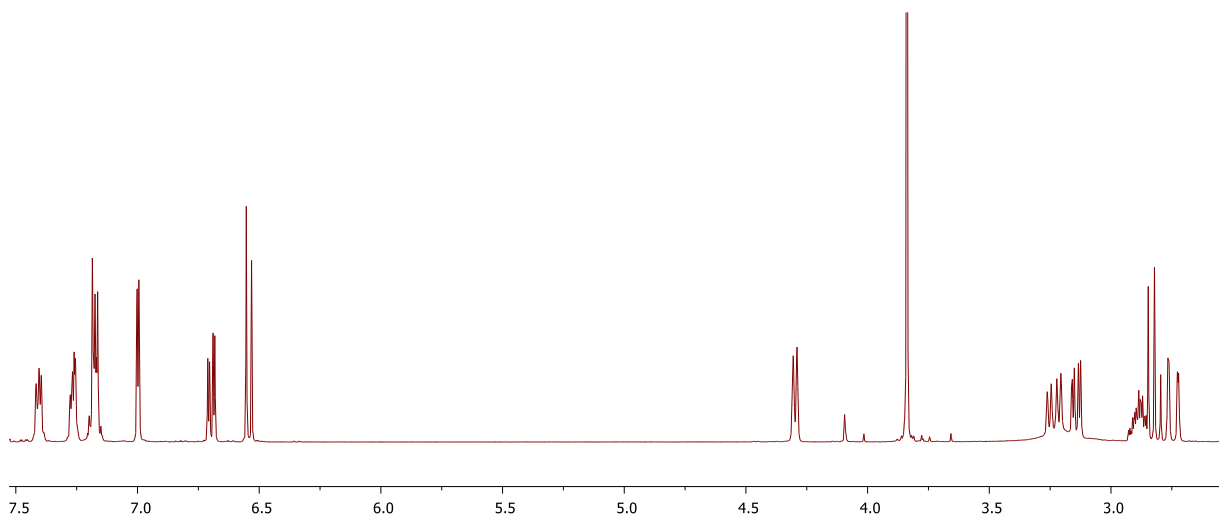
Espectro de infrarrojo de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d.



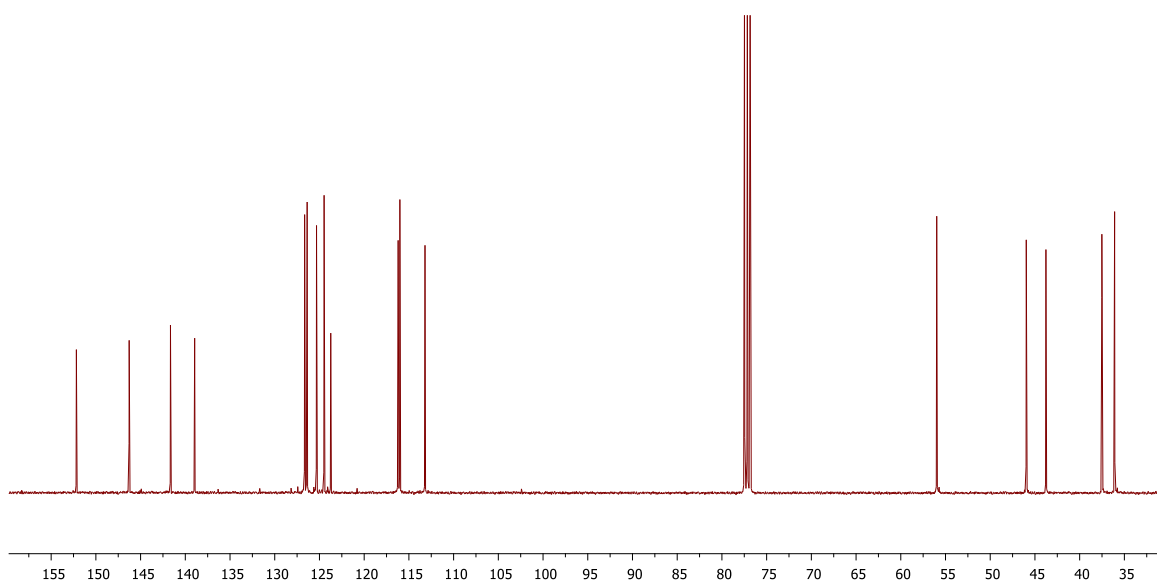
Espectro ESI-MS de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d.



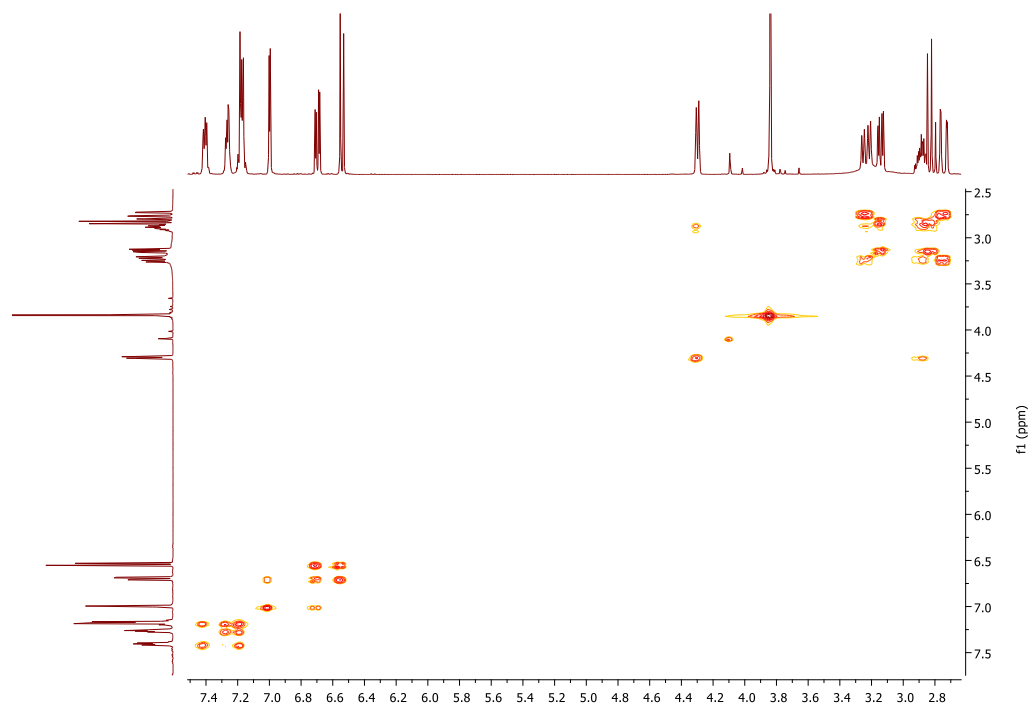
Espectro de ^1H -RMN de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d.



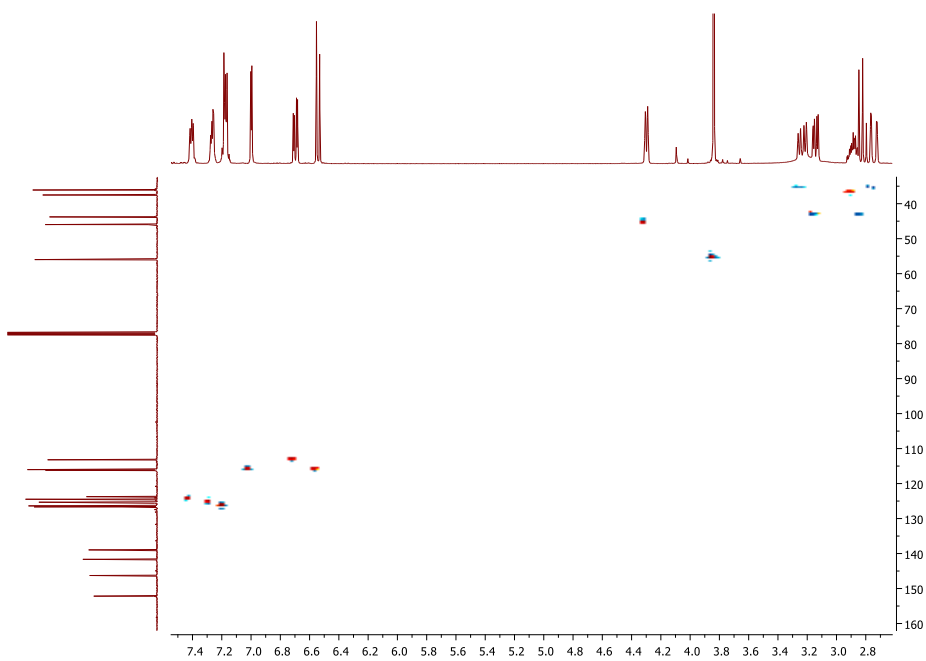
Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahidro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d.



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

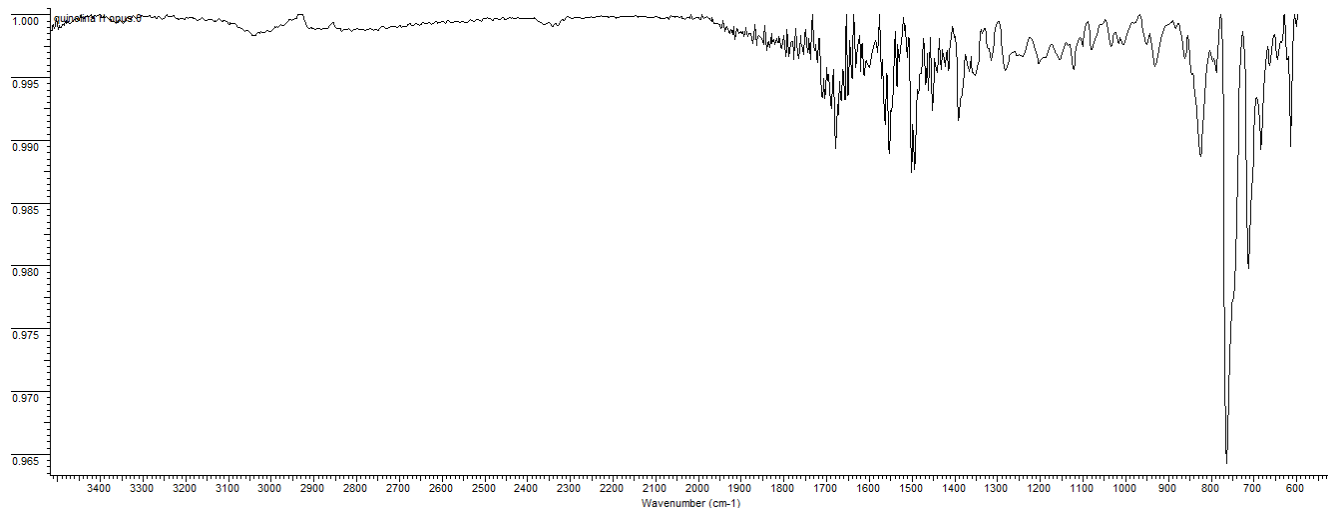


Espectro ^1H , ^{13}C -HSQC de la 2-metoxi-5,6,6a,11b-tetrahydro-7H-indeno[2,1-c]quinolina 5d.

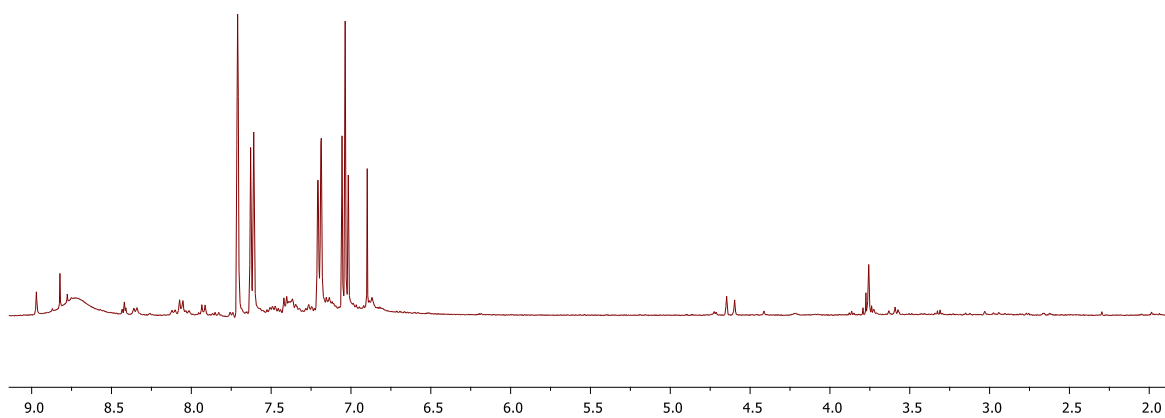


**Anexo 3. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN 1H, RMN 13C, 1H-1H COSY, 1H, 13C-
HSQC DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 6a-6e.**

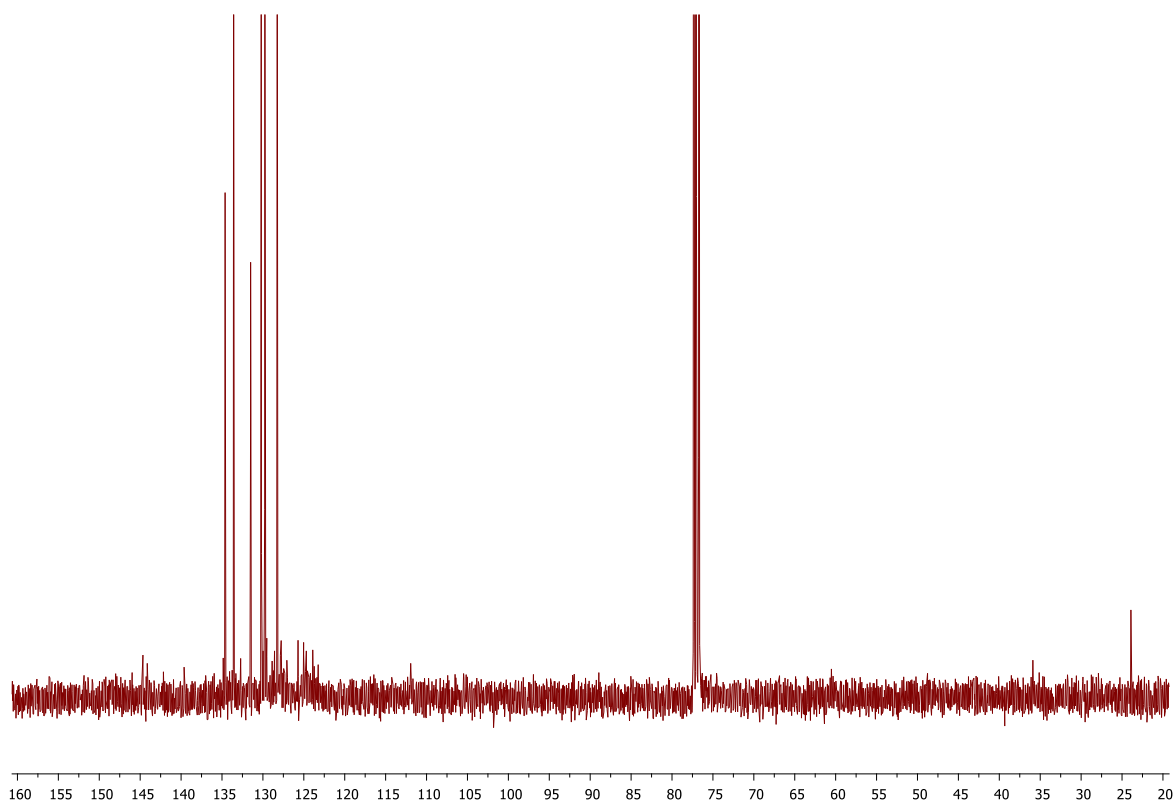
Espectro de infrarrojo de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a.



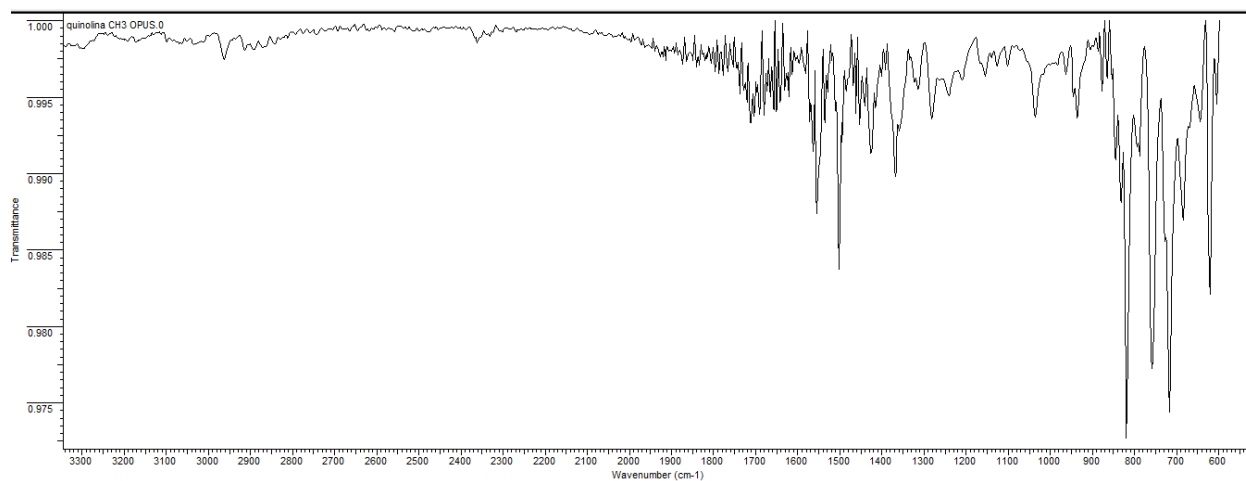
Espectro de ¹H-RMN de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a.



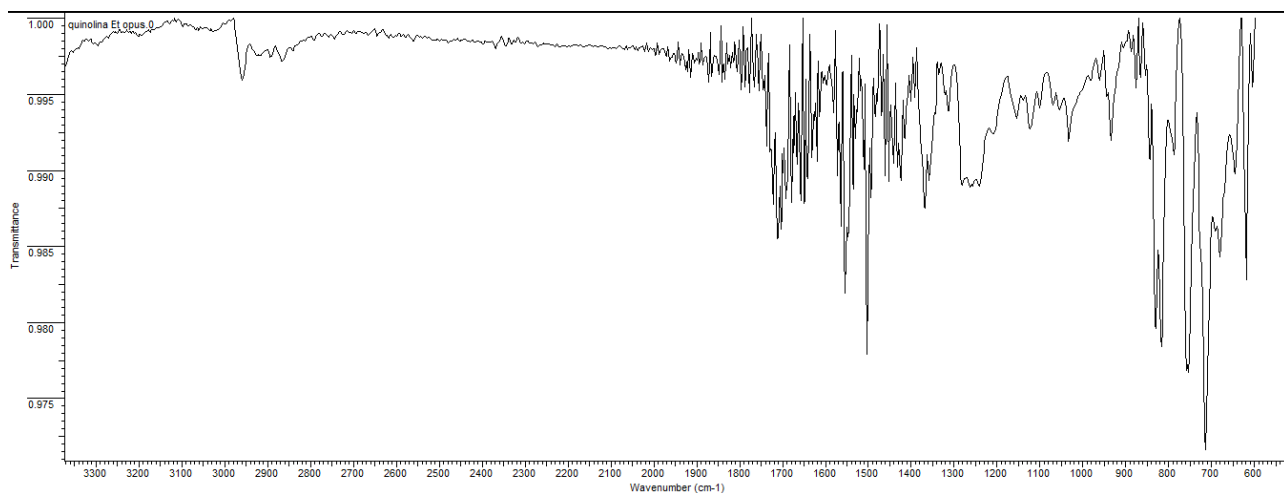
Espectro de ^{13}C -RMN de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina 6a.



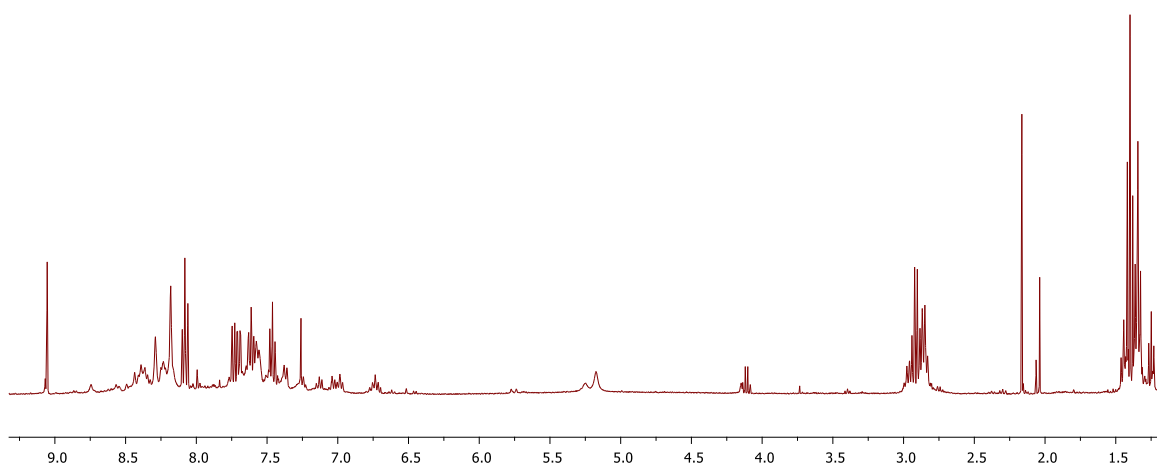
Espectro de infrarrojo de la 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6b.



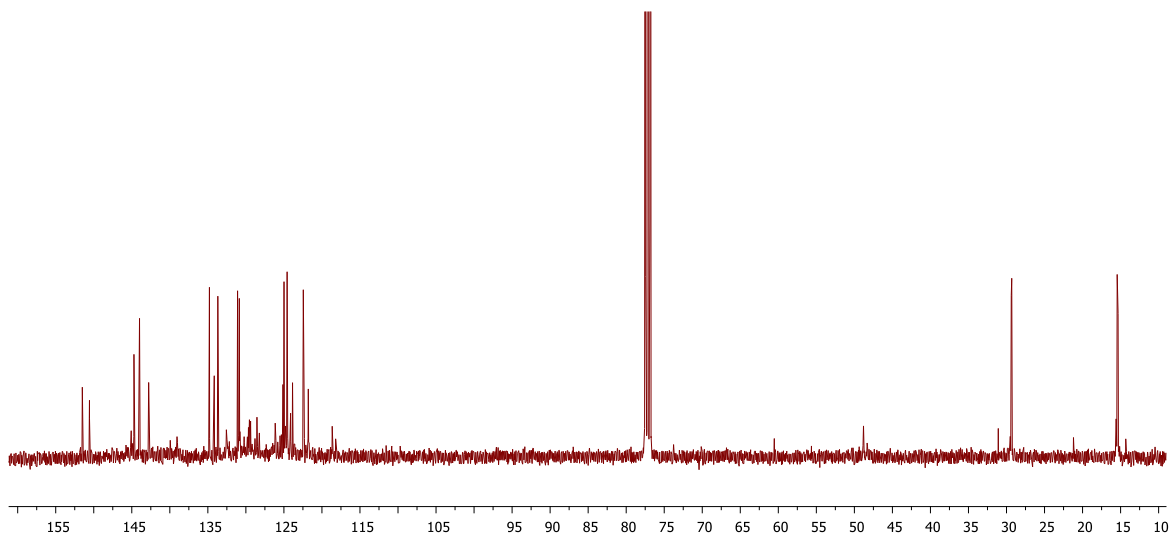
Espectro de infrarrojo de la 2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.



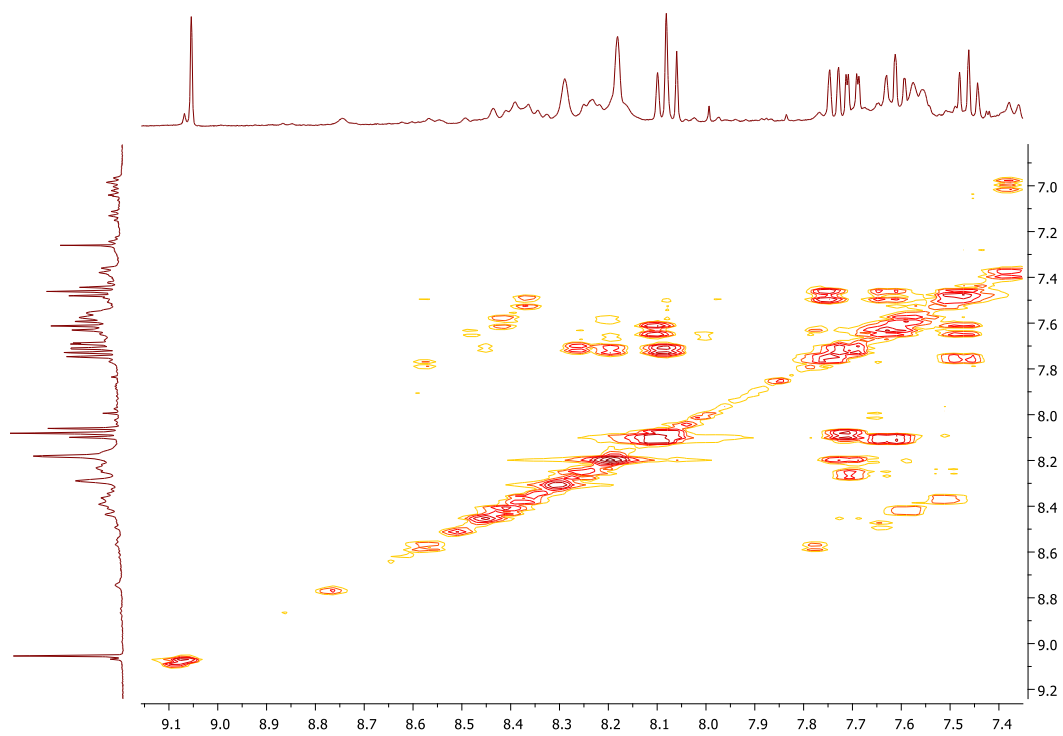
Espectro de ¹H-RMN de la 2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.



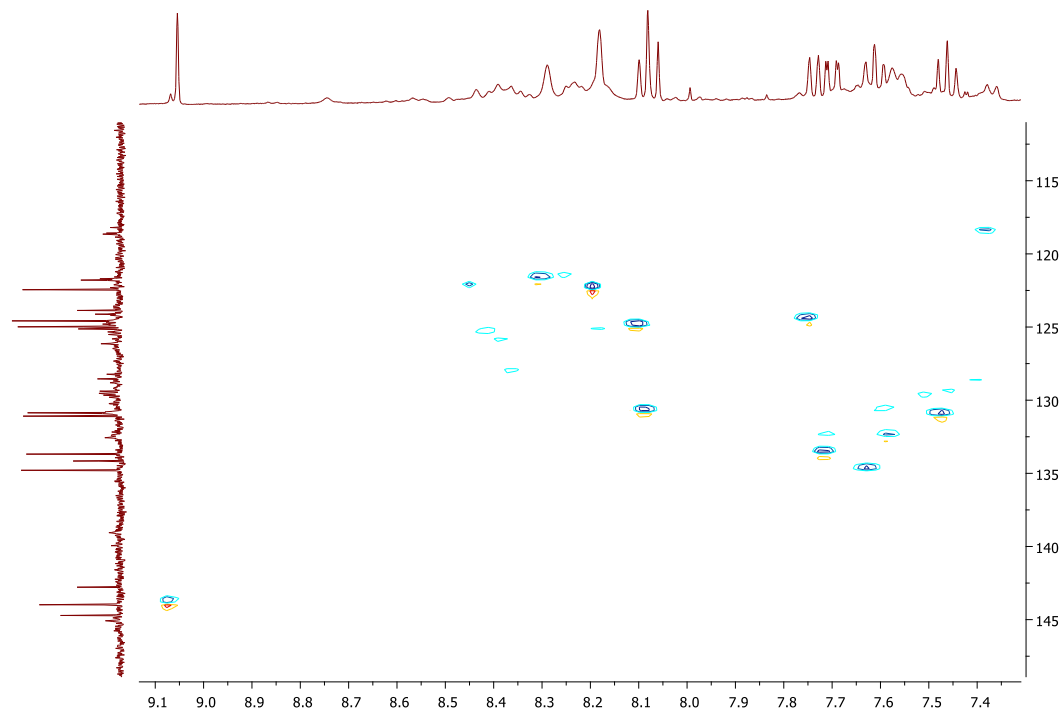
Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.



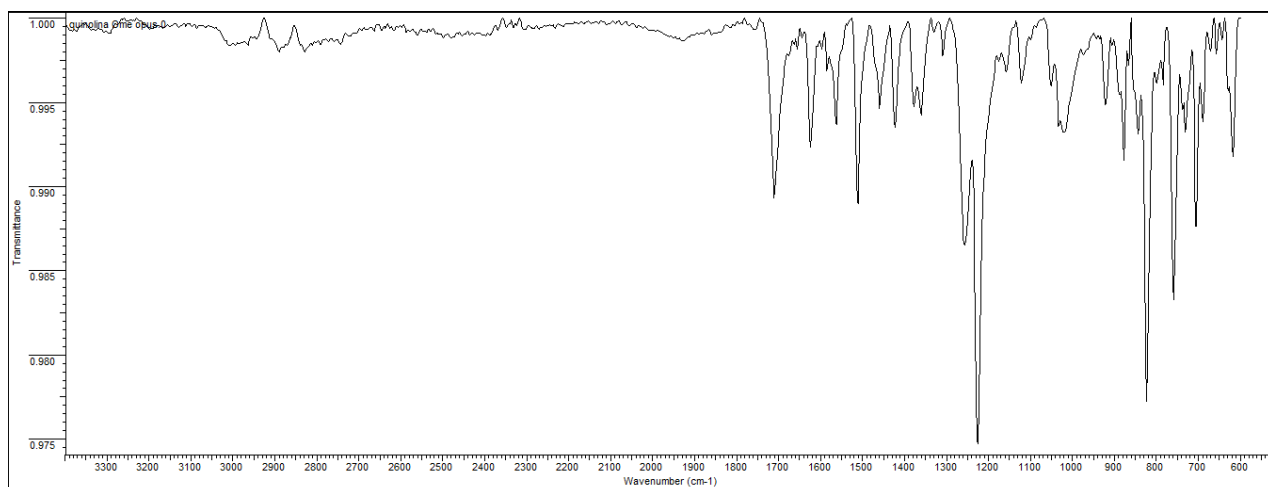
Espectro ^1H , ^1H -COSY de la 2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.



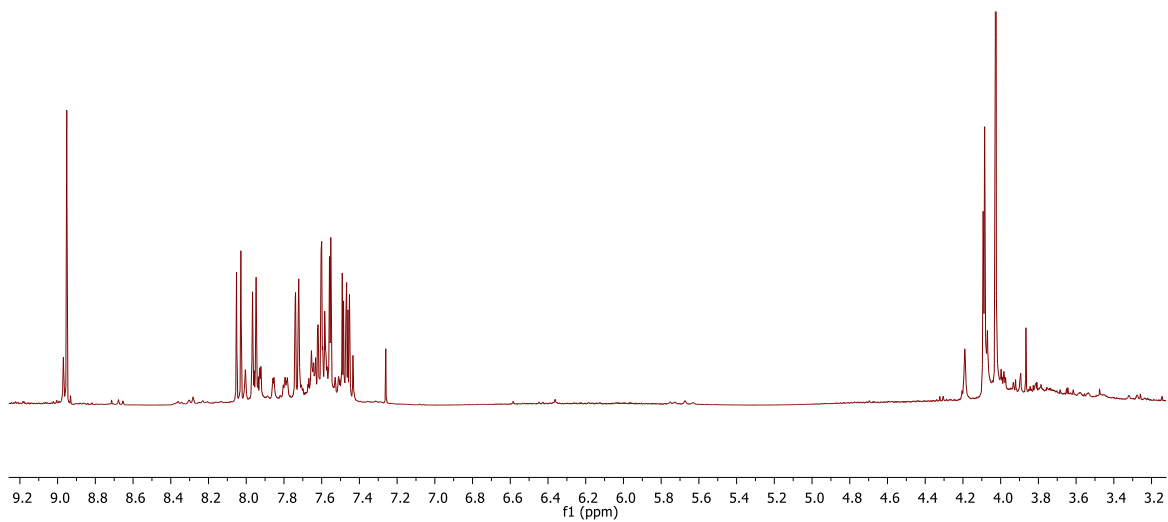
Espectro $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC de la 2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6c.



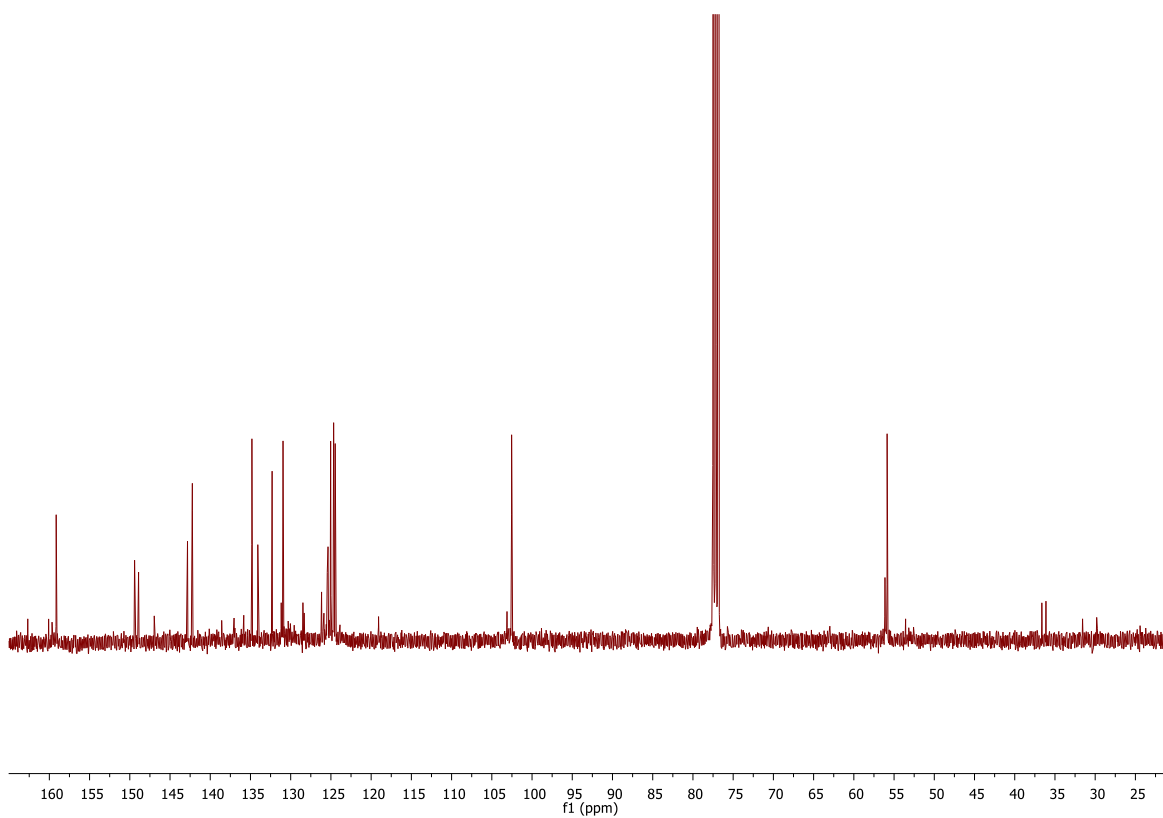
Espectro de infrarrojo de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.



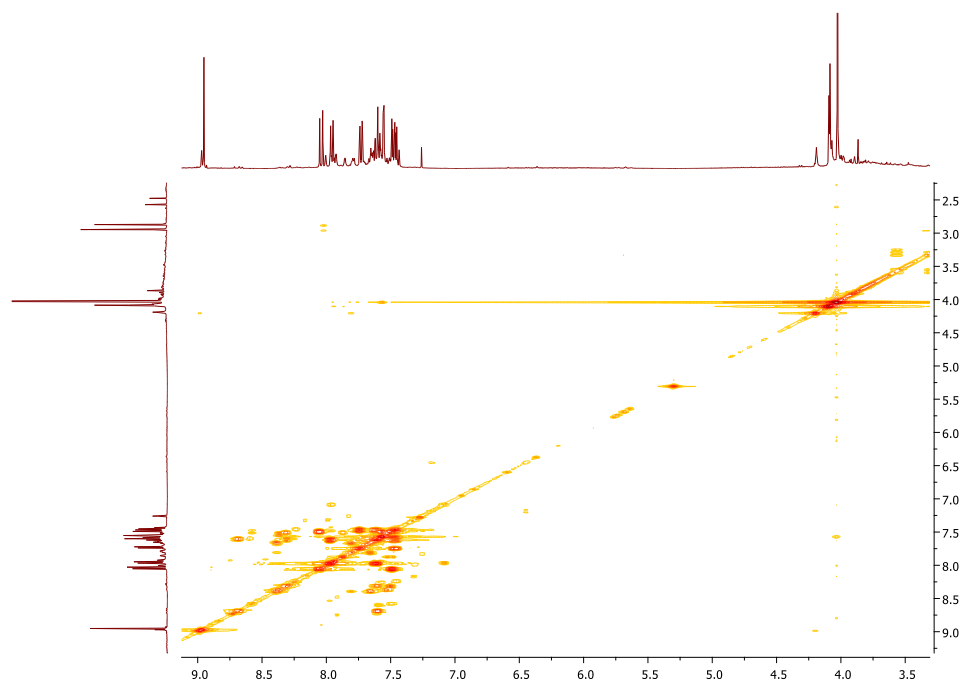
Espectro de ^1H -RMN de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.



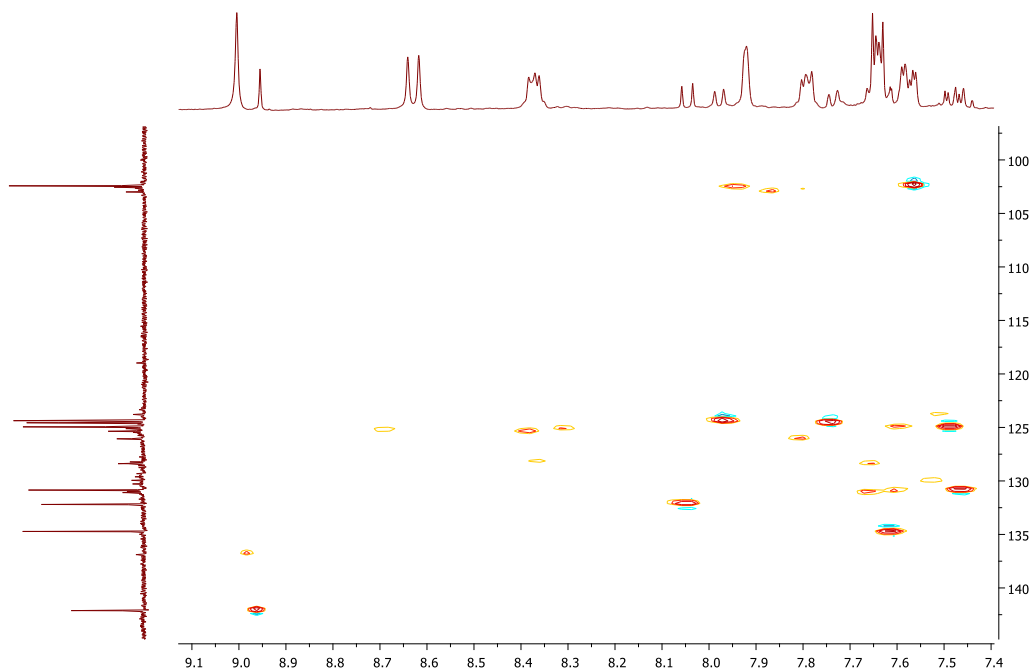
Espectro de ^{13}C -RMN de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.



Espectro ^1H , ^1H -COSY de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.

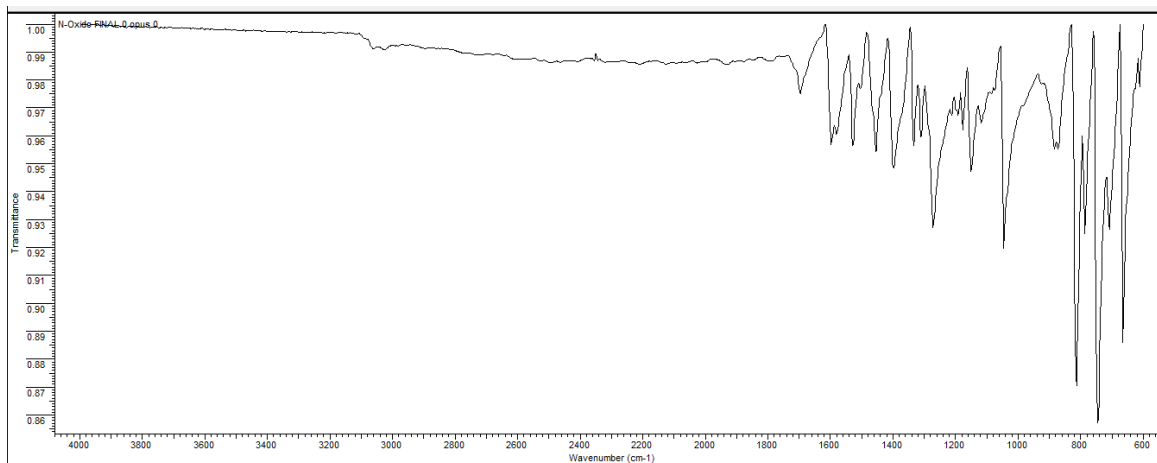


Espectro ^1H , ^{13}C -HSQC de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 6d.

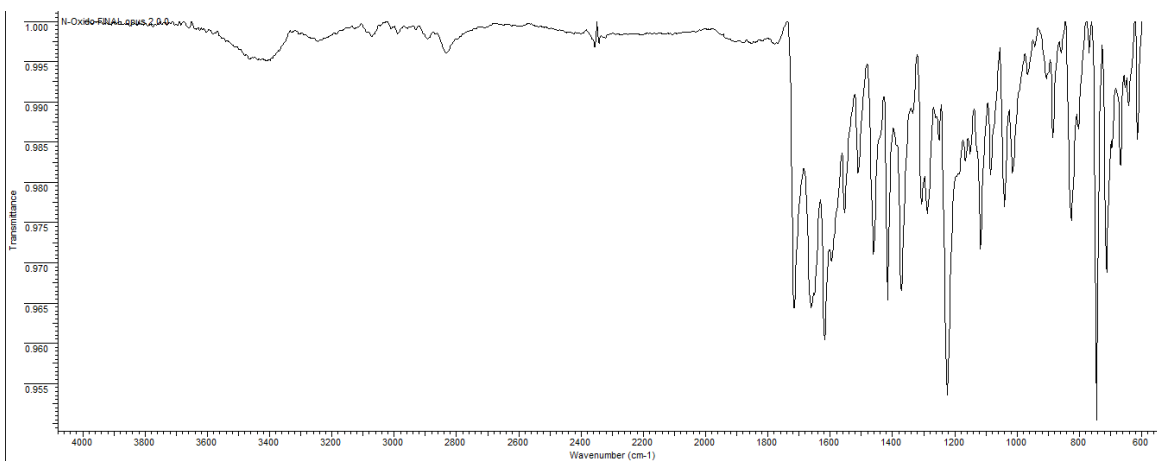


Anexo 4. ESPECTROS IR, DE LOS N-ÓXIDOS DE LAS 7H-INDENO[2,1-c]QUINOLINAS 7a-7e.

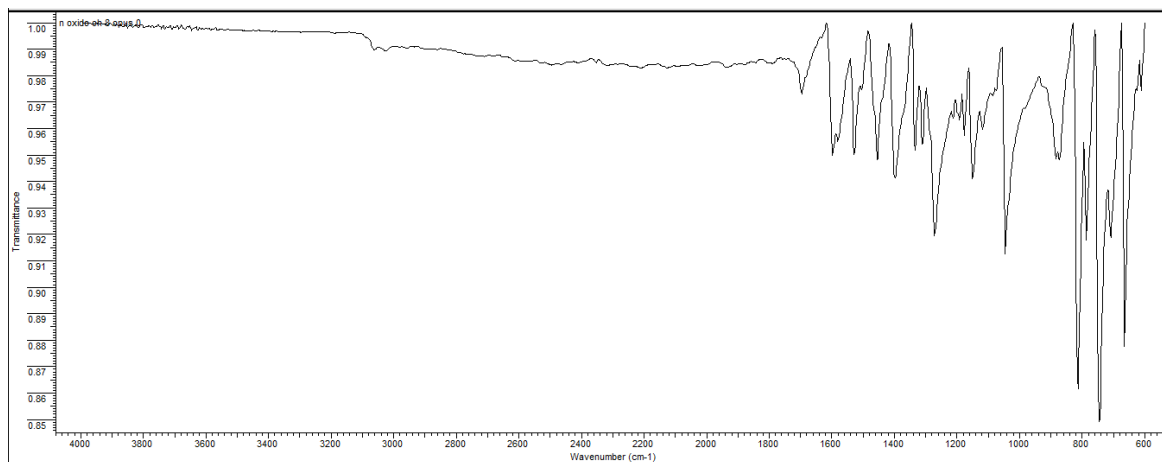
Espectro de infrarrojo del N-Óxido de la 7H-indeno[2,1-c]quinolina 7a.



Espectro de infrarrojo del N-Óxido de la 2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 7b.

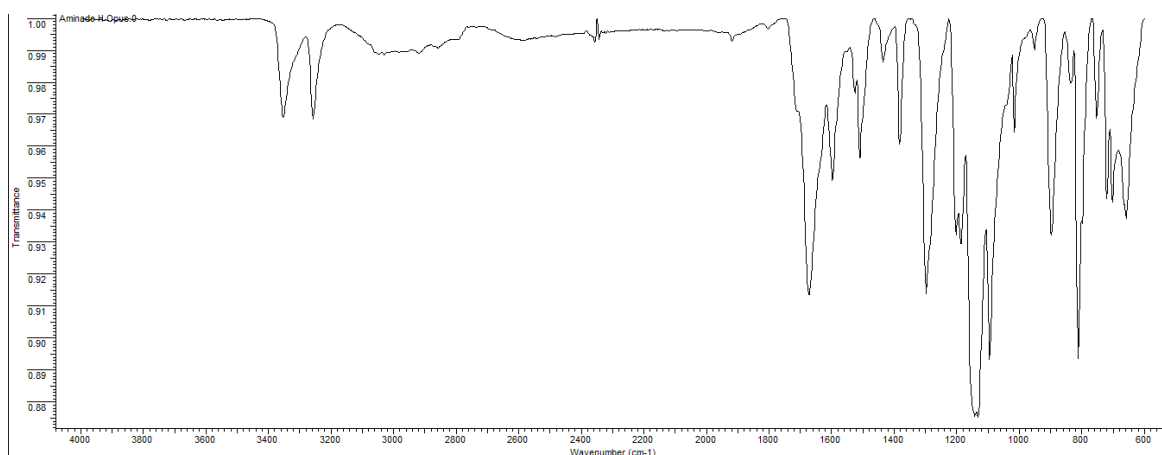


***Espectro de infrarrojo del N-Óxido de la 2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina
7d.***

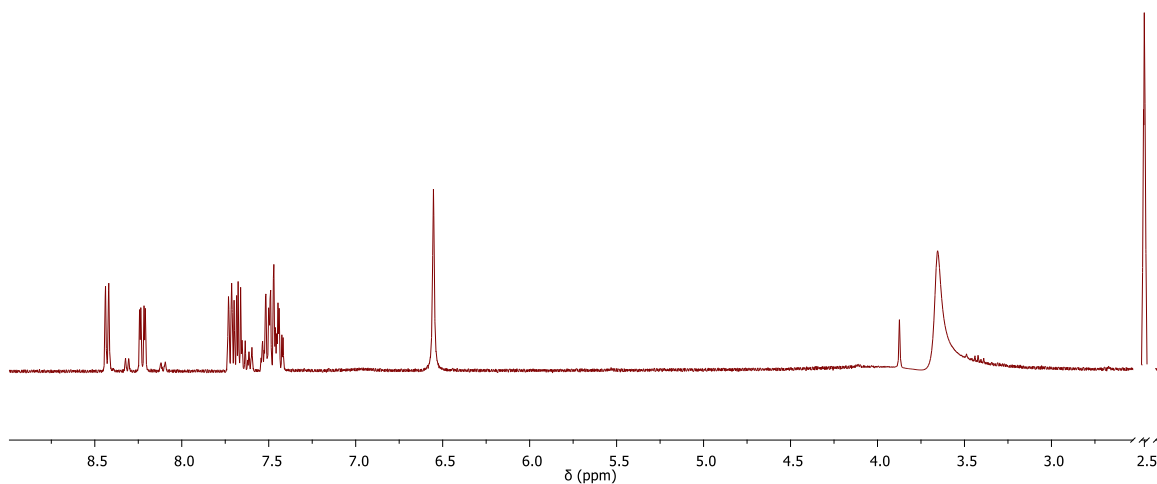


Anexo 5. ESPECTROS IR, MS-ESI, RMN 1H, RMN 13C, 1H-1H COSY, 1H, 13C-HSQC DE LOS DERIVADOS 6-AMINO-7H-INDENO[2,1-c]QUINOLÍNICOS 8a-8e.

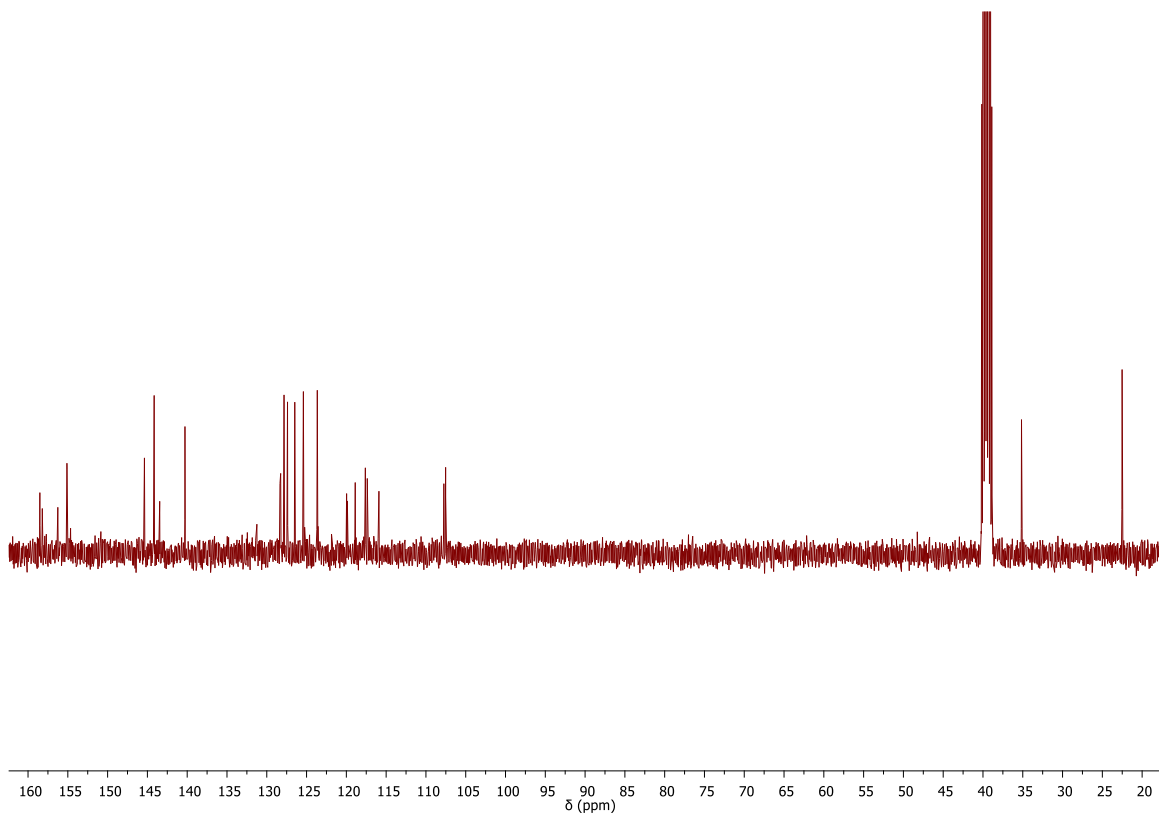
Espectro de infrarrojo de la 6-Amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8a.



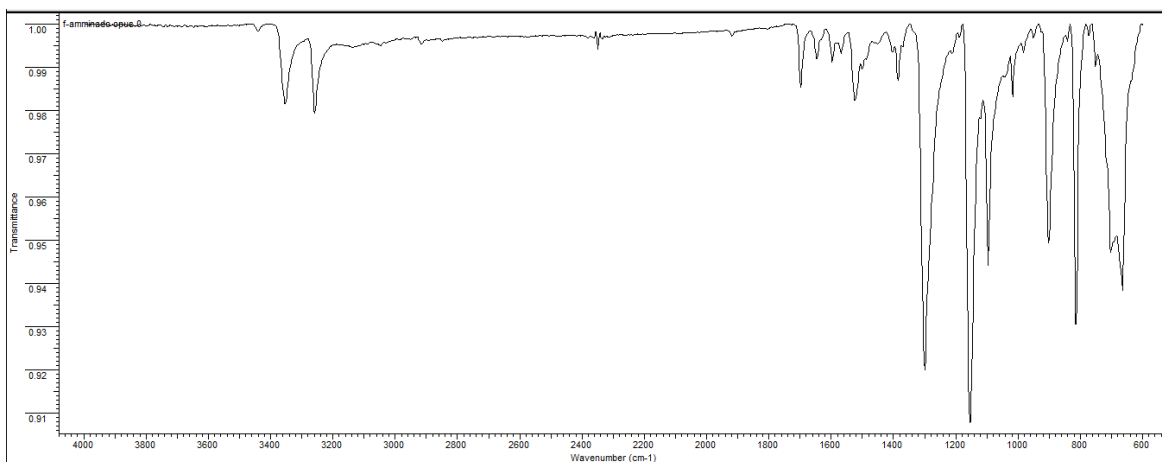
Espectro de ¹H-RMN de la 6-Amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8a.



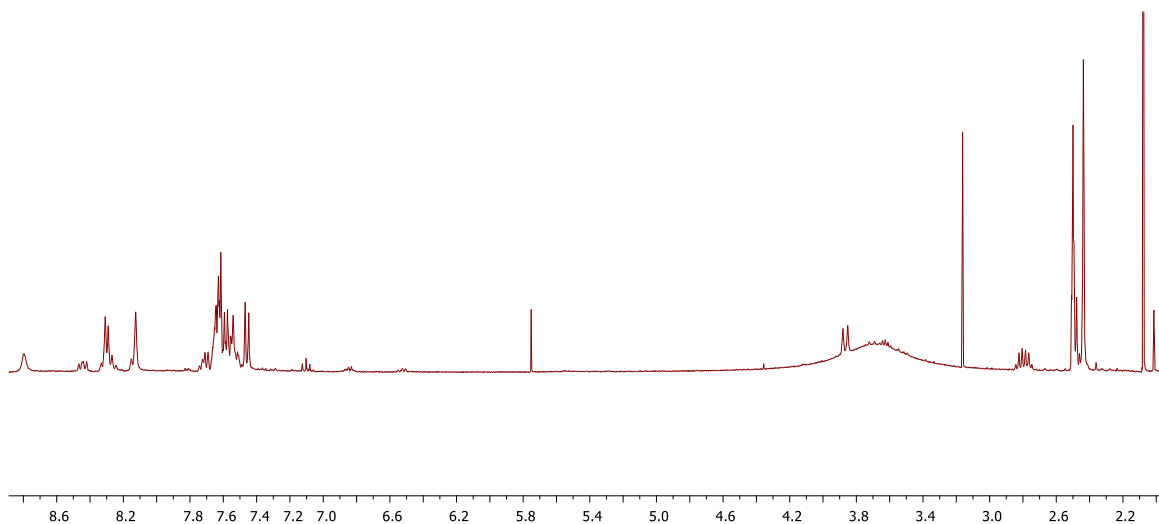
Espectro de ^{13}C -RMN de la 6-Amino-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8a.



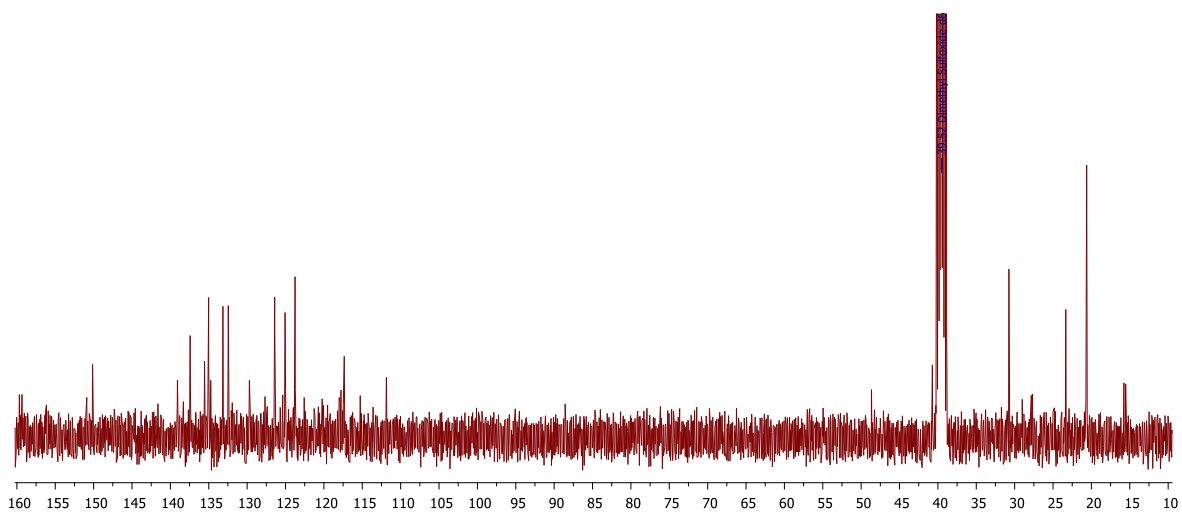
Espectro de infrarrojo de la 6-Amino-2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8b.



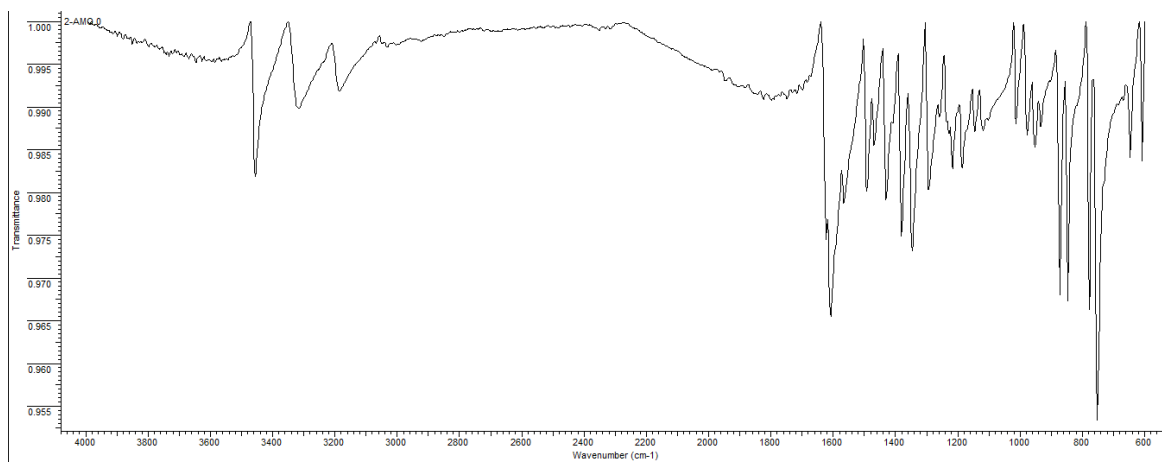
Espectro de ^1H -RMN de la 6-Amino-2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8b.



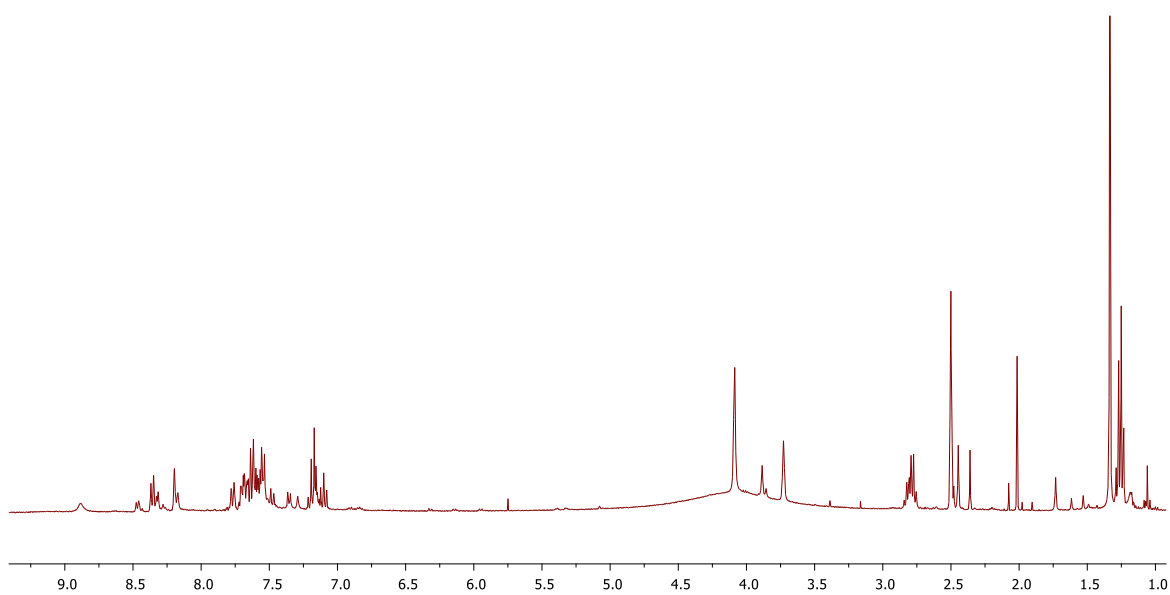
Espectro de ^{13}C -RMN de la 6-Amino-2-metil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8b.



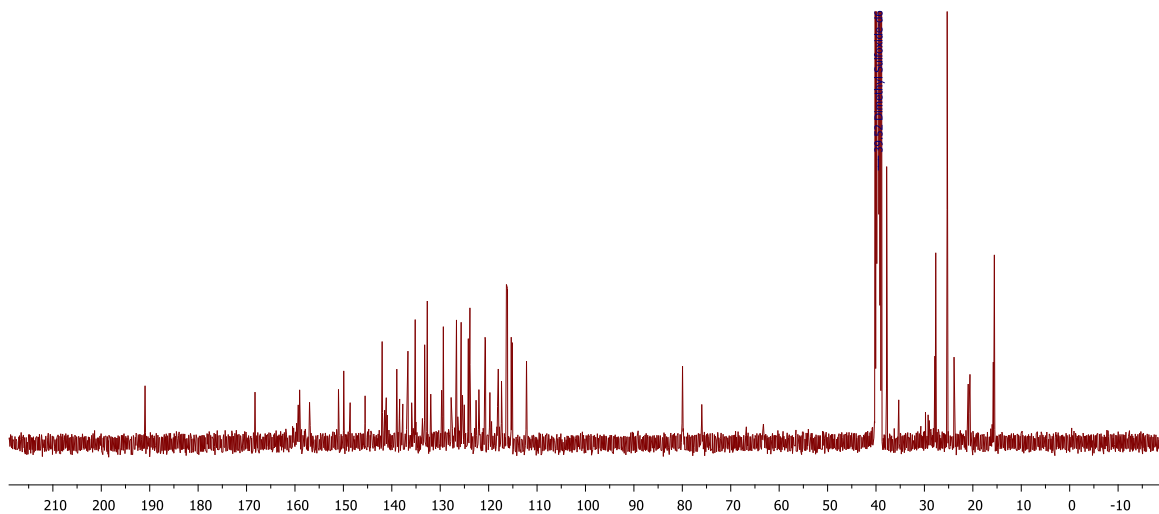
Espectro de infrarrojo de la 6-Amino-2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8c.



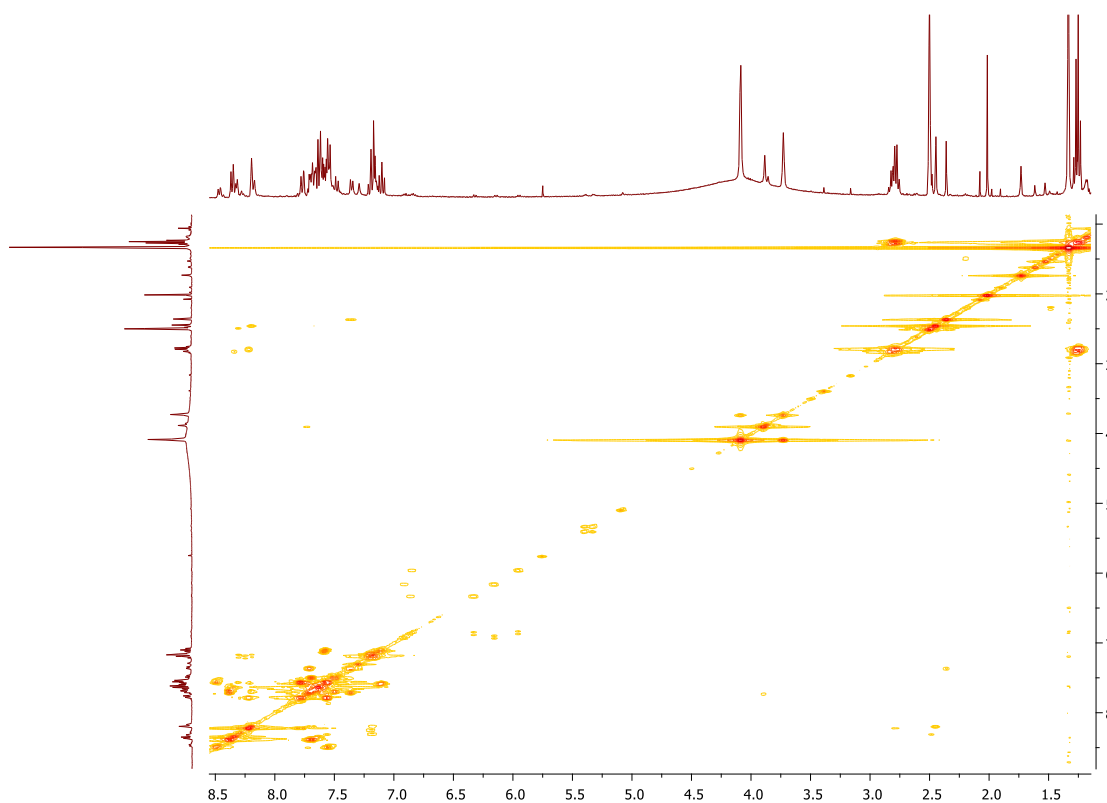
Espectro de ¹H-RMN de la 6-Amino-2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8c.



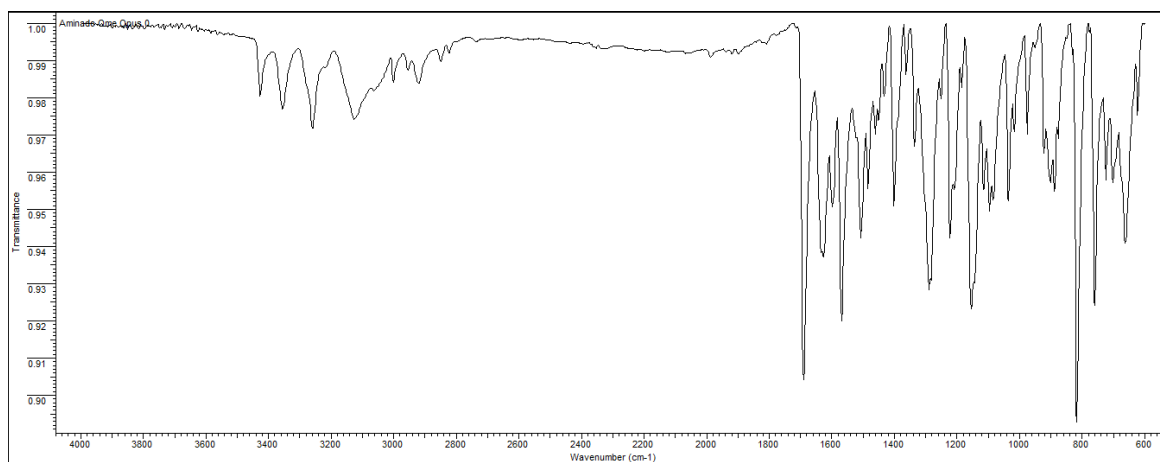
Espectro de ^{13}C -RMN de la 6-Amino-2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8c .



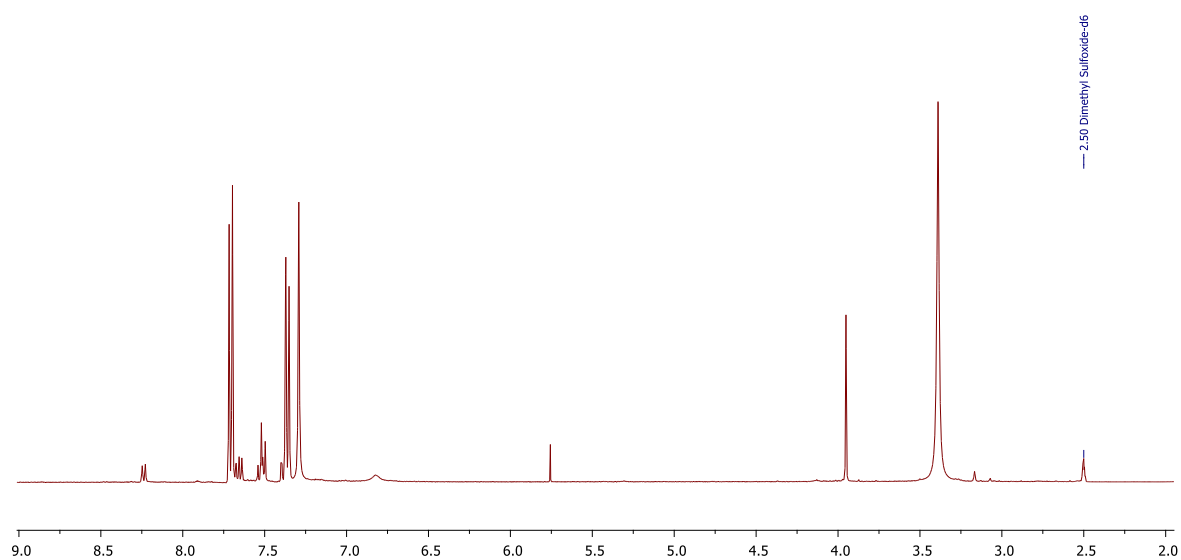
Espectro $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY de la 6-Amino-2-etil-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8c.



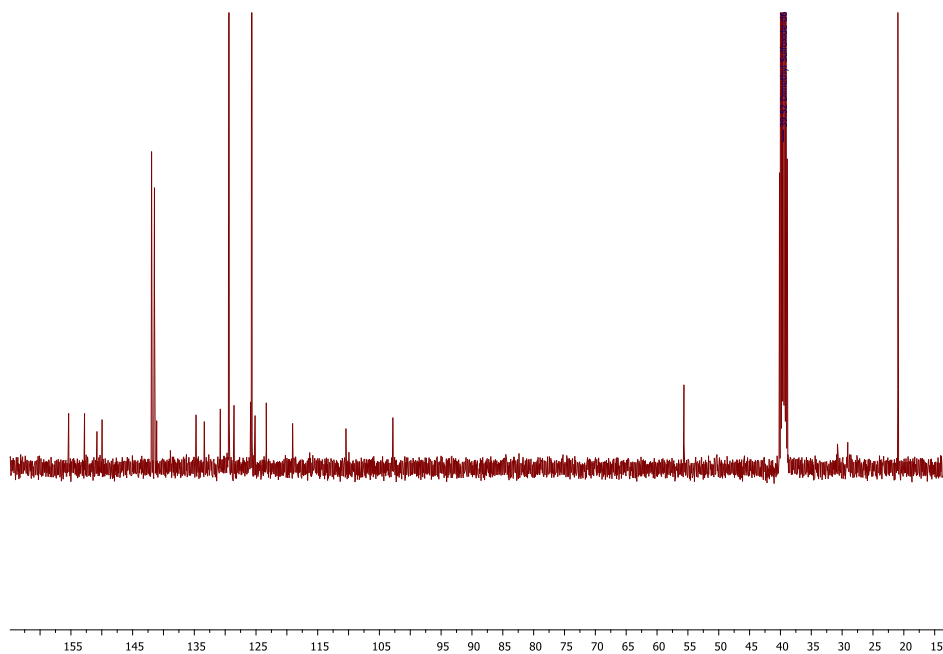
Espectro de infrarrojo de la 6-Amino-2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8d.



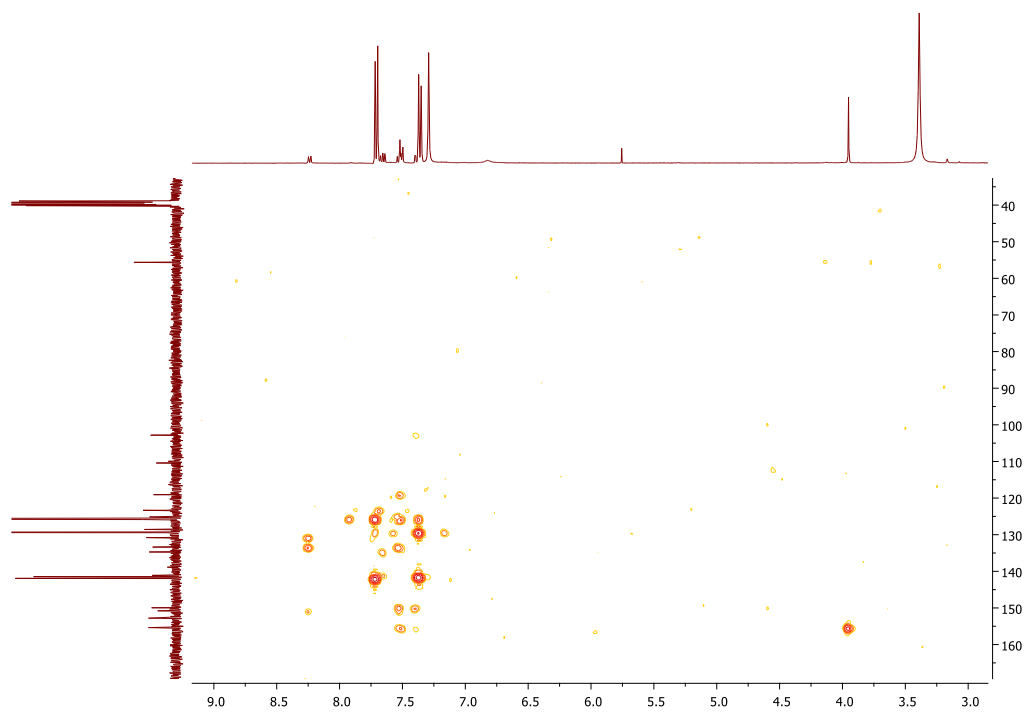
Espectro de ¹H-RMN de la 6-Amino-2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8d.



Espectro de ^{13}C -RMN de la 6-Amino-2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8d.



Espectro ^1H , ^1H -COSY de la 6-Amino-2-metoxi-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8d.



Espectro ^1H , ^{13}C HMBC de la 6-Amino-2-flúor-7H-indeno[2,1-c]quinolina 8e.

