

NUEVAS N-[2-(α -FURIL((FURAN-2-IL)VINIL)-TETRAHIDROQUINOLIL-
4) ACETAMIDAS COMO CAPTADORES DE RADICALES LIBRES Y
COMO PRECURSORES INDISPENSABLES DE
ISOINDOLOQUINOLINAS

LUZ KARIME LUNA PARADA
Cód. 2020610

Trabajo de Grado para
Optar por el título de Química



LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR -
LQOBio
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2009

NUEVAS N-[2-(α -FURIL((FURAN-2-IL)VINIL)-TETRAHIDRQUINOLIL-4)
ACETAMIDAS COMO CAPTADORES DE RADICALES LIBRES Y
COMO PRECURSORES INDISPENSABLES DE
ISOINDOLOQUINOLINAS

Autor:
LUZ KARIME LUNA PARADA.
Cód. 2020610

Co-director:
CARLOS MARIO MELÉNDEZ GÓMEZ, *Qco.*

Director:
VLADÍMIR V. KOUZNETSOV, *Ph.D, D.Sc.*



LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR -
LQOBio
ESCUELA DE QUÍMICA
FACULTAD DE CIENCIAS
UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
BUCARAMANGA
2009

DEDICATORIA

A Dios,

A mis padres, Guillermo y Leonor, "padre de mis extrañas y mamacita linda", por su amor profundo, paciencia, dedicación, esfuerzos y oraciones, por lograr sacar a sus hijas adelante.

A mi hermanita del alma, Sandra, "burucita", por ser siempre mi apoyo y mi orgullo.

A Eduardo, por su amor incondicional y compañía, logrando formar el complemento perfecto: "EduKar"

AGRADECIMIENTOS

Expreso mis más sinceros agradecimientos a:

Al profesor *Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc*, Director del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, por brindarme la oportunidad de conocer, trabajar y aprender a amar, el duro pero fascinante mundo de la química orgánica sintética; por sus acertadas orientaciones y consejos, y por su paciencia en todos los momentos difíciles.

A *Carlos Mario Melendez, Qco*, por involucrarse de lleno en la realización de este proyecto, por ser el “microjefe” y aceptarme como su “pupila”, por aportarme sus conocimientos, pero sobre todo por sus consejos y palabras de ánimo en el momento oportuno.

A la profesora *Elena E. Stashenko, PhD*, Representante legal del Centro Nacional de Investigaciones para la Agroindustrialización de Especies Vegetales Aromáticas y Medicinales (CENIVAM); por su colaboración y amabilidad en la toma de los espectros de CG-EM.

Al *Dr. Luis Astudillo Saavedra*, Instituto de Recursos Naturales de la Universidad de Talca, Chile, y el *Dr. Ricardo Fierro*, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá por su colaboración en la toma de espectros de RMN.

A *Amner Muñoz Acevedo Qco. MSc.* por su invaluable ayuda y largas horas de traspaso para la realización de bioensayos.

A todos los que son o han hecho parte del mejor grupo de investigación, LQOBio, Leo, John, Gregorio, Diego Merchán, Diego Amado, Arnold, Josué, Santiago, Aurora, Cesar, Fercho, Piru, Jose Luis, Nando, con quienes compartí horas gratas de trabajo con un fin común, ser los mejores entre los mejores.

A Jose y Joha, por ser mis amigos, mis compadres, mis vecinos... por compartir conmigo gratos recuerdos, jornadas largas de estudio así como momentos de sano esparcimiento social...

A todos mis amigos, presentes en cada uno de los momentos de mi formación profesional, Jennifer, Andrés, Angelita... en fin, a todos y cada uno que en algún momento creyeron en mí, espero nunca defraudarlos.

TITULO: NUEVAS N-[2-(α -FURIL((FURAN-2-IL)VINIL)-TETRAHIDROQUINOLIL-4) ACETAMIDAS COMO CAPTADORES DE RADICALES LIBRES Y COMO PRECURSORES INDISPENSABLES DE ISOINDOLOQUINOLINAS¹

Autor: LUNA PARADA, Luz Karime **

Palabras claves: 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, imino Diels Alder, capacidad antioxidante, ABTS.

Contenido:

Las tetrahydroquinolinas, quinolinas, o isoindoloquinolinas, heterociclos de origen natural o sintético son blancos interesantes de estudio, ya que presentan una amplia gama de actividades relevantes en sistemas biológicos, como son actividades antiparasitarias, antitumorales y antifúngicos entre otros, lo que ha generado el desarrollo de un número importante de sus derivados.

Por tal razón, en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), se desarrolló la síntesis de nuevos compuestos con diversidad estructural enfocada hacia los derivados tetrahydroquinolínicos C-2 α -fúril o (furan-2-il)vinil sustituidos, vía la metodología de cicloadición imino Diels-Alder multicomponente, usando diversas aminas aromáticas, N-vinil acetamida, furfuraldehído y el 3-(2-fúril)acrilaldehído. Del presente trabajo, se resalta la estereoquímica encontrada para los diferentes compuestos, en lo cuales los sustituyentes en posición C-2 y C-4 del anillo tetrahydroquinolínico se encuentran en configuración trans, hecho poco usual y no repartado en la literatura para esta metodología (una de las metodologías mas ampliamente utilizadas para este tipo de estructuras).

Finalmente se evaluó la capacidad antioxidante equivalente al Trolox[®] de las 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas aplicando el método desarrollado en el LQOBio, en la búsqueda de nuevas moléculas antioxidantes lo que arrojó como resultado valores de TEAC superiores a los antioxidantes comerciales para la mayoría de los compuestos estudiados.

¹ Proyecto de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela Química. Director Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, Dsc.*
Codirector Carlos Mario Meléndez, *Qco.*

TITLE: NEW N-[2-(α -FURYL((FURAN-2-YL)VINYL)-TETRAHYDROQUINOLIL-4) ACETAMIDES AS FREE RADICAL CAPTORS AND ESSENTIAL ISOINDOLOQUINOLINES PRECURSORS *

Author: LUNA PARADA, Luz Karime **

Keywords: 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, imino Diels-Alder, antioxidant capacity, ABTS.

Content:

Natural or synthetic tetrahydroquinolines, quinolines, or isoindoloquinolines are interesting targets of studies, because of their wide activity range in several biological systems, thus an important amount of these derivatives have been developed. For this reason, at Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), the synthesis of new compounds with structural diversity have been developed oriented tetrahydroquinolines C-2 derivatives α -furyl or (furan-2-yl)vinyl substituents, through the imino Diels-Alder multicomponent cycloaddition methodology, using several aromatic amines, N-vinyl acetamide, furfuraldehyde and 3-(2-furyl)acrylaldehyde. The stereochemistry found is exalted for the different compounds, where substituents in C-2 and C-6 position on the tetrahydroquinolic ring, are in trans configuration, which is an unusual and never reported on literature for this methodology (the more broadly used methodology in the generation of this type of structure).

Finally the Trolox[®] equivalent antioxidant capacity was evaluated for 2-(α -furyl)-4-acetamidyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines using the developed method at LQOBio, in the search for new antioxidant molecules which resulted in TEAC values higher than commercial antioxidants for most of the compounds studied.

* Work of Grade

** Faculty of Sciences. School of Chemistry. Director Vladimir V. Kouznetsov, *PhD*, *Dsc*. Co-Director Carlos Mario Meléndez, *Qco*.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	
2. ESTADO DEL ARTE	4
2.1 IMPORTANCIA DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER EN LA SÍNTESIS DE MOLECULAS QUINOLÍNICAS	4
2.2. ASPECTOS BIOLÓGICOS	10
2.2.1. Alcaloides quinolínicos con alto impacto a nivel biomédico	10
2.2.2 Importancia de los derivados del furano	14
2.3 Isoindoloquinolinas de origen natural con aplicaciones biológicas	15
2.4 Agentes antioxidantes sintéticos	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 Objetivo general	20
4.2 Objetivos específicos	20
5. PARTE EXPERIMENTAL	21
5.1 OBTENCIÓN DE LAS N-[2-(α -FURIL)-TETRAHIDRQUINOLIL-4) ACETAMIDAS SUSTITUIDAS (4a-i)	21
5.1.1. Metodología general	22
5.2 OBTENCIÓN DE LAS N-[2-(FURAN-2-IL)VINIL)-TETRAHIDRQUINOLIL-4) ACETAMIDAS SUSTITUIDAS (6a-c)	27
5.2.1. Metodología general	27
5.3. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EQUIVALENTE AL TROLOX [®] DE LAS N-[2-(α -FURIL)-TETRAHIDRQUINOLIL-4) ACETAMIDAS SUSTITUIDAS (4a-h)	27
5.3.1 Metodología general	30
	X

6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	31
6.1 Síntesis de 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponente	32
6.2 Obtención de las 2-((furan-2-il)vinil)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas (6a-c) vía reacción imino Diels-Alder multicomponente	41
6.3 Evaluación de la capacidad antioxidante equivalente al Trolox [®] de las 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas (4a-h)	46
7. CONCLUSIONES	52
BIBLIOGRAFIA	53
ANEXOS	60

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de los alcaloides de origen natural isoschizogamina y isoschizogalina.	8
Figura 2. Derivados quinolínicos aislados de la <i>Cinchona officinalis</i> .	11
Figura 3. Derivados quinolínicos aislados de <i>Galipera Longinflora</i> .	12
Figura 4. Derivados quinolínicos de origen sintético con actividad antimalárica.	13
Figura 5. Derivados tetrahidroquinolínicos con diferentes actividades biológicas.	13
Figura 6. Derivados del furano.	14
Figura 7. Derivados del 2-furfuraldehído empleados como fármacos.	15
Figura 8. Derivados del isoindoloquinolinicos de origen natural.	16
Figura 9. Derivados del isoindoloquinolinicos de origen sintético.	17
Figura 10. Derivados antioxidantes sintéticos.	18
Figura 11. Espectro infrarrojo de 2-(α -fúril)-5,7-dimetil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4d).	34
Figura 12. Perfil cromatográfico y espectro de masas de la 2-(α -fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4b).	36
Figura 13. Espectro de ^1H RMN de la 2-(α -fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4b).	37
Figura 14. Ampliación de la zona alifática del espectro de ^1H RMN de la 2-[α -fúril]-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4b).	38
Figura 15. Ampliación de la zona alifática del experimento COSY para la 2-(α -fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4b).	39
Figura 16. Estructura de la 2-(α -fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4b).	40
Figura 17. Cromatograma de gases y espectro de masas de la 2-[(furan-2-il)vinil]-6-etil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6c).	42

Figura 18. Espectro de ^1H RMN de la 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6a) con ampliación de la zona aromática.	44
Figura 19. Estructura espacial de la 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6a).	45
Figura 20. Fotografías de equipo lector Versamax de Molecular Devices y microplacas utilizadas en el análisis.	48

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Síntesis de piranoquinolinas catalizadas por ácidos de Lewis.	5
Esquema 2. Síntesis de furo[c]quinolinas vía reacción domino Diels-Alder catalizada por yodo molecular.	6
Esquema 3. CAN como catalizador en la síntesis de 4-amidotetrahydroquinolinas.	7
Esquema 4. Síntesis de ciclopenta[b]quinolinas vía reacción de imino Diels-Alder intramolecular.	8
Esquema 5. Reacción imino Diels-Alder intramolecular usando soporte sólido.	9
Esquema 6. Síntesis de Arisugacin A vía reacción Diels-Alder intramolecular.	9
Esquema 7. Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolinas vía reacción imino Diels-Alder intramolecular.	10
Esquema 8. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2-furil sustituidas, vía reacción imino Diels-Alder de tres componentes.	22
Esquema 9. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2-(furan-2-il)vinil sustituidas, vía reacción imino Diels-Alder de tres componentes.	27
Esquema 10. Reacción imino Diels-Alder multicomponente. Diversificación estructural dirigida a las tetrahydroquinolinas sustituidas.	32
Esquema 11. Síntesis de 2-(α -furil)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponente.	32
Esquema 12. Posible ruta de fragmentación para la 2-(α -Furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (4b).	36

Esquema 13. Síntesis de 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponente.	41
Esquema 14. Posible ruta de fragmentación para la 2-[(furan-2-il)vinil]-6-etil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6c).	43
Esquema 15. Generación del catión radical ABTS ^{•+} .	47

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Moléculas 3a-f.	5
Tabla 2. Moléculas 6a-f	6
Tabla 3. Moléculas 8a-f.	7
Tabla 4. Moléculas 9a-f.	7
Tabla 5. Moléculas 21a-e.	10
Tabla 6. Moléculas 22a-e.	10
Tabla 7. Propiedades físicas de las 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas.	33
Tabla 8. Bandas de absorción características de la serie 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas (4a-i).	34
Tabla 9. Relación de peso molecular, ión molecular (m/z) y tiempo de retención para las 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas.	35
Tabla 10. Relación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para las señales del espectro ^1H RMN de las tetrahidroquinolinas 2-fúril sustituidas	40
Tabla 11. Relación de los desplazamientos químicos para las señales del espectro ^{13}C RMN de las tetrahidroquinolinas 2-fúril sustituidas	41
Tabla 12. Datos de cromatografía de gases/espectrometría de masa para las 2-[-(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas.	42

Tabla 13. Relación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para las señales del espectro ^1H RMN de las tetrahydroquinolinas 2--[(furan-2-il)vinil] sustituidas.	46
Tabla 14. Valores de TEAC para las tetrahydroquinolinas 2-furil sustituidas.	49

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
ANEXOS 1. Espectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados.	60
ANEXO I-4A. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4a .	61
ANEXO I-4B. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4b .	61
ANEXO I-4C. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4c .	62
ANEXO I-4D. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4d .	62
ANEXO I-4E. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4e .	63
ANEXO I-4F. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4f .	63
ANEXO I-4G. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4g .	64
ANEXO I-4H. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4h .	64
ANEXO I-4I. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4i .	65
ANEXOS 2. Cromatogramas de los compuestos sintetizados.	66
ANEXO 2-4A. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4a .	67
ANEXO 2-4B. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4b .	67
ANEXO 2-4C. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4c .	68
ANEXO 2-4D. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4d .	68
ANEXO 2-4E. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4e .	69

ANEXO 2-4F. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4f .	69
ANEXO 2-4G. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4g .	70
ANEXO 2-4H. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4h .	70
ANEXO 2-4I. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 4i .	71
ANEXO 2-6C. Cromatograma de la tetrahydroquinolina 6c .	71
ANEXOS 3. Fragmentogramas de los compuestos sintetizados.	72
ANEXO III-4A. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4a .	73
ANEXO III-4B. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4b .	73
ANEXO III-4C. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4c .	74
ANEXO III-4D. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4d .	74
ANEXO III-4E. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4e .	75
ANEXO III-4F. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4f .	75
ANEXO III-4G. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4g .	76
ANEXO III-4H. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4h .	76
ANEXO III-4I. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 4i .	77
ANEXO III-6C. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina 6c .	77
ANEXOS 4. Espectros de RMN de los compuestos sintetizados.	78
ANEXO IV-4A-1. Espectro de ¹ H-RMN de la tetrahydroquinolina 4a .	79
ANEXO IV-4B-1. Espectro de ¹ H-RMN de la tetrahydroquinolina 4b .	79

ANEXO IV-4C-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4c</u> .	80
ANEXO IV-4D-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4d</u> .	80
ANEXO IV-4E-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4e</u> .	81
ANEXO IV-4G-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4g</u> .	81
ANEXO IV-4H-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4h</u> .	82
ANEXO IV-6A-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina <u>6a</u> .	82
ANEXO IV-4A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4a</u> .	83
ANEXO IV-4B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4b</u> .	83
ANEXO IV-4C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4c</u> .	84
ANEXO IV-4D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4d</u> .	84
ANEXO IV-4E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4e</u> .	85
ANEXO IV-4G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina <u>4g</u> .	85

INTRODUCCIÓN

Hasta mediados del siglo XIX, los esfuerzos de la química estuvieron encaminados al aislamiento y estudio de las sustancias que se encuentran en los organismos vivos (principalmente, plantas); los avances en la caracterización estructural y los estudios biológicos llevaron a la ciencia química a un momento histórico y crucial; pues, por primera vez, se podía determinar cual o cuales sustancias eran las responsables de las aplicaciones medicinales de las plantas (información recopilada a lo largo del desarrollo de la sociedad).

Sin embargo, las limitaciones entorno al acceso a estas plantas y la cantidad de compuestos aislados hacían necesario y urgente el desarrollo de nuevos métodos de síntesis para acceder a dichas estructuras privilegiadas y realizar modificaciones estructurales con el fin de estudiar su comportamiento biomédico. El desarrollo de esta filosofía científica conlleva al surgimiento de la química orgánica como una ciencia propia, desarrollando métodos que le permite obtener una gran diversidad de compuestos a través de una amplia cantidad de metodologías sintéticas.

Los adelantos en la bioquímica a la par de la química orgánica llevaron al nacimiento de una rama interesante de la ciencia química. La química medicinal, presenta la relación perfecta entre la química orgánica y los estudios bioquímicos, la primera ofrece los métodos de construcción, mientras la segunda da respuesta acerca de los mecanismos moleculares de invasión y ciclo de vida, entre otros. Su objetivo es buscar sistemas moleculares que ofrezcan nuevas alternativas de tratamiento y prevención de diversas enfermedades.

La simbiosis entre química orgánica-bioquímica suele ser la base de los estudios estructura-actividad, aspecto importante no solo en la descripción de los mecanismos de acción de las moléculas, sino en la búsqueda de sistemas moleculares más efectivos. En este punto las características estructurales y, por tanto, químicas de un sistema, permiten a los científicos desarrollar una búsqueda racional de nuevos sistemas con potencial actividad.

En la actualidad se conoce que se han sintetizado más de doce millones de compuestos, de los cuales un 55-60% son sistemas heterocíclicos. La química de estos compuestos es una rama importante y muy estudiada de la ciencia orgánica. Esto, debido a la marcada actividad biológica presentada por muchos compuestos heterocíclicos difundidos en la naturaleza, compuestos, casi siempre, con estructura compleja, que han presentado sus principales usos en la medicina y en la actividad antropogénica. Dentro de estos compuestos se destacan los heterociclos nitrogenados (alcaloides), que desempeñan un papel fundamental en los procesos vitales, muchos de ellos se usan como fármacos efectivos.

Los alcaloides son productos de metabolismo secundario de las plantas y algunos animales. Una de las familias de alcaloides, ampliamente difundidos, objeto de un gran número de investigaciones, es la de los compuestos quinolínicos. El anillo de quinolina, y su forma reducida (tetrahydroquinolina) constituye la base estructural de muchos fármacos que forman parte del arsenal contra diversas enfermedades.¹

Los esqueletos de la dihidro- o tetrahydroquinolina forman parte de muchos alcaloides, cuyas arquitecturas moleculares y funciones biológicas han estado y están en el centro de atención de los químicos orgánicos y químicos medicinales. Las tetrahydroquinolinas (análogos hidrogenados de la quinolina) ofrecen una versatilidad interesante como precursores en las síntesis de productos naturales.

Dentro de la amplia gama de métodos para la síntesis de estos compuestos, se encuentran las reacciones de cicloadición [4+2], metodología potente y ampliamente usada en la química de productos naturales. También conocida como reacción de Diels-Alder (quienes por primera vez demostraron la posibilidad de interactuar entre un dieno y un alqueno).

Desde entonces, esta reacción "simple" ha tenido vertiginoso desarrollo, arrojando como resultado, una amplia cantidad de metodologías para la obtención de sistemas carbociclos y heterociclos de seis miembros. En su versión moderna, la reacción de Povarov² (reacción imino Diels-

Alder) amplia las fronteras hacia el uso de bases de Schiff como dieno en la obtención de las tetrahydroquinolinas polifuncionalizadas. Esta reacción de cicloadición [4+2] puede ser aplicada en la química orgánica “verde” como demuestran los trabajos recientes de nuestro laboratorio.³

Teniendo en cuenta las propiedades tanto químicas como biológicas de la tetrahydroquinolinas, y aprovechando la utilidad sintética que presenta la reacción [4 π +2 π] imino Diels-Alder intermolecular en su versión multi-componente, ampliamente desarrollada en nuestro grupo de investigación,⁴ el presente trabajo busca, a través de dicha metodología, la síntesis efectiva de nuevos cicloaductos, N-[2-(α -fúril)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinil-4]acetamidas y N-[2-(trans-fúril)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinil-4]acetamidas, cuyo potencial sintético ofrezca la construcción del sistema hexahidro-oxoisoindolo[2,1-*a*]quinolina por medio de la reacción de Diels-Alder del furano, en su variante intramolecular. Así mismo, determinar la capacidad antioxidante de los derivados tetrahydroquinolínicos, empleando recursos y metodologías desarrollados propios en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular.

El presente trabajo se hizo gracias a la ayuda financiera de la UIS y Colciencias a través de proyectos DIF N° 5151 y proyecto CENIVAM (contrato 423-2004).

2. ESTADO DEL ARTE

La familia de los sistemas quinolínicos ha sido de alto impacto debido al amplio espectro de actividades que exhiben sus derivados, además de su versatilidad biológica, éstos pueden actuar como analgésicos, hipertensores, amebicidas, virucidas, entre muchas otras. Razón por la cual, el desarrollo de nuevas rutas que permitan construir y modificar este núcleo es objeto constante de investigación.⁵ La ejecución de dichas rutas tiene como objetivo acceder a los sistemas activos y realizar modificaciones, que permitan mejorar los parámetros físico-bioquímicos de éstos.

El anillo quinolínico ha sido sintetizado por varias rutas convencionales conocidas como Skraup,⁶ Doebner-von Miller,⁷ Friedländer,⁸ Pfitzinger,⁹ Conrad-Limpach,¹⁰ Combes. Estas estrategias fueron usadas para la síntesis de quinolinas sustituidas bioactivas.

Los métodos recientes para la obtención de quinolinas a menudo no permiten la diversidad y sustitución sobre el sistema quinolínico.¹¹ Sin embargo, algunas investigaciones en la química de derivados quinolínicos han demostrado que reacciones de ciclación catalizadas por metales o cicloadiciones catalizadas por ácidos de precursores apropiados pueden competir con las síntesis clásicas en forma eficaz.

2.1 IMPORTANCIA DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER EN LA SÍNTESIS DE MOLECULAS QUINOLÍNICAS

En la síntesis orgánica moderna está plenamente demostrado que uno de los métodos más eficaces en la construcción de heterociclos nitrogenados involucra las reacciones de cicloadición.¹² La reacción de Diels-Alder es una de las metodologías mejor conocidas en la química orgánica, ampliamente usada para construir en una vía regio- y estereo-controlada, anillos de seis miembros con cuatro centros estereogénicos. Con el potencial de formar enlaces carbono-carbono, carbono-heteroátomos y heteroátomo-heteroátomo, esta reacción es una ruta sintética versátil para construir moléculas sencillas y complejas.¹³

Las tendencias actuales están encaminadas a la búsqueda de nuevas condiciones de reacción (disolventes, catalizadores, reactantes) que hagan de esta una ruta rápida y efectiva para acceder a moléculas sencillas y complejas. Las investigaciones recientes muestran que los triflatos de lantanido (Yb(OTf)₃, Sc(OTf)₃, entre otros) han sido usados como catalizadores para esta reacción.^{14,15} Sin embargo, los ácidos de Lewis como BF₃·OEt₂, TiCl₄, AlCl₃, InCl₃ y el BiCl₃ son los agentes más conocidos y estudiados como catalizadores efectivos para estas reacciones de cicloadición. Debido a su amplio uso en la reacción imino Diels-Alder, las ventajas que ofrecen en torno a su estabilidad en medios acuosos, entre otras, su uso se ha convertido en un capítulo muy importante en el desarrollo de la metodología imino Diels Alder.

En los últimos años los halogenuros de indio han surgido como ácidos de Lewis tolerantes al agua impartiendo regio y quimioselectividad en varias transformaciones orgánicas. La realización de la reacción entre diferentes anilinas (**1**) 3,4-dihidropirano (**2**) en presencia de 5% mol de tricloruro de indio (InCl₃) como catalizador, usando como disolvente acetonitrilo a temperatura ambiente, llevó a la síntesis de 2-(hidroxipropil)piranotetrahydroquinolinas (**3**) con buenos rendimientos¹⁶ (Esquema 1).

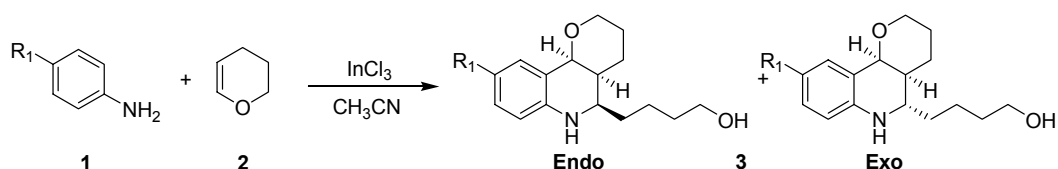


Tabla 1. Moléculas 3a-f

Moléculas 3	R ₁	%	endo/exo
a	H	90	95:5
b	CH ₃	85	90:10
c	OCH ₃	87	85:15
d	F	85	95:5
e	Cl	90	93:7
f	Br	88	90:10

Esquema 1. Síntesis de piranoquinolinas catalizadas por ácidos de Lewis.

Asimismo, el yodo molecular ha sido empleado en reacciones imino Diels-Alder como catalizador (ácido de Lewis). Recientemente se reportó la síntesis de [2,3-*c*] furano-tetrahidroquinolinas (**6**) usando como catalizador eficiente en el tratamiento de las anilinas (**4**) con el 2,3-dihidrofurano (**5**) en condiciones suaves de reacción. Los productos fueron obtenidos como una mezcla de isómeros endo/exo en muy buenos rendimientos ¹⁷ (Esquema 2).

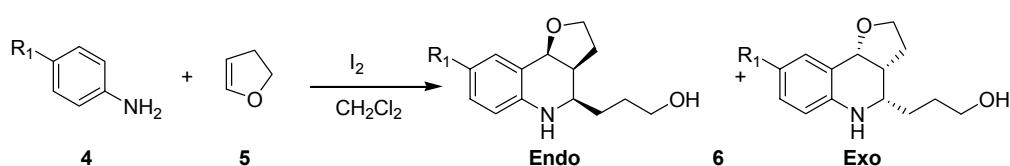


Tabla 2. Moléculas 6a-f

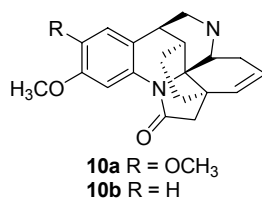
Moléculas 6	R ₁	%	endo/exo
a	H	88	30:70
b	CH ₃	93	37:63
c	OCH ₃	87	56:44
d	F	85	57:43
e	Cl	77	54:46
f	Br	80	56:44

Esquema 2. Síntesis de furo[*c*]quinolinas vía reacción domino Diels-Alder catalizada por yodo molecular.

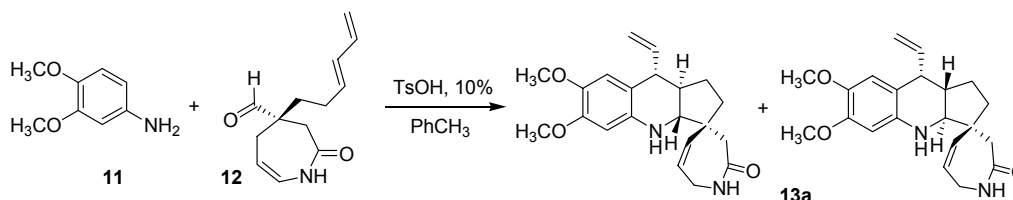
Reacciones tipo domino Diels-Alder fueron realizadas usando el yodotrimetilsilano, dihidropirano (o dihidrofurano) y arilazidas, obteniendo las furano(pirano)quinolinas en muy buenos rendimientos y con buenas relaciones exo/endo.¹⁸

El empleo de la sal de cerio, - nitrato de amonio cérico (CAN), ha sido objeto de estudio como catalizador en este tipo de reacciones de cicloadición [4+2] con excelentes resultados.¹⁹ Un estudio para la obtención de tetrahidroquinolinas vía reacción imino Diels-Alder (Povarov) muestra la estereoselectividad de las *cis*-2-aril-tetrahidroquinolinas (**8,9**) mediante el uso de las N-ariliminas y la N-vinilpirrolidona. Su obtención es promovida por el CAN en acetonitrilo y a temperatura ambiente. Los rendimientos obtenidos fueron mayores del 52% ²⁰ (Esquema 3).

Figura 1. Estructura de los alcaloides de origen natural isoschizogamina y isoschizogalina.



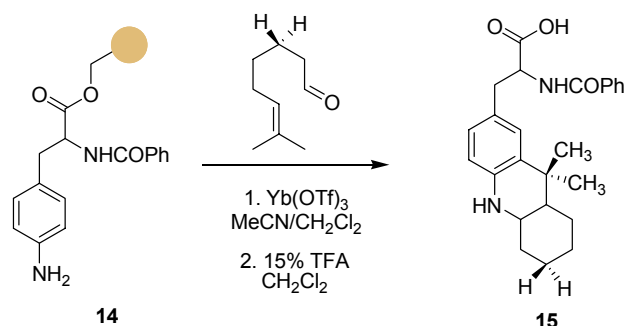
Ésta consiste en la interacción entre la 3,4-dimetoxianilina (**11**) y aldehído heptacíclico (**12**), usando como catalizador el TsOH en tolueno (esquema 4).



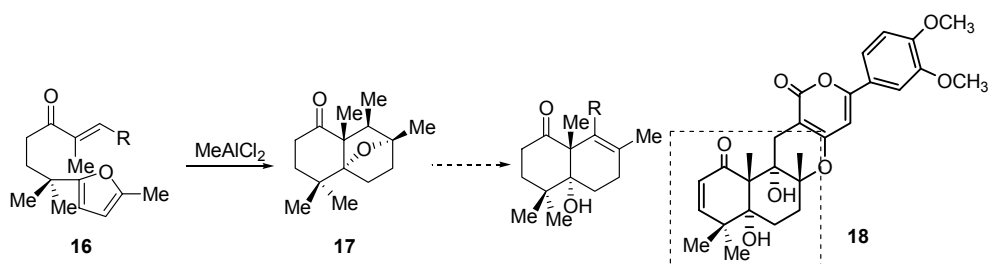
Esquema 4. Síntesis de ciclopenta[*b*]quinolinas vía reacción de imino Diels-Alder intramolecular.

En 1998 Kiselyov y colaboradores fueron pioneros en el uso de la reacción imino Diels-Alder intramolecular, sintetizando derivados tetrahidroquinolínicos como un solo diastereoisómero (**15**) con un rendimiento del 88%, usando anilina previamente anclada en presencia de (R)-(+)-citronelal (**14**) y el Yb(OTf)₃ y con mezclas de acetonitrilo y diclorometano, seguido de un tratamiento con un 15% de TFA en diclorometano para desanclar el producto de la resina²⁴ (Esquema 5).

Desde que fueran usados por primera vez, en 1921, los furanos han sido empleados frecuentemente como dienos en reacciones Diels-Alder. Varios grupos han sido estudiados en las reacciones Diels-Alder intramolecular de furanos con varios dienófilos porque estas reacciones pueden generar en un solo paso con alta estereoselectividad, anillos oxatricíclicos, intermediarios bastante útiles en la síntesis orgánica. Por ejemplo, en la construcción del anillo AB de Arisugacin A (**18**), importante por ser inhibidor de la acetilcolinesterasa²⁵ (Esquema 6).

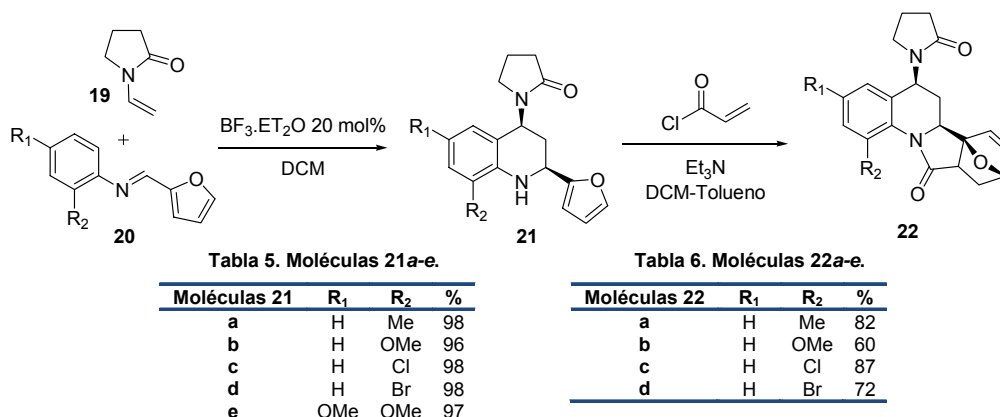


Esquema 5. Reacción imino Diels-Alder intramolecular usando soporte sólido.



Esquema 6. Síntesis de Arisugacin A vía reacción Diels-Alder intramolecular.

Transformaciones químicas realizadas por el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular de la UIS fueron publicadas recientemente, entre ellas, la síntesis de 2-(α -furyl)tetrahydroquinolinas (**21**) polifuncionalizadas vía reacción imino Diels-Alder que fue llevada a cabo por medio de la cicloadición de N-(α -furyliden)anilinas (**20**) y la N-vinilpirrolidona (**19**) en diclorometano. Dichos aductos, que poseen en su estructura el anillo furánico, sufrieron cicloadición intramolecular mediante una reacción de N-acilación con cloruro de aciloilo convirtiéndose en los derivados isoindolo[2,1-*a*]quinolínicos (**22**) con muy buenos rendimientos⁴ (Esquema 7).



Esquema 7. Síntesis de isoindolo[2,1-a]quinolinas vía reacción imino Diels-Alder intramolecular.

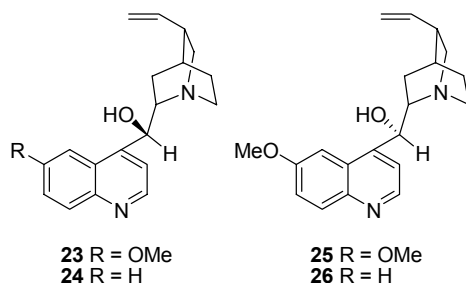
2.2. ASPECTOS BIOLÓGICOS

2.2.1. Alcaloides quinolínicos con alto impacto a nivel biomédico

Uno de los grupos más importantes de heterociclos nitrogenados es la familia de alcaloides quinolínicos, ampliamente conocidos, estudiados y utilizados en diversos campos, incluyendo medicina.¹ Así, se encontraron compuestos como la quinina (**23**) y la cinchonidina (**24**), que fueron aisladas de la *Cinchona officinalis* en 1820 y que adquirieron gran importancia en la lucha contra el *Plasmodium falciparum*, parásito (protozoo) de la malaria, una de las principales enfermedades en los países tropicales. Asimismo, se aislaron más de 20 alcaloides con importante actividad entre los que se encuentran la quinidina (**25**) y la cinconina (**26**)²⁶ (Figura 2).

Otros derivados quinolínicos, C-2 sustituidos, de origen natural y con actividad biológica importante fueron aislados del árbol boliviano *Galipea Longiflora*, perteneciente a la familia *Rutaceae*.

Figura 2. Derivados quinolínicos aislados de la *Cinchona officinalis*.



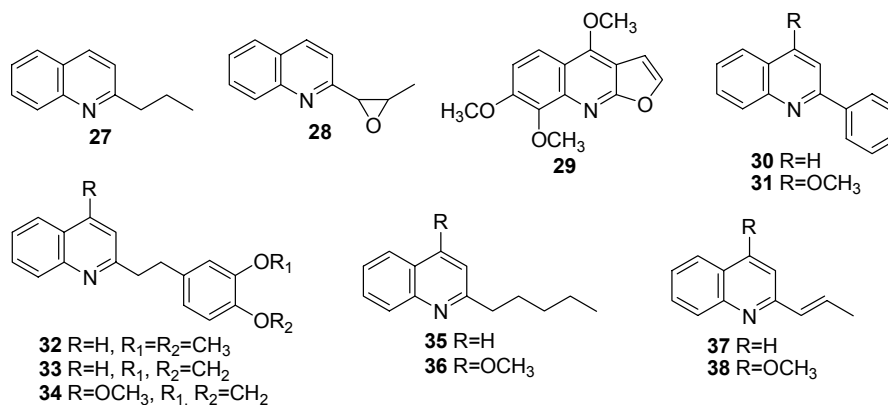
En total fueron 13 compuestos aislados, y se encontró que aquellos con mayor actividad biológica fueron la 2-(*n*-propil)quinolina (**27**) y la chimanina D (**28**), prometedores agentes antiparasitarios. Los extractos del tallo, raíz y hojas de este árbol presentaron actividad *in vitro* contra *Leishmania ssp* y *Trypanosoma cruzi*, organismos responsables de leishmaniasis y la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas).²⁷

Los análisis realizados sobre estos extractos permitieron reconocer otros alcaloides activos, entre los que se encuentran la skimmianina (**29**) (furo[2,3-*b*]quinolina), diferentes quinolinas 2-sustituidas (**32-38**)²⁸ (Figura 3).

Estos compuestos sirvieron como estructura-modelo para la síntesis de nuevos análogos en la búsqueda de potenciales fármacos antiparasitarios.

Una ruta para la síntesis de la quinina fue descrita oficialmente en 1944 por Woodward y Von Doering al igual que Kokovic y colaboradores en 1970,²⁹ pero fue en el año 2001 cuando Stork y colaboradores reportaron la primera síntesis estereoselectiva de la quinina y quinidina a partir de la oxidación de deoxiquinina en presencia de hidruro de sodio y dimetilsulfoxido anhidro.³⁰

Figura 3. Derivados quinolínicos aislados de *Galipera Longiflora*.



De esta manera, aparecieron análogos quinolínicos más sencillos (4- y 8-amino sustituidos) con una alta actividad antiparasitaria en la lucha contra los plasmodios de la malaria como los son la cloroquina (**39**)³¹ (sintetizada en 1934, y ampliamente utilizada como la primera opción en la terapia contra la malaria, pero debido a la resistencia presentada por el *P. falciparum*, además de sus efectos tóxicos, se limitó su uso) y la primaquina (**40**)³² (Figura 4).

Asimismo, los análogos reducidos de la quinolina, las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, tanto naturales como sintéticas han presentado actividad biológica importante. En el año 1981, Omura y Nakagawa,³³ aislaron de los cultivos de bacterias *Streptomyces nitrosporeus*, la virantmicina (**41**) (Figura 5), un derivado que presenta su principal actividad contra el ADN y el ARN viral, y que fue caracterizado por medios espectroscópicos demostrando su relación estructural con el núcleo de la tetrahidroquinolina.³⁴

Recientemente, el estudio sintético de la mezcla racémica (±)-virantmicina realizado por Brase y colaboradores,³⁵ concluyó con la construcción de un noble precursor de este potente antibiótico natural con un rendimiento global del 49%.

Figura 4. Derivados quinolínicos de origen sintético con actividad antimalárica.

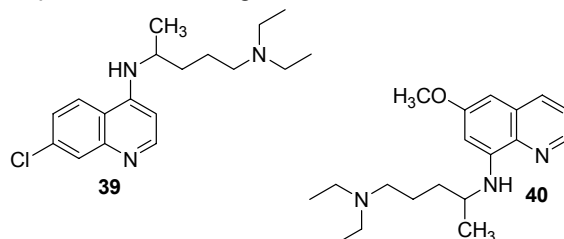
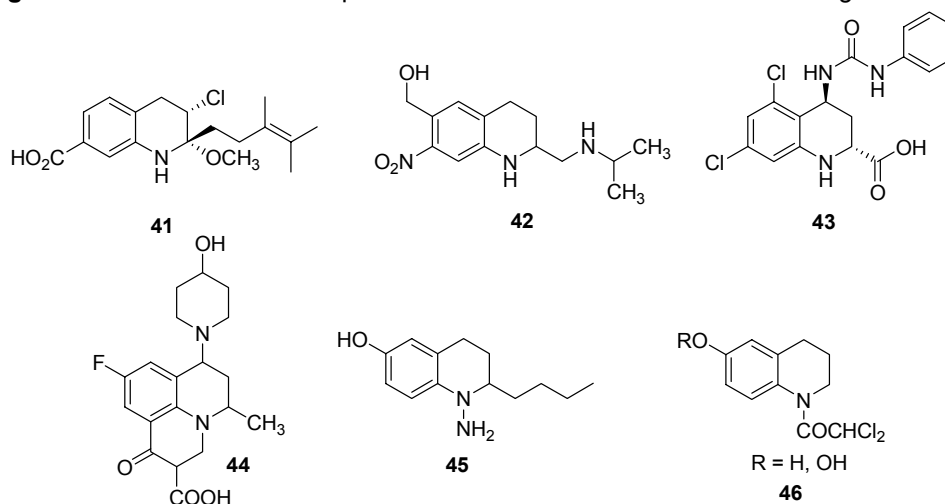


Figura 5. Derivados tetrahydroquinolínicos con diferentes actividades biológicas.



De igual forma existen un diverso número de derivados tetrahydroquinolínicos que se emplean en la actualidad como fármacos, entre los que se puede mencionar la oxamniquina (**42**), empleado como agente antiesquistosómico en el tratamiento contra la enfermedad producida por *Schistosoma Mansoni* o esquistosomiasis que se presenta en mayor proporción en los países en vía de desarrollo. Se cree que este fármaco actúa vía la inhibición de la síntesis tanto del ADN como del ARN, y en consecuencia la síntesis proteica de esquistosomas³⁶ (Figura 5).

El derivado 2-acil-tetrahydroquinolínico conocido como L-689.560 (**43**), actúa como antagonistas de la glicina *in vivo* e *in vitro*, asociado al receptor activado por N-metil-D-aspartato.³⁷ Este amino derivado es considerado como un efectivo agente neuroprotector.

Igualmente, existen otras tetrahydroquinolinas que han presentado actividades biológicas como potenciales antibióticos (nadifloxacina, **44**),³⁸ antihistamínica (molécula, **45**)³⁹ o antiamebica (derivados, **46**)⁴⁰, entre otras (Figura 5).

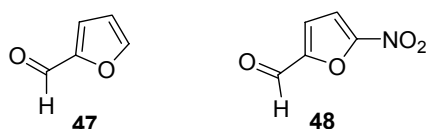
2.2.2 Importancia de los Derivados del Furano

Con el aprovechamiento de los recursos renovables, la sociedad ha encontrado una fuente de productos químicos básicos, los cuales ha explotado en su estado natural o después de transformaciones, aumentando su potencial biológico.

La producción de 2-furfuraldehído (**47**) (furfural) a partir de pentosas que se encuentran en desechos como tuzas de maíz o bagazo de caña de azúcar representa un claro ejemplo de ello.

De hecho, a partir de la obtención del 2-furfuraldehído, se han sintetizado diferentes derivados y posiblemente, uno de los más importantes es el 5-nitro-2-furfuraldehído (**48**) debido a su presencia en numerosos derivados sintéticos con propiedades antiparasitarias y antifúngicas (Figura 6).

Figura 6. Derivados del furano.

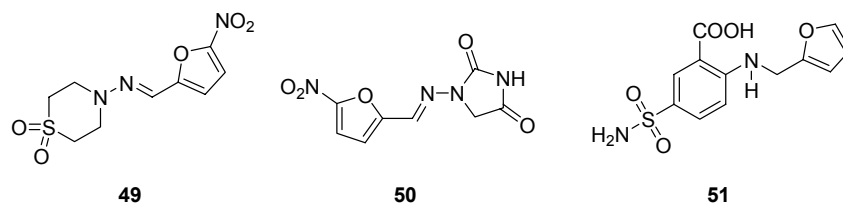


Entre los compuestos antiprotozoarios se encuentra el nifurtimox (**49**) (Figura 7), el cual ha demostrado una alta efectividad contra la especie *Trypanosoma cruzi*,⁴¹ parásito responsable de la tripanosomiasis americana o enfermedad de Chagas, una de las principales enfermedades parasitarias de países tropicales.

Otros ejemplos de derivados del 5-nitro-2-furfuraldehído son la nitrofurantoina (**50**) utilizado como agente antibacteriano⁴² y la

furosemina (**51**) importante por su conocida función diurética⁴³ (Figura 7).

Figura 7. Derivados del 2-furfuraldehído empleados como fármacos.

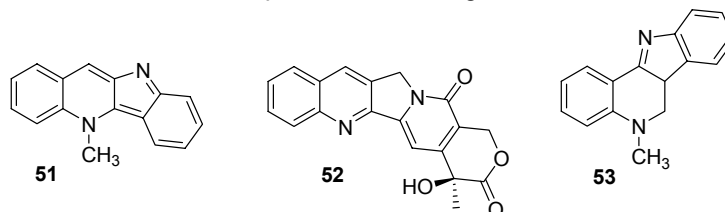


2.3 ISOINDOLOQUINOLINAS DE ORIGEN NATURAL CON APLICACIONES BIOLÓGICAS

Otro grupo de compuestos heterocíclicos que se encuentran en un gran número de productos naturales son aquellos basados en el sistema indoloquinolínico, cuyos derivados han presentado un amplio espectro de actividades biológicas, por lo que han adquirido gran importancia a nivel farmacológico. En consecuencia, se han invertido muchos esfuerzos sintéticos en la búsqueda de nuevos análogos de esta familia con posible actividad biológica.

La criptolepina (**51**) (5-metil-5H-indolo[3,2-*b*]quinolina) (Figura 8) es un alcaloide indoloquinolínico encontrado al oeste de África. Aislada de la especie *Cryptolepis sanguinolenta*⁴⁴ de la familia de *Periplocaceae*. La preparación de las raíces de esta planta se utiliza para el tratamiento de la malaria así como de otras enfermedades.⁴⁵ Estudios han demostrado la potente actividad antiparasitaria de este compuesto así como sus propiedades citotóxicas debido a su capacidad intercalante en el ADN, además de la inhibición de la topoisomerasa II estabilizando el complejo covalente Topo II-ADN, lo cual la convierte en un prometedor agente anticancerígeno.⁴⁶ Es interesante que su síntesis fue reportada en 1906 por Fichter y Boheringer, 23 años antes de su aislamiento.⁴⁷

Figura 8. Derivados del isoindoloquinolinicos de origen natural.

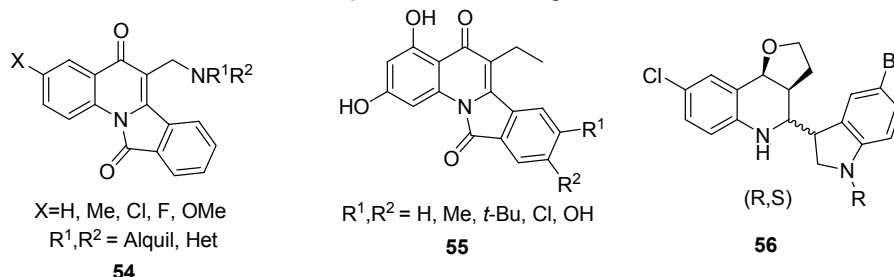


La camptotecina (**52**) (Figura 8) fue aislada en 1966 del árbol *Camptotheca acuminata*.⁴⁸ Desde su descubrimiento se ha utilizado como un potente agente anticancerígeno. Debido a la importancia biológica de este alcaloide, se ha llevado a cabo la síntesis de varios análogos con interesantes actividades contra distintos tipos de cáncer.⁴⁹ Investigaciones realizadas sobre el mecanismo de acción de la camptotecina muestran que este consiste en la inhibición de la enzima topoisomerasa I, involucrada en los procesos de replicación y transcripción del ADN.⁵⁰

La criptosanguinolentina (**53**) (isocriptolepina) (Figura 8) es uno de los más importantes alcaloides isoindoloquinolínicos, aislado en 1995, de las raíces de la planta *Cryptolepis sanguinolenta* del occidente africano.⁵¹ Las infusiones de la raíz de esta planta son utilizadas para el tratamiento de la fiebre. En los últimos años, se ha buscado la síntesis de análogos de este tipo de compuestos, debido a que puede intercalarse en la doble hélice del ADN produciendo un cambio dramático en su estructura, lo que genera la inhibición de la transcripción y replicación del mismo. Por otra parte, ha presentado interesante actividad antiparasitaria, sobre todo, contra los plasmodios de la malaria.⁵²

De igual manera, las isoindoloquinolinas de origen sintético han mostrado actividad biológica importante. Por ejemplo, las trihidroxiisoindoloquinolinas (**54**)⁵³ han mostrado actividad contra la ADN-girasa bacteriana y la topoisomerasa II humana, del mismo modo las 5,11-dioxosustituidas (**55**)⁵⁴ (Figura 9) han presentado efectos protectores en el tratamiento de la hipoxia.

Figura 9. Derivados del isoindoloquinolinicos de origen sintético.



Igualmente, hacia el año 2002 se reportó un nuevo grupo de agentes antibacterianos, compuestos bastante eficaces frente a las cepas resistentes de bacterias gran-positivas; derivados 2-(1-*H*-indol-3-yl)tetrahidroquinolínicos (**56**)⁵⁵ (Figura 9) presentaron actividad antibacteriana específica contra *Staphylococcus aureus*.

2.4 AGENTES ANTIOXIDANTES SINTÉTICOS

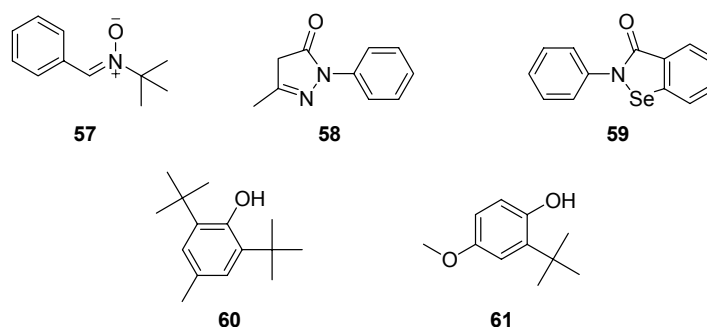
La participación activa del oxígeno y de radicales libres en la patogénesis de varias enfermedades humanas tales como el cáncer, envejecimiento y arterioesclerosis está siendo cada día más reconocida. El oxígeno activo y radicales libres como el anión superóxido, peróxido de hidrogeno, y el ion hidroxilo son formados constantemente por el metabolismo normal del cuerpo humano. Su acción se opone a un sistema equilibrado de defensas antioxidantes, incluidos los compuestos antioxidantes y enzimas. Perturbar este equilibrio oxidativo causa el estrés, que puede conducir a lesiones y muerte de células.⁵⁶

El estrés oxidativo de componentes celulares tales como proteínas, ácidos grasos insaturados y el ADN se encuentra asociado con trastornos biológicos como el cáncer, accidentes cerebrovasculares o con la degeneración en el envejecimiento neuronal.

Asimismo, los altos niveles de consumo de oxígeno, ácidos grasos insaturados y de hierro, combinado con la baja capacidad antioxidante y la ausencia de regeneración neuronal, hacen que el cerebro este extremadamente susceptible a daños causados por radicales.

Extrañamente existen muy pocos agentes antioxidantes que han sido propuestos como candidatos en el desarrollo clínico de los mismos, entre estos se encuentran tBPN (**57**), edaravone (**58**) y ebselen (**59**)⁵⁷ (Figura 10).

Figura 10. Derivados antioxidantes sintéticos



Del mismo modo existen otros derivados antioxidantes sintéticos ampliamente reconocidos como son el BHT (2,6-di-tertbutil-4-metilfenol) (**60**) y BHA ((2-tertbutil-4-metoxifenol) (**61**) (Figura 10), utilizados principalmente en la industria alimentaria. Recientemente, se ha incrementado la búsqueda de antioxidantes para ser usados en esta industria, junto con otras especies y productos oxidables, como artículos cosméticos, plásticos y bases de nuevos fármacos, y así tener alternativas de sustitución de estos antioxidantes sintéticos, debido a las restricciones de carcinogenicidad que éstos presentan.⁵⁸ Por este motivo, se ha fomentado la selección de fuentes de origen natural y sintético para la investigación y desarrollo de antioxidantes.

El ensayo de capacidad antioxidante equivalente al Trolox (siglas en inglés, TEAC) es ampliamente aplicado para determinar la cantidad de radicales que pueden ser atrapados por un agente antioxidante (AO).⁵⁹ En las versiones más recientes de este ensayo, el agente antioxidante se adiciona a una solución preformada de catión radical ABTS⁺ y después de un tiempo fijo el catión radical ABTS⁺ remanente se cuantifica espectrofotométricamente. La reducción en la concentración del catión radical ABTS⁺ inducida por cierta concentración de un antioxidante se relaciona con la concentración de Trolox y da el valor TEAC de dicho antioxidante. El ensayo es rápido, fácil y se correlaciona con la actividad biológica de antioxidantes.⁶⁰

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido al avance que ha alcanzado la ciencia en los últimos años, y por ende la química orgánica, se han logrado sintetizar un sin número de compuestos con el fin de encontrar moléculas biológicamente activas que permitan el desarrollo de nuevos fármacos. Sin embargo, muchas de las rutas utilizadas son complejas y por lo tanto costosas, por lo que la tendencia en la química heterocíclica es construir rápidamente moléculas a partir de materiales simples y económicos.

Una de las metodologías más poderosas, y en consecuencia una de las más importantes, en la generación de heterociclos, es la reacción Diels Alder. Esta reacción ha sido utilizada en la generación de diversos sistemas tetrahydroquinolínicos y quinolínicos, compuestos que han presentado una amplia gama de actividades biológicas entre las que se destaca su papel en la lucha contra las enfermedades parasitarias. Por lo anterior, es necesario proponer rutas simples que permitan tener acceso a estos sistemas que pueden ser blancos interesantes en la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antifúngica, antiparasitaria, antitumoral, antioxidante, entre otras.

A la luz de los resultados bibliográficos estudiados y basándose en la experiencia del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, se propone la siguiente hipótesis de trabajo : La realización de la reacción imino Diels Alder de tres componentes (cicloadición [4+2]) pueda ofrecer cicloaductos apropiadamente funcionalizados (2-(α -furyl)tetrahydroquinolinas) y 2-[-(furan-2-il)vinil]-tetrahydroquinolinas, con el fin de analizar sus propiedades como posibles agentes antioxidantes.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar un método efectivo de síntesis de nuevas N-[2(α -fúril)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinil-4]] acetamidas y N-[E-2-(furan-2-il)vinil]-tetrahidroquinolinil-4] acetamidas, utilizando metodologías de reacción de cicloadición [4+2] multicomponente, para obtener derivados de interés sintético y biofarmacológico (captadores de radicales libres).

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Generar una nueva serie de 2-(α -fúril)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas empleando la reacción imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por BiCl₃, utilizando la reactividad del 2-furfuraldehído, N-vinilacetamida y anilinas, productos de fácil acceso comercial.
- ✓ Sintetizar una serie de 2-[E-2-(furan-2-il)vinil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas aplicando la reacción imino Diels-Alder de tres componentes catalizada por BiCl₃, empleando la reactividad del 3-(2-fúril)acrilaldehído, N-vinilacetamida y anilinas, productos de fácil acceso comercial.
- ✓ Caracterizar los compuestos sintetizados por medio de técnicas como cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), espectroscopia infrarroja (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensional (¹H y ¹³C) y bidimensional (COSY).
- ✓ Realizar el ensayo de capacidad antioxidante equivalente al Trolox[®] (TEAC) de la serie de 2-(α -fúril)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, por el método desarrollado en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular.
- ✓ Preparar muestras representativas para bioensayos preliminares (actividad antitumoral *in vitro* a realizar en la Universidad Central de Venezuela; actividad antifúngica en la Universidad Nacional del Rosario (Argentina) y actividad antileishmania en el CINTROP de la UIS, entre otros).

5. PARTE EXPERIMENTAL

La pureza de las sustancias y el seguimiento del curso de las reacciones fueron controlados por cromatografía en capa fina (CCF), sobre cromatoplasmas de Silufol UV₂₅₄ de 0,25mm de espesor. Las placas cromatográficas de capa fina se revelaron en una cámara UV-VIS marca CAMAG 254 y 366 nm.

La purificación de los intermedios y productos finales se llevo a cabo por cromatografía en columna usando como soporte sólido gel de sílice 60 (0.063-0.200 mm). Como eluyente se utilizó mezclas éter de petróleo/acetato de etilo aumentando gradualmente la polaridad.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se llevó a cabo mediante diferentes técnicas instrumentales. Los espectros de infrarrojo se tomaron en el espectrofotómetro FT-IR marca INFRALUM FT-02, empleando pastillas de KBr (Las bandas de absorción ν son reportadas en cm^{-1}).

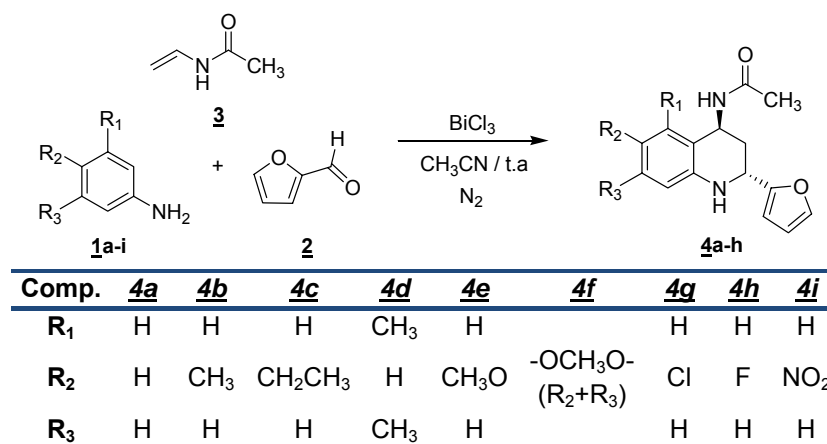
Los cromatogramas y fragmentogramas se registraron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 de impacto de electrones (70 eV).

Los espectros de Resonancia Magnética Nuclear (RMN ¹H, ¹³C y bidimensionales) se registraron en el espectrómetro BRUKER 400, utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl₃) y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los valores de desplazamiento químico (δ) se expresan en partes por millón (ppm) con respecto a la referencia interna y las constantes de acoplamiento (J) se expresan en Hertz (Hz).

Los puntos de fusión (no corregidos) se tomaron en un fusiómetro FISHER-JOHNS. Los reactivos y disolventes utilizados en las diferentes etapas sintéticas así como en los ensayos de actividad antioxidantes fueron de grado para síntesis de marcas ALDRICH, MERCK y J. T. BAKER.

5.1 OBTENCIÓN DE LAS N-[2-(α -FURIL)-TETRAHIDRQUINOLIL-4] ACETAMIDAS SUSTITUIDAS (**4a-i**)

Las tetrahydroquinolinas 4-acetamido 2-furil sustituidas (**4a-i**) fueron sintetizadas usando una metodología tipo imino Diels-Alder multicomponente (esquema 8)



Esquema 8. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2-furil sustituidas, vía reacción imino Diels-Alder de tres componentes

5.1.1. Metodología general

La reacción se llevó a cabo en un bulbo reactor de vidrio con salida lateral, el cual es mantenido bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente, se mezclaron las diferentes anilinas sustituidas (**1a – 1i**) (1.10 mol) y 2-furfuraldeído (**2**) (1.00 mol) en acetonitrilo anhidro. Después de 15 min de reacción, se adicionó tricloruro de bismuto (BiCl₃) (0.20 moles) y se mantuvo el sistema en agitación constante durante 15 min, tiempo después del cual se adicionó N-vinilacetamida (**3**) (1,00 mol). La mezcla obtenida se agitó durante 2-3 h a temperatura ambiente. El curso de la reacción fue controlado por CCF (cromatografía en capa fina). La masa de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL) la cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). Se filtró sobre una columna *flash* de silica gel y se evaporó el solvente. Los productos obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna sobre silica gel con aumento gradual de la polaridad usando mezclas de disolventes (Éter de petróleo/Acetato de etilo) como eluyentes.

A continuación se reportan los datos físicos y espectrales de los compuestos obtenidos:

5.1.1.1. 2-(α -furil)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4a**)

Compuesto sintetizado a partir de la anilina (**1a**) (0.8 g, 8.58 mmol), 2-furfuraldehído (**2**) (0.75 g, 7.8 mmol), tricoloruro de bismuto (0.5 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.67 g, 7,8 mmol) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**4a**) fue obtenido como sólido blanco (1.78 g, 6.94 mmol, 89%). $R_f = 0.13$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 136-137 °C; **IR** (KBr): 3347 ν (NH), 3301 ν (HN_{C=O}), 1627 ν (NC=O) cm^{-1} ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ 7.37 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, 3'-H), 7.11 (1H, d, $J = 7.6$ Hz, 5-H), 7.07 (1H, ddd, $J = 1.1, 7.6, 7.6$ Hz, 6-H), 6.70 (1H, ddd, $J = 0.7, 7.5, 7.6$ Hz, 7-H), 6.58 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 8-H), 6.31 (1H, dd, $J = 3.1, 1.8$ Hz, 4'-H), 6.17 (1H, d, $J = 3.15$ Hz, 5'-H), 5.51 (1H, d, $J = 8.35$ Hz, HNC(O)), 5.28 (1H, ddd, $J = 8.0, 13.9, 8.3$ Hz, 4-H_{ax}), 4.65 (1H, dd, $J = 3.2, 8.1$ Hz, 2-H_{eq}), 4.25 (1H, br.s, -NH-), 2.45 (1H, ddd, $J = 3.4, 5.6, 9.0$ Hz, 3-H_{ax}), 2.24-2.17 (1H, m, 3-H_{eq}), 1.90 (3H, s, CH₃) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): 169.5, 155.9, 143.9, 141.9, 128.6, 128.3, 120.7, 118.1, 114.7, 110.3, 105.4, 48.3, 45.0, 33.5, 23,3; **CG-EM**: t_R : 22.85 min; m/z (%): 256 (M⁺, 5), 213 (6), 196 (100). Fórmula molecular: C₁₅H₁₆N₂O₂ (**PM**: 256.3 g/mol).

5.1.1.2. 2-(α -furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4b**)

Compuesto sintetizado a partir de *p*-metilanilina (**1b**) (0.87 g, 8.14 mmol), 2-furfuraldehído (**2**) (0.71 g, 7.41 mmol), tricoloruro de bismuto (0.47 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.63 g, 7,41 mmol) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**4b**) fue obtenido como sólido beige (1.68 g, 6.22 mmol, 84%). $R_f = 0.20$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 180-181°C; **IR** (KBr): 3355 ν (NH), 3301 ν (HN_{C=O}), 1635 ν (NC=O) cm^{-1} ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (1H, br.s, 3'-H), 6.92 (1H, s, 5-H), 6.91 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 7-H), 6.52 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 8-H), 6.31 (1H, br.s, 4'-H), 6.16 (1H, d, $J = 2.6$ Hz, 5'-H), 5.43 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, HNC(O)), 5.27 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.8, 14.0$ Hz, 4-H_{ax}), 4.61 (1H, dd, $J = 2.8, 7.9$ Hz, 2-H_{eq}), 4.10 (1H, br.s, -NH-), 2.45 (1H, ddd, $J = 3.6, 8.7, 13.0$ Hz, 3-H_{ax}), 2.21 (3H, s, -CH₃), 2.19-2.15 (1H, m, 3-H_{eq}), 1.91 (3H, s, C(O)CH₃) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): 169.4, 156.1, 141.9, 141.5, 138.1, 129.3, 129.3, 128.7, 127.5, 120.8, 114.9, 110.2, 105.4, 48.4, 44.9, 33.7, 23.3, 20.4; **CG-EM**: t_R : 23.36 min; 270 (M⁺, 9), 254 (1), 210 (100). Fórmula molecular: C₁₆H₁₈N₂O₂ (**PM**: 270,33 g/mol).

5.1.1.3. 2-(α -furil)-6-etil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4c**)

Compuesto sintetizado a partir de la *p*-etilanilina (**1c**) (0.93 g, 7.75 *mmol*), 2-furfuraldehído (**2**) (0.68 g, 7.04 *mmol*), tricloruro de bismuto (0.44 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.60 g, 7.04 *mmol*) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**4c**) se obtuvo como sólido blanco, 1.26 g (4.43 *mmol*, 63%). $R_f = 0.23$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 174-175 °C; **IR** (KBr): 3347 $\nu(\text{NH})$, 3309 $\nu(\text{HN}_{\text{C=O}})$, 1635 $\nu(\text{NC=O}) \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3), δ 7.36 (1H, d, $J = 1.0 \text{ Hz}$, 5-H), 6.90-6.94 (1H, m, 8-H), 6.52 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 7-H), 6.31 (1H, dd, $J = 3.1, 1.8 \text{ Hz}$, 4'-H), 6.16 (1H, d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 5'-H), 5.52 (1H, d, $J = 8.7 \text{ Hz}$, HNC(O)), 5.27 (1H, ddd, $J = 7.9, 13.8, 8.2 \text{ Hz}$, 4- H_{ax}), 4.61 (1H, dd, $J = 3.2, 8.2 \text{ Hz}$, 2- H_{eq}), 4.16 (1H, br.s, -NH-), 2.51 (2H, q, $J = 7.6 \text{ Hz}$ CH_2CH_3), 2.45 (1H, ddd, $J = 3.3, 5.7, 13.0 \text{ Hz}$, 3- H_{ax}), 2.19-2.15 (1H, m, 3- H_{eq}), 1.91 (3H, s, C(O)CH₃), 1.17 (3H, t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, CH_2CH_3) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3): 169.5, 156.1, 141.8, 141.7, 134.1, 128.1, 127.5, 120.7, 114.9, 110.2, 105.3, 48.4, 45.1, 33.7, 27.9, 23.3, 15.8. **CG-EM:** t_R : 24.25 min; m/z (%): 284 (M⁺, 6), 269 (1), 224 (100). Fórmula molecular: C₁₇H₂₀N₂O₂ (**PM:** 284,35 g/mol).

5.1.1.4. 2-(α -furil)-5,7-dimetil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4d**)

Compuesto sintetizado a partir de 3,5-dimetilanilina (**1d**) (0.94 g, 7.74 *mmol*), 2-furfuraldehído (**2**) (0.68 g, 7.03 *mmol*), tricloruro de bismuto (0.44 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.60 g, 7.03 *mmol*) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**4d**) fue obtenido como sólido blanco (1.70 g, 5.98 *mmol*, 85%). $R_f = 0.13$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 195-196 °C; **IR** (KBr): 3425 $\nu(\text{NH})$, 3324 $\nu(\text{HN}_{\text{C=O}})$, 1650 $\nu(\text{NC=O}) \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3), δ 7.36 (1H, br.s, 3'-H), 6.40 (1H, s, 6-H), 6.36 (1H, s, 8-H), 6.28 (1H, dd, $J = 1.86, 3.10 \text{ Hz}$, 4'-H), 6.10 (1H, d, $J = 3.1 \text{ Hz}$, 5'-H), 5.12 (1H, m, 4- H_{ax}), 4.83 (1H, d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, HNC(O)), 4.66 (1H, br.s, 2- H_{eq}), 4.44 (1H, br.s, -NH-), 2.69 (1H, td, $J = 2.6, 14.0 \text{ Hz}$, 3- H_{ax}), 2.23 (3H, s, 5-CH₃), 2.21-2.18 (1H, m, 3- H_{eq}), 2.11 (3H, s, 7-CH₃), 1.69 (3H, s, C(O)CH₃) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3): 168.4, 157.8, 143.4, 141.9, 138.7, 138.6, 121.0, 114.7, 113.0, 110.4, 105.3, 46.5, 41.5, 32.2, 22.9, 21.1, 18.4 **CG-EM:** t_R : 23.08 min;

m/z (%): 284 ($M^{+\cdot}$, 8), 241 (3), 224 (100). Fórmula molecular: $C_{17}H_{20}N_2O_2$ (**PM**: 284,35 *g/mol*).

5.1.1.5. 2-(α -fúril)-6-metoxi-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4e**)

Compuesto sintetizado a partir de *p*-metoxianilina (**1e**) (0.95 g, 7.68 *mmol*), 2-furfuraldehído (**2**) (0.67 g, 6.98 *mmol*), tricloruro de bismuto (0.44 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.59 g, 6.98 *mmol*) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**4e**) fue obtenido como sólido blanco (1.58 g, 5.51 *mmol*, 79%). R_f = 0.10 (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 209-210 °C; **IR** (KBr): 3347 ν (NH), 3324 ν (HN_{C=O}), 1635 ν (NC=O) cm^{-1} ; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ 7.32 (1H, s, 5-H), 6.71-6.69 (1H, m, 7-H), 6.56 (1H, d, J = 9.5 Hz, 8-H), 6.16 (1H, d, J = 3.0 Hz, 5'-H), 5.42 (1H, d, J = 8.7 Hz, HNC(O)), 5.30 (1H, ddd, J = 7.8, 7.8, 14.1 Hz, 4-H_{ax}), 4.60 (1H, dd, J = 2.8, 8.3 Hz, 2-H_{eq}), 4.01 (1H, br.s, -NH-), 3.72 (3H, s, CH₃O), 2.48 (1H, ddd, J = 3.2, 5.7, 13.0 Hz, 3-H_{ax}), 2.13-2.20 (1H, m, 3-H_{eq}), 1.92 (3H, s, C(O)CH₃) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): 169.5, 156.0, 152.5, 141.9, 138.0, 122.0, 116.1, 115.2, 113.2, 110.3, 105.4, 55.8, 48.6, 45.2, 33.9, 23.4. **CG-EM**: t_R : 23.91 min; *m/z* (%): 286 ($M^{+\cdot}$, 7), 243 (2), 226 (100). Fórmula molecular: $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (**PM**: 286,33 *g/mol*).

5.1.1.6 2-(α -fúril)-6,7-(dioxometilen)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4f**)

Compuesto sintetizado a partir de 4,5-(dioxometilen)anilina (**1f**) (1.00 g, 7.33 *mmol*), 2-furfuraldehído (**2**) (0.64 g, 6.66 *mmol*), tricloruro de bismuto (0.42 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.57 g, 6.96 *mmol*) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto **4f** fue obtenido como sólido beige (1.76 g, 5.86 *mmol*, 88%). R_f = 0.10 (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 226-227 °C; **IR** (KBr): 3409 ν (NH), 3270 ν (HN_{C=O}), 1635 ν (NC=O) cm^{-1} ; **¹H RMN** (400 MHz, CD₃OD), δ 7.22 (1H, br.s, 3'-H), 6.43 (1H, s, 5-H), 6.19 (1H, dd, J = 1.0, 3.0 Hz, 4'-H), 6.07 (1H, s, 8-H), 6.05 (1H, br.s, 5'-H), 5.68 (2H, s, CH₂), 5.04 (1H, dd, J = 6.1, 10.0 Hz, 4-H_{ax}), 4.39 (1H, dd, J = 6.0, 6.0, 2-H_{eq}), 2.27-2.20 (1H, m, 3-H_{eq}), 2.05-

1.9 (1H, m, 3-H_{ax}), **CG-EM**: t_R : 25.47 min; m/z (%): 300 (M⁺, 5), 257 (1), 240 (100). Fórmula molecular: C₁₆H₁₆N₂O₄ (**PM**: 300,31 g/mol)

5.1.1.7 2-(α -fúril)-6-cloro-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4g**)

Compuesto sintetizado a partir de *p*-cloroanilina (**1g**) (0.96 g, 7.57 mmol), 2-furfuraldehído (**2**) (0.66 g, 6.88 mmol), tricloruro de bismuto (0.43 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.58 g, 6.88 mmol) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**4g**) fue obtenido como sólido blanco (1.80 g, 6.19 mmol, 90%). R_f = 0.13 (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 204-205 °C; **IR** (KBr): 3401 ν (NH), 3324 ν (HN_{C=O}), 1650 ν (NC=O) cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ 7.37 (1H, s, 5-H), 7.07 (1H, br.s, 3'-H), 7.01 (1H, dd, J = 1.9, 8.5 Hz, 7-H), 6.50 (1H, d, J = 8.5 Hz, 8-H), 6.32 (1H, br.s, 4'-H), 6.16 (1H, d, J = 2.3 Hz, 5'-H), 5.57 (1H, d, J = 8.7 Hz, HNC(O)), 5.27 (1H, dd, J = 8.7, 14.1 Hz, 4-H_{ax}), 4.64 (1H, dd, J = 3.0, 8.4 Hz, 2-H_{eq}), 4.30 (1H, br.s, -NH-), 2.43 (1H, ddd, J = 3.3, 5.3, 13.0 Hz, 3-H_{ax}), 2.19-2.12 (1H, m, 3-H_{eq}), 1.93 (3H, s, C(O)CH₃) ppm. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃): 169.6, 155.3, 142.4, 142.0, 128.5, 127.8, 122.6, 122.3, 115.9, 110.3, 105.6, 48.3, 44.8, 33.3, 23.3. **CG-EM**: t_R : 24.54 min; m/z (%): 290 (M⁺, 8), 247 (5), 230 (100). Fórmula molecular: C₁₅H₁₅ClN₂O₂ (**PM**: 290,74 g/mol).

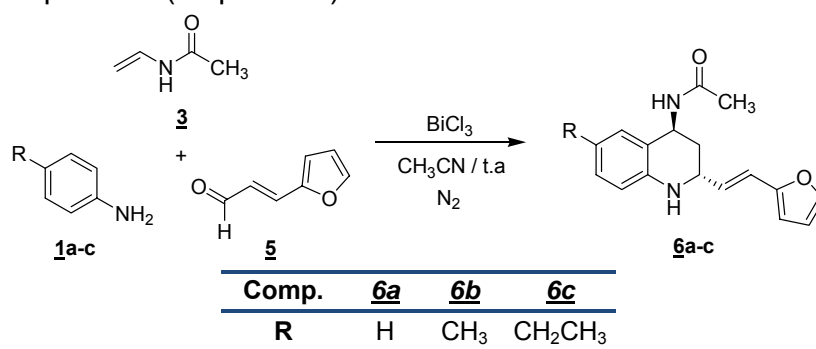
5.1.1.8 2-(α -fúril)-6-fluor-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4h**)

Compuesto sintetizado a partir de *p*-fluoranilina (**1h**) (0.89 g, 8.02 mmol), 2-furfuraldehído (**2**) (0.70 g, 7.29 mmol), tricloruro de bismuto (0.46 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.62 g, 7,29 mmol) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**4h**) fue obtenido como sólido blanco (1.86 g, 6.78 mmol, 93%). R_f = 0.20 (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 189-190 °C; **IR** (KBr): 3340 ν (NH), 3286 ν (NC=O), 1627 ν (NC=O) cm⁻¹; **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃), δ 7.36 (1H, d, J = 1.0 Hz, 5-H), 6.86 (1H, dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 3'-H), 6.82 (1H, dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 7-H), 6.5 (1H, dd, J = 4.7, 8.7 Hz, 8-H), 6.31 (1H, br.s, 4'-H), 6.17 (1H, d, J = 3.13 Hz, 5'-H), 5.46 (1H, d, J = 8.7 Hz, HNC(O)), 5.3 (1H, dd, J = 8.2, 14.3 Hz, 4-H_{ax}), 4.60 (1H, dd, J = 3.0, 8.6 Hz, 2-H_{eq}), 4.16 (1H, br.s, -

NH-), 2.47 (1H, ddd, $J = 3.2, 5.7, 13.0$ Hz, 3- H_{ax}), 2.19-2.12 (1H, m, 3- H_{eq}), 1.95 (3H, s, C(O)CH₃) ppm. **CG-EM**: t_R : 22.16 min; m/z (%): 274 (M^{+} , 8), 231 (4), 214 (100). Fórmula molecular: C₁₅H₁₅ClN₂O₂ (**PM**: 274.29 g/mol).

5.2 OBTENCIÓN DE LAS N-[2-(FURAN-2-IL)VINIL]-TETRAHIDROQUINOLIL-4) ACETAMIDAS SUSTITUIDAS (**6a-c**)

Las tetrahydroquinolinas 4-acetamido 2-[(furan-2-il)vinil] sustituidas (**6a-c**) fueron sintetizadas usando una metodología tipo imino Diels-Alder (esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2-(furan-2-il)vinil sustituidas, vía reacción imino Diels-Alder de tres componentes

5.2.1. Metodología general

La reacción se llevó a cabo en un bulbo reactor de vidrio con salida lateral, el cual es mantenido bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se mezclaron las diferentes anilinas sustituidas (**1a – 1c**) (1.10 mol) y del 3-(2-furil)acrilaldehído (**5**) (1.00 mol) en acetonitrilo anhidro. Después de 15 min de reacción, se adicionó tricloruro de bismuto (BiCl₃) (0.20 moles) y se mantuvo el sistema en agitación constante durante 15 min, tiempo después del cual se adicionó N-vinilacetamida (**3**) (1,00 mol). La mezcla obtenida se agitó durante 4-5 h a temperatura ambiente. El curso de la reacción fue controlado por CCF (cromatografía en capa fina). La masa de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio (NaHCO₃) y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL) la cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na₂SO₄). Se filtró sobre una columna *flash* de sílica gel y se

evaporó el solvente. Los productos obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna sobre silica gel con aumento gradual de la polaridad usando mezclas de disolventes (Éter de petróleo/Acetato de etilo) como eluyentes.

A continuación se reportan los datos físicos y espectrales de los compuestos obtenidos:

5.2.1.1. 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**6a**)

Compuesto sintetizado a partir de la anilina (**1a**) (0.72 g, 7.73 *mmol*), 3-(2-furil)acrilaldehido (**5**) (0.86 g, 7.03 *mmol*), tricloruro de bismuto (0.44 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.59 g, 7.73 *mmol*) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**6a**) fue obtenido como sólido beige (1.72 g, 6.09 *mmol*, 86%). $R_f = 0.13$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 141-142 °C; **IR** (KBr): 3359 $\nu(\text{NH})$, 3312 $\nu(\text{HN}_{\text{C=O}})$, 1635 $\nu(\text{NC=O}) \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3), δ 7.34 (1H, d, $J = 1.53 \text{ Hz}$, 3'-H), 7.10 (1H, d, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 5-H), 7.05 (1H, ddd, $J = 7.4, 7.4 \text{ Hz}$, 6-H), 6.75 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, H-NC(O)), 6.68 (1H, ddd, $J = 6.5, 7.4 \text{ Hz}$, 7-H), 6.54 (1H, d, 8.0 Hz, 8-H), 6.43 (1H, d, $J = 15.8 \text{ Hz}$, H_b), 6.36 (1H, d, $J = 1.9, 3.3 \text{ Hz}$, 4'-H), 6.23 (1H, d, 3.2 Hz, 5'-H), 6.15 (1H, d, 6.8, 15.8 Hz, H_a), 5.30 (1H, ddd, $J = 5.7, 9.4, 14.9 \text{ Hz}$, 4- H_{ax}), 4.09-4.15 (1H, m, 2- H_{eq}), 3.73 (1H, br.s, -NH-), 2.34 (1H, ddd, $J = 3.1, 5.6, 12.7 \text{ Hz}$, 3- H_{ax}), 2.0 (3H, s, CH_3), 1.72-1.80 (1H, m, 3- H_{eq}) ppm. **$^{13}\text{C RMN}$** (100 MHz, CDCl_3): 169.8, 152.0, 144.3, 142.1, 129.8, 128.5, 127.3, 121.1, 118.9, 117.8, 114.6, 111.3, 108.1, 52.8, 45.7, 35.694, 23.4; Fórmula molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ (**PM**: 282,34 g/mol).

5.2.1.2. 2-[(furan-2-il)vinil]-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**6b**)

Compuesto sintetizado a partir de la *p*-metilanilina (**1b**) (0.79 g, 7.42 *mmol*), 3-(2-furil)acrilaldehido (**5**) (0.82 g, 6.75 *mmol*), tricloruro de bismuto (0.42 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.57 g, 6.75 *mmol*) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**6b**) fue obtenido como sólido blanco (1.20 g, 4.05 *mmol*, 60%). $R_f = 0.21$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 194-195 °C; **IR** (KBr): 3347 $\nu(\text{NH})$, 3227 $\nu(\text{HN}_{\text{C=O}})$, 1635 $\nu(\text{NC=O}) \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (400 MHz, CDCl_3), δ 7.36 (1H, br.s, 3'-H),

6.91 (1H, br.s, 5-H), 6.88 (1H, d, $J = 13.6$ Hz, H_b), 6.49-6.46 (1H, m, 8-H), 6.49-6.43 (1H, m, 4'-H), 6.47 (1H, d, $J = 7.54$ Hz, 7-H), 6.21 (1H, br.s, 5'-H), 6.21-6.09 (1H, m, H_a), 5.71 (1H, d, $J = 8.26$ Hz, H-NC(O)), 5.29 (1H, q, $J = 11.0$ Hz, 4- H_{ax}), 4.08 (1H, m, 2- H_{eq}), 3.46 (1H, br.s, -NH-), 2.35-2.29 (1H, m, 3- H_{eq}), 2.28 (3H, s, 6- CH_3), 2.05 (3H, s, CH_3), 1.83 (1H, q, $J = 10.0$ Hz, 3- H_{ax}) ppm. t_R : 25.81 min; m/z (%): 296 (M^+ , 21), (6), 236 (100), 208 (81). Fórmula molecular: $C_{18}H_{20}N_2O_2$ (PM: 296,36 g/mol).

5.2.1.3. 2-[(furan-2-il)vinil]-6-etil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (6c)

Compuesto sintetizado a partir de la *p*-etilanilina (**1c**) (0.86 g, 7.09 mmol), 3-(2-furil)acrilaldehído (**5**) (0.79 g, 6.44 mmol), tricloruro de bismuto (0.41 g, 0.20 mol), N-vinilacetamida (**3**) (0.55 g, 6.44 mmol) y 30 mL de acetonitrilo anhidro. El producto (**6c**) se obtuvo como sólido beige, 1.69 g (5.44 mmol, 85%). $R_f = 0.23$ (2:1 éter de petróleo / acetato de etilo); **pf.** 177-178 °C; **IR** (KBr): 3347 ν (NH), 3309 ν ($HN_{C=O}$), 1635 ν ($NC=O$) cm^{-1} ; **1H RMN** (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.33 (1H, br.s, 3'-H), 6.93 (1H, br.s, 5-H), 6.52-6.32 (1H, m, 4-H), 6.52-6.36 (1H, m, 8-H), 6.52-6.36 (1H, m, 7-H), 6.52-6.32 (1H, m, 4'-H), 6.49 (1H, d, $J = 9.7$ Hz, H_b), 6.21-6.10 (1H, m, H_a), 6.21 (1H, br.s, 5'-H), 5.73 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, H-NC(O)), 5.29 (1H, q, $J = 10.0$ Hz, 4- H_{ax}), 4.09 (1H, m, 2- H_{eq}), 3.40 (1H, br.s, -NH-), 2.54 (2H, q, $J = 7.54$ Hz, CH_2), 2.46-2.30 (1H, m, 3- H_{eq}), 1.73 (1H, q, $J = 13.3$ Hz, 3- H_{ax}), 1.17 (3H, t, $J = 5.74$ Hz, CH_3) ppm. **CG-EM**: t_R : 26.24 min; m/z (%): 310 (M^+ , 22), 250 (100), 222 (75). Fórmula molecular: $C_{19}H_{22}N_2O$ (PM: 310,39 g/mol).

5.3. EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EQUIVALENTE AL TROLOX[®] DE LAS N-[2-(α -FURIL)-TETRAHIDRQUINOLIL-4] ACETAMIDAS SUSTITUIDAS (4a-h)

Se determinó la capacidad antioxidante de la serie de 2-(α -furil)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sustituidas (**4a-h**), utilizando el ensayo de decoloración del catión-radical ABTS⁺, descrito por Re, *et al.*,⁶⁰ mediante espectroscopía VIS a 734 nm.

5.3.1 Metodología General

La solución del catión-radical $ABTS^{\cdot+}$ se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito por Re, *et al.* con una variante: las mediciones se realizaron en microplacas que fueron leídas posteriormente en un lector Versamax de Molecular Devices, que se desarrolló en el LQOBio por los estudiantes de doctorado en Química, Leonor Yamile Vargas Qca. MSc. y Amner Muñoz Acevedo Qco. MSc.,⁶¹

El porcentaje de inhibición de la absorbancia a 734 nm se calculó y se graficó como una función de la concentración de las sustancias evaluados con los datos de la sustancia de referencia (Trolox[®]) y para cada compuesto se determinó la *capacidad antioxidante equivalente al Trolox*, TEAC (mmol de Trolox/mmol antioxidante).

En ambos procedimientos se utilizó el Trolox[®] como compuesto de referencia y vitamina E, BHT y BHA, como sustancias “control”. Todos los ensayos se realizaron por triplicado.

6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

El sistema quinolínico es un esqueleto clave de muchas moléculas de gran interés biomédico. Tetrahydroquinolinas, quinolinas, o isoindoloquinolinas de origen natural o sintético presentan una amplia gama de actividades en sistemas biológicos, lo que ha generado el desarrollo de un número importante de sus derivados.⁵ Entre éstos se destacan las 2-(heteril)tetrahydroquinolinas, que han sido objeto de extensas investigaciones tanto químicas como biológicas y farmacológicas.

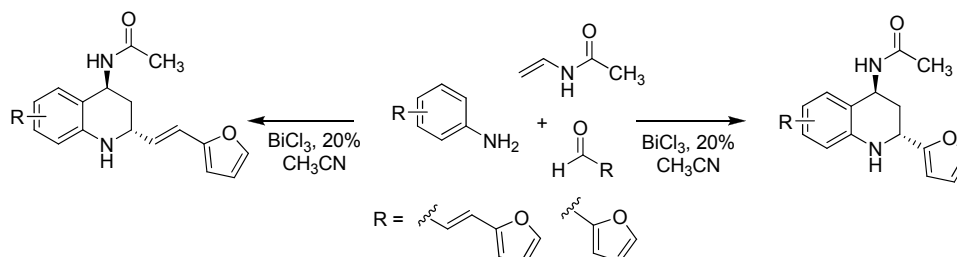
La reacción imino Diels-Alder (reacción de Povarov) permite la construcción de sistemas N-heterocíclicos de seis miembros con máxima eficiencia. Una importante variación en esta metodología corresponde a las condensaciones multi-componentes ("one-pot"), en las cuales reaccionan al menos tres compuestos que son fácilmente accesibles para formar un solo producto, el cual generalmente incorpora todos los átomos de los materiales iniciales. El potencial sintético de la reacción de Povarov se traduce en la diversidad estructural de los productos obtenidos a partir de materiales comerciales, y económicos.

Aunque en la literatura química abundan trabajos sobre las reacciones imino Diels-Alder, la mayoría se limitan solamente a reportar la síntesis de los productos, y no le dan relevancia a las propiedades químicas y/o biológicas de estos compuestos.

El laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular de la Universidad Industrial de Santander ha desarrollado durante los últimos años diversos estudios para la obtención de diferentes derivados quinolínicos y tetrahydroquinolínicos, generando bibliotecas moleculares y analizando sus propiedades biológicas.^{3,4}

En esta investigación se enfocó la diversidad estructural hacia los derivados tetrahydroquinolínicos furil y (furan-2-il)vinil sustituidos, vía la metodología de cicloadición imino-Diels-Alder multicomponente, usando diversas aminas aromáticas, N-vinil acetamida, furfuraldehído y el 3-(2-

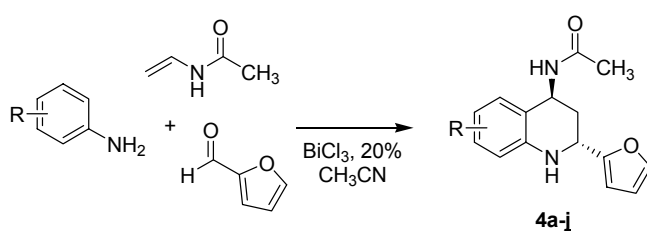
furil)acrilaldehído (Esquema 10), a los cuales les fue analizada su actividad antioxidante.



Esquema 10. Reacción imino Diels-Alder multicomponente. Diversificación estructural dirigida a las tetrahydroquinolinas sustituidas.

6.1 SÍNTESIS DE 2-(α -FURIL)-4-ACETAMIDIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE

En una primera etapa, se logró sintetizar una nueva serie de 2-(α -furil)-tetrahydroquinolinas (**4a-h**), mediante la reacción imino Diels-Alder multicomponente (anilinas sustituidas, 2-furfuraldehído y N-vinilacetamida), haciendo uso de las bondades catalíticas del tricloruro de bismuto (BiCl_3) como ácido de Lewis y empleando acetonitrilo anhidro como disolvente en atmosfera de nitrógeno con agitación constante durante 2 a 3 horas. (esquema 11)



Comp.	4a	4b	4c	4d	4e	4f	4g	4h	4i
R₁	H	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
R₂	H	CH ₃	CH ₂ CH ₃	H	CH ₃ O	-OCH ₃ -	Cl	F	NO ₂
R₃	H	H	H	CH ₃	H	(R ₂ +R ₃)	H	H	H

Esquema 11. Síntesis de 2-(α -furil)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponente

Las compuestos sintetizados fueron obtenidos como sólidos de diversos colores, con rendimientos que oscilaron entre el 63 y 93%, con excepción del compuesto (**4i**) (grupo nitro en la posición C-6) con un rendimiento del 51% (Tabla 7), lo cual puede ser explicado entendiendo la reacción imino Diels-Alder con un mecanismo por pasos, razón por lo cual podría ser influenciada por las propiedades electrónicas de los sustituyentes. Así pues, el grupo nitro desactiva el sistema aromático del azadieno (imina preformada) lo que conlleva a un menor rendimiento en la reacción.

Tabla 7. Propiedades físicas de las 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas

Comp.	Fórmula molecular	PM [g/mol]	Pf [°C]	Rend. [%]	Color
4a	C ₁₅ H ₁₆ N ₂ O ₂	256.30	136-137	89	Blanco
4b	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₂	270.33	180-181	84	Beige
4c	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	284.35	174-175	63	Blanco
4d	C ₁₇ H ₂₀ N ₂ O ₂	284.35	195-196	85	Blanco
4e	C ₁₆ H ₁₈ N ₂ O ₃	286.33	209-210	79	Blanco
4f	C ₁₆ H ₁₆ N ₂ O ₄	300.31	226-227	88	Beige
4g	C ₁₅ H ₁₅ ClN ₂ O ₂	290.74	204-205	90	Blanco
4h	C ₁₅ H ₁₅ FN ₂ O ₂	274.29	189-190	93	Blanco
4i	C ₁₅ H ₁₅ N ₃ O ₄	301.30	226-227	51	Amarillo

Los compuestos sintetizados fueron analizados usando diferentes técnicas instrumentales como espectroscopia infrarroja, resonancia magnética nuclear (¹H, ¹³C, DEPT 135) y en algunos casos experimentos bidimensionales como COSY, además de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG/MS).

La espectroscopía infrarroja se utilizó inicialmente para la caracterización de las diferentes N-[2(α -fúril)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinil-4] acetamidas (**4a-i**) sintetizadas, identificando bandas de absorción típicas de los diferentes grupos presentes en las moléculas, indicando así la coherencia existente entre los grupos funcionales presentes en las moléculas obtenidas y las bandas de absorción observadas.

De forma general, se observa la presencia de la tensión y flexión del enlace NHC(O) en la región entre 3350 y 1550 cm⁻¹, junto con la banda característica de la vibración de tensión del carbonilo amídico alrededor

de 1650 cm^{-1} . También se puede observar la tensión del enlace N-H de aminas secundarias (anillo de la tetrahydroquinolina) en la región comprendida entre 3350 y 3400 cm^{-1} ; otras bandas importantes corresponden a las tensiones C-N alrededor de 1300 cm^{-1} y la tensión C-O alrededor de 1200 cm^{-1} entre otras (Tabla 8).

Tabla 8. Bandas de absorción características de la serie 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas (**4a-i**)

Comp.	Bandas de absorción en el IR (ν , cm^{-1})		
	Vib. T. N-H _{C=O}	Vib. T. N-H	Vib. T C=O
4a	3347	3301	1627
4b	3355	3301	1635
4c	3401	3309	1635
4d	3425	3324	1650
4e	3347	3324	1635
4f	3409	3270	1635
4g	3401	3278	1635
4h	3340	3286	1627
4i	3378	3355	1604

La figura 11 presenta el espectro de infrarrojo de 2-(α -fúril)-5,7-dimetil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**4d**) en la cual se observan las bandas de absorción más importantes para esta molécula.

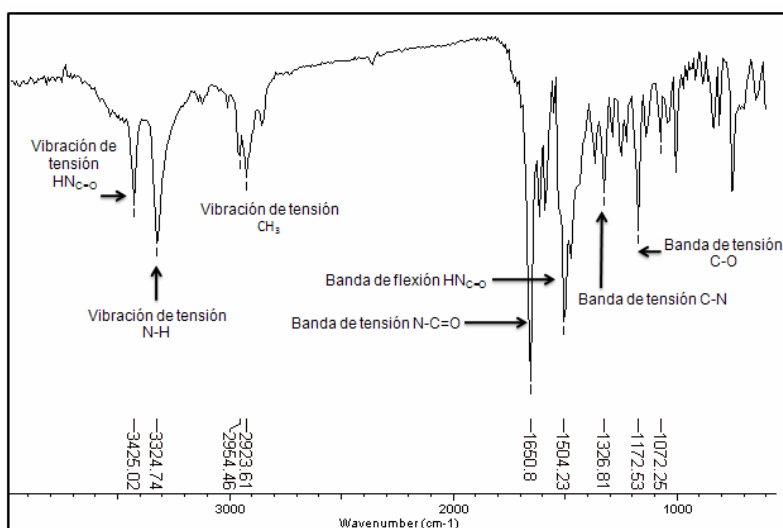


Figura 11. Espectro infrarrojo de 2-(α -fúril)-5,7-dimetil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**4d**).

Los compuestos sintetizados fueron analizados por cromatografía de gases acoplada a un detector selectivo de masas (CG-EM), estos ensayos proporcionaron los respectivos cromatogramas y los patrones de fragmentación para la nueva serie de tetrahydroquinolinas obtenidas (**4a-i**). Todos los espectros obtenidos por medio de CG-EM, mostraron la masa del ión molecular que coincidió con la masa esperada para cada una de las moléculas sintetizadas (Tabla 9).

Tabla 9. Relación de peso molecular, ión molecular (m/z) y tiempo de retención para las 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sintetizadas.

Comp.	P.M. (g/mol)	M ⁺ (m/z)	t _R (min)
4a	256.30	256	22.86
4b	270.33	270	23.36
4c	284.35	284	24.25
4d	284.35	284	23.08
4e	286.33	286	23.91
4f	300.31	300	25.47
4g	290.74	290	24.54
4h	274.29	274	22.18
4i	301.30	301	29.57

En la figura 12 se presenta el perfil cromatográfico y espectro de masas de la 2-(α -fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**4b**), la relación masa/carga del ión molecular ($m/z = 270$) coincidió con el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de la tetrahydroquinolina (**4b**).

En el esquema 12 se presenta la posible ruta de fragmentación para la 2-(α -Fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**4b**), donde se observa que el ión molecular ($m/z = 270$) experimenta dos pérdidas importantes: la primera, de 43 unidades, que genera el ión correspondiente de relación $m/z = 227$; la segunda fragmentación, que corresponde a 59 unidades (pérdida de la acetamida como molécula neutra), genera el ión correspondiente $m/z = 211$, a partir de éste se desprenden los fragmentos correspondientes a los iones con relación

$m/z = 210$ y $m/z = 144$ pertenecientes a la pérdida de hidrógeno y de furano, respectivamente.

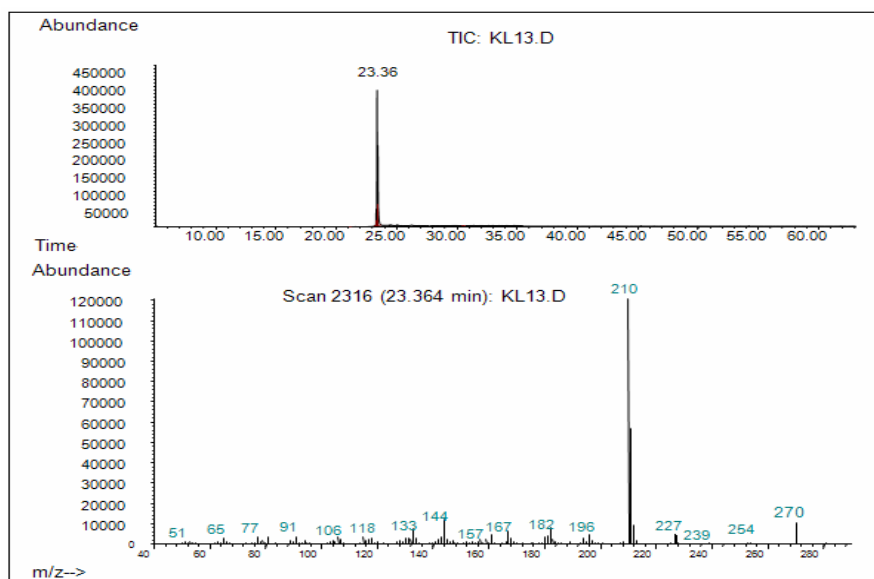
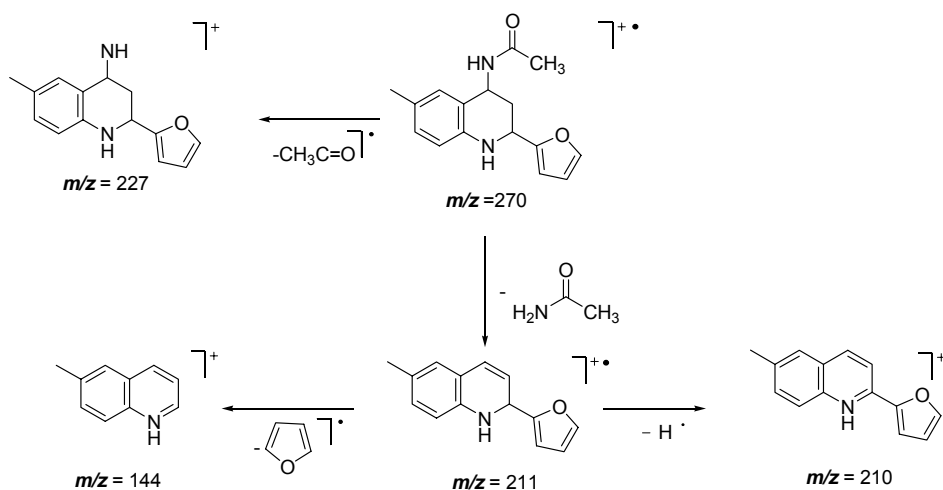


Figura 12. Perfil cromatográfico y espectro de masas de la 2-(α -furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4b**).



Esquema 12. Posible ruta de fragmentación para la 2-(α -furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4b**).

El análisis del espectro de ^1H RMN de la 2-(α -fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **4b**, arroja interesantes resultados sobre la estructura de este tipo de compuestos. Se describe inicialmente las características de los protones del furano (3'-H, 4'-H y 5'-H), que se encuentran ubicados en 7.36, 6.31 y 6.16 ppm, respectivamente, y se presentan como singletes anchos.

Por otra parte, en 6.92 ppm se observa la señal correspondiente al protón 5-H como un singlete, mientras se observa al protón 7-H en 6.91 ppm, que desdobra como un doblete con constante de acoplamiento 8.2 Hz, un poco más desplazado hacia campo alto se encuentra un doblete con constante de acoplamiento de 8.0 Hz, característica del protón 8-H (Figura 14).

El protón amídico se observa en 5.43 ppm, mientras la señal para -NH-tetrahidroquinolínico está ubicada en 4.10 ppm. Por otra parte, los protones pertenecientes a los grupos metílicos en 6-CH₃ y C(O)CH₃ se observan en 2.21 y 1.91 ppm como dos singletes (Figura 13).

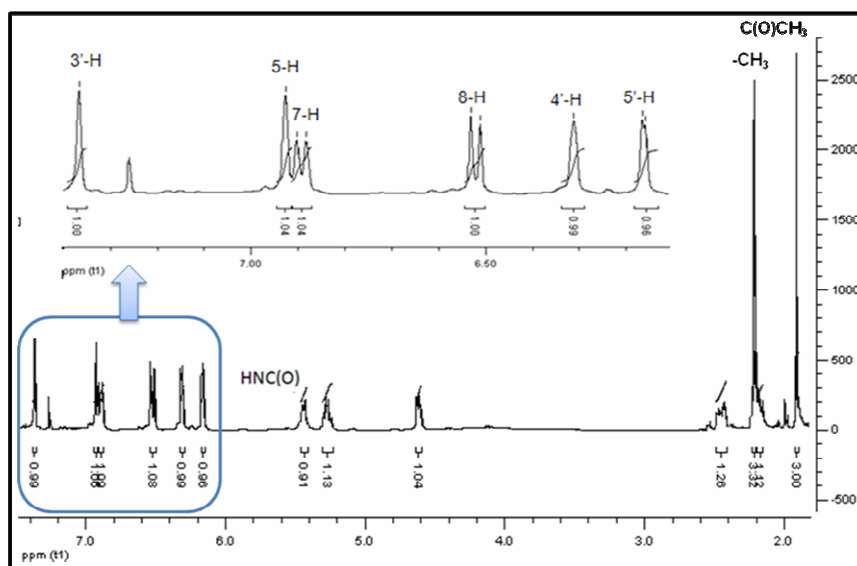


Figura 13. Espectro de ^1H RMN de la 2-(α -fúril)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4b**).

En 5.27 ppm, se observa la señal perteneciente a 4-H que desdobra como un doble doblete desdoblado (*ddd*) con constantes de acoplamiento de 7.4, 7.8, 14.0 Hz. Debido a sus interacciones con los protones C(O)NH y 3-H_{ax} (3-H_{eq}), el valor de las constantes nos sugieren interacciones tipo axial-axial (14.0 Hz) y axial-ecuatorial (7.4 Hz), por lo tanto el protón 4-H posee una configuración axial (4-H_{ax}).

De igual forma, en 4.61 ppm, se observa la señal correspondiente al protón 2-H, la cual desdobra como un doblete de doblete (*dd*) con constantes de acoplamiento de 2.8 y 7.9 Hz, los valores de la constante vecinal evidencian interacciones vecinales tipo axial-ecuatorial (7.9 Hz) y ecuatorial-ecuatorial (2.8 Hz), lo cual lleva a concluir que 2-H posee una disposición ecuatorial (2-H_{eq}) (Figura 14).

Por otra parte, en 2.45 ppm se observa una señal que desdobra como un doble doblete desdoblado (*ddd*) y con constantes de 3.6, 8.7 y 13.0 Hz, que pertenece al protón 3-H_{ax}, mientras el multiplete observado entre 2.19 y 2.15 ppm pertenece al protón 3-H_{eq}.

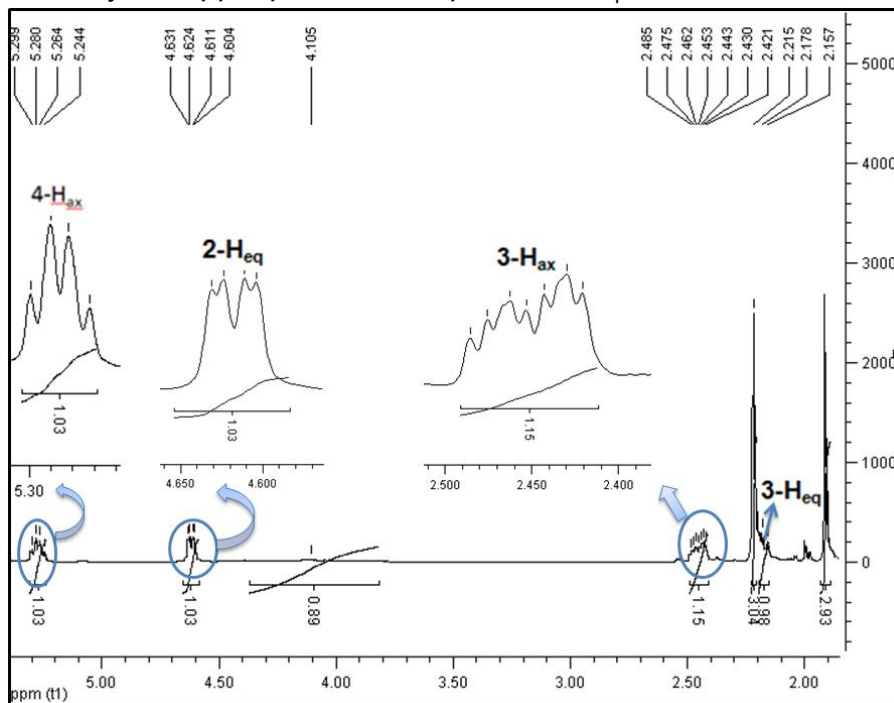


Figura 14. Ampliación de la zona alifática del espectro de ¹H RMN de la 2-(α-furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**4b**).

Con el fin de corroborar los resultados descritos anteriormente, se procedió a analizar las interacciones que se presentan en el experimento bidimensional COSY, donde se observa la interacción del protón amídico en C-4 (C(O)NH) con el protón 4-H_{ax} (5.44/5.27 (4-NH/H_{4ax})), a su vez se observa la interacción entre 4-H_{ax} y los protones 3-H_{ax} y 3-H_{eq}, 5.27/2.15-2.19 (H_{4ax}/H_{3eq}) y 5.27/2.45 (H_{4ax}/H_{3ax}). Por otra parte, el protón asignado como 2-H_{eq} interacciona con las señales 3-H_{ax} y 3-H_{eq}, 4.61/2.15-2.19 (H_{2eq}/H_{3eq}) y 2.61/2.45 (H_{2eq}/H_{3ax}), lo cual confirma la discusión anterior (Figura 15).

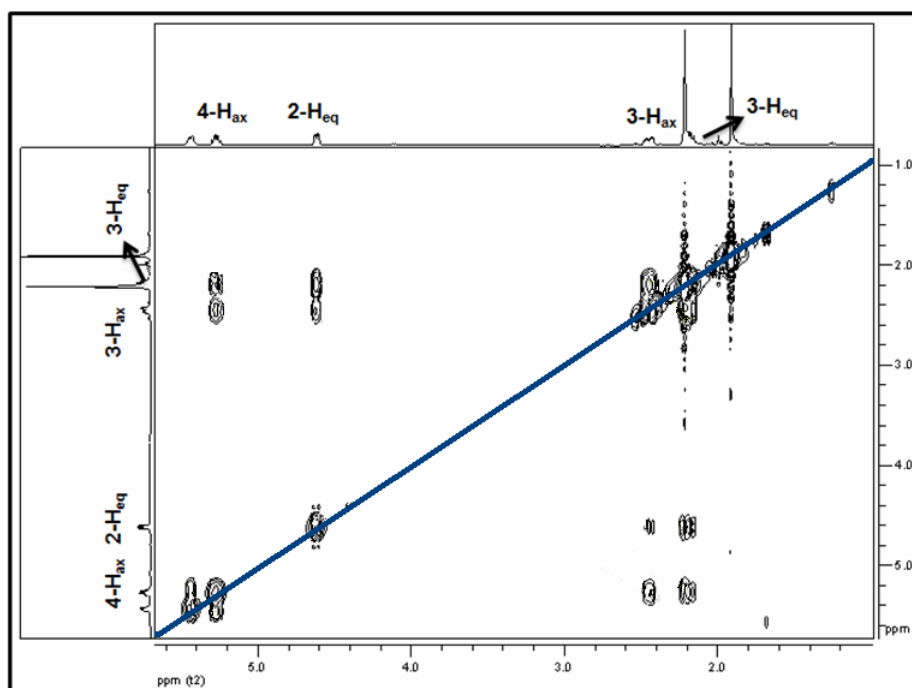


Figura 15. Ampliación de la zona alifática del experimento COSY para la 2-(α -furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**4b**).

El análisis del espectro de ^1H RMN de 2-(α -furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**4b**), nos lleva a proponer una estructura en la cual los sustituyentes en las posiciones C-2 y C-4 del anillo tetrahydroquinolínico se encuentran en una configuración trans (figura 16).

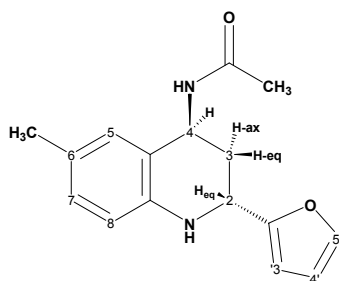


Figura 16. Estructura de la 2-(α -furil)-6-metil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4b**).

La relación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para las señales de los compuestos sintetizados de los espectros ^1H RMN y ^{13}C RMN, se presentan en las tablas 10 y 11.

Tabla 10. Relación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para las señales del espectro ^1H RMN de las tetrahidroquinolinas 2-furil sustituidas (**4a-h**).

Mol	4-COCH ₃				2-Furil									
	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	NH	H _{2,3}	H ₄	H ₅	H _{4'}	H _{3'}				
4a	7.11 d, 7.6	7.07 ddd, 1.1, 7.6, 7.6	6.70 ddd, 0.7, 7.5, 7.5	6.58 d, 8.0	4.25 b.s	4.65 dd, 3.2, 8.1	2.45 ddd, 3.4, 5.6, 9.0	2.24- 2.17 m	5.28 ddd, 8.0, 13.9, 8.3	5.51 d, 8.35	1.90 s	6.17 d, 3.15	6.31 dd, 3.1, 1.8	7.37 dd, 1.5
4b	6.92 s	----	6.91 d, 8.2	6.52 d, 8.0	4.10 br.s	4.61 dd, 2.8, 7.9	2.45 ddd, 3.6, 8.7, 13.0	2.19- 2.15 m	5.27 dd, 7.4, 7.8, 14.0	5.43 d, 8.4	1.91 s	6.16 d, 2.6	6.31 br.s	7.36 br.s
4c	7.36 d, 1.0	----	6.52 d, 8.0	6.90- .94 m	4.16 br.s	4.61 dd, 3.2, 8.2	2.45 d.d.d, 3.3, 5.7, 13.0	2.22- 2.15 m	5.27 ddd, 7.9, 13.8, 8.2	5.52 d, 8.7	1.91 s	6.16 d, 3.2	6.90- dd, 1.86, 3.2	6.90- .94 m
4d	----	6.40 s	----	6.36 s	4.44 br.s	4.66 br.s	2.69 td, 2.6, 14.0	2.21- 2.18 m	5.12 m	4.83 d, 8.2	1.69 s	6.10 d, 3.1	6.31 dd, 1.86, 3.10	7.36 br.s
4e	7.32 s	----	6.71- 6.69 m	6.56 d, 9.5	4.01 br.s	4.60 dd, 2.8, 8.3	2.48 ddd, 3.2, 5.7, 13.0	2.13- 2.20 m	5.30 ddd, 7.8, 7.8, 14.1	5.42 d, 8.7	1.92 s	6.16 d, 3.0	6.32 br.s	6.71- .79 M
4f	6.43 s	5.68 s (-OCH ₂ O-)	6.07 s	----	4.39 dd, 6.0, 6.0	2.05-1.9 m	2.27- 2.20 m	5.04 dd, 6.1, 10.0	5.42 d, 8.7	1.95 s	6.05 br.s	6.19 dd, 1.0	7.22 br.s	
4g	7.37 s	----	7.01 dd, 1.9, 8.5	6.50 d, 8.5	4.30 br.s	4.64 dd, 3.0, 8.4	2.43 ddd, 3.3, 5.3, 13.0	2.19- 2.12 m	5.27 dd, 8.7, 14.1	5.57 d, 8.7	1.93 s	6.16 d, 2.3	6.32 br.s	7.07 br.s
4h	7.36 s	----	6.82 dd, 2.8, 8.4	6.5 dd, 4.7, 8.7	4.16 br.s	4.60 dd, 3.0, 8.6	2.47 ddd, 3.2, 5.7, 13.0	2.19- 2.12 m	5.3 ddd, 8.2, 8.59, 14.3	5.46 d, 8.7	1.95 s	6.17 d, 3.13	6.31 br.s	6.86 dd, 2.6, 9.3

* Los protones amídicos y amínicos no se ven (hecho en CD₃OD).

** Para el compuesto **4b** se presenta la señal del 6-CH₃ en 2.21 ppm como singulete.

*** Para el compuesto **4c** se presentan las dos señales del grupo etilo, en 2.51 ppm un cuartete con J = 7.6 Hz y un triplete en 1.17 ppm con una J = 7.6

**** Para el compuesto **4d** se presentan las dos señales de los grupos metilos de C-5 y C-7 en 2.24 y 2.11 como singuletes.

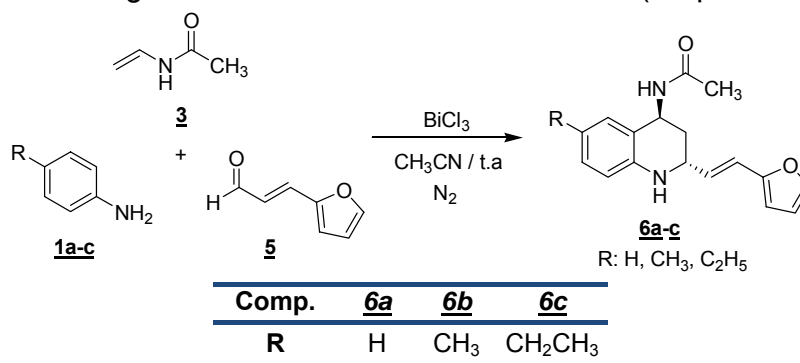
***** Para el compuesto **4e** se presenta en 3.72 como singulete la señal del grupo metoxi.

Tabla 11. Relación de los desplazamientos químicos para las señales del espectro ^{13}C RMN de las tetrahydroquinolinas 2-furil sustituidas.

DATOS DE ^{13}C RMN (δ (ppm))																	
Comp	ANILLO DE LA 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINA										ANILLO DEL FURANO				HN-C		
	2-C	3-C	4-C	4a-C	5-C	6-C	7-C	8-C	8a-C	R ₁	R ₂	R ₃	2'-C	3'-C		4'-C	5'-C
4a	48.2	45.0	33.5	120.0	128.6	118.1	128.3	114.7	143.8	-	-	-	155.8	105.4	110.2	141.9	169.5
4b	48.4	44.9	33.7	127.5	129.3	120.8	128.7	114.9	141.9	-	20.4	-	156.1	105.4	110.2	141.5	169.4
4c	48.4	45.1	33.7	127.5	134.1	120.6	128.0	114.9	141.8	-	23.3	15.8	156.1	105.3	110.2	141.7	169.4
4d	46.4	41.4	32.1	120.9	138.5	114.5	138.5	112.9	143.3	21.0	-	-	157.7	105.1	110.2	141.8	168.3
4e	48.6	45.2	33.8	116.1	138.0	115.2	122.0	113.2	152.5	-	55.8	-	156.0	105.4	110.2	141.8	169.4
4g	48.3	44.8	33.2	122.6	128.5	122.2	127.8	115.8	142.4	-	-	-	155.3	105.6	110.3	142.0	169.5

6.2 OBTENCIÓN DE LAS 2-((FURAN-2-IL)VINIL)-4-ACETAMIDIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS (**6a-c**) VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE

En una segunda etapa, se logró sintetizar nuevas moléculas 2-[(furan-2-il)vinil]-tetrahydroquinolinas (**6a-c**), mediante la reacción imino Diels-Alder multicomponente (anilinas sustituidas, 3-(2-furil)acrilaldehído y N-vinilacetamida), usando como catalizador el tricloruro de bismuto (BiCl_3) y empleando acetonitrilo anhidro como disolvente en atmosfera de nitrógeno con agitación constante durante 4-5 horas (Esquema 13).



Esquema 13. Síntesis de 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponentes.

Los compuestos sintetizados (**6a-c**) fueron obtenidos como sólidos de diversos colores con rendimientos que oscilaron entre el 60 y 86%. Se emplearon las técnicas instrumentales de cromatografía de gases

acoplada a un detector selectivo de masas, así como análisis de resonancia magnética nuclear.

Los espectros obtenidos por medio de CG-EM mostraron la masa del ión molecular que coincidió con la masa esperada para cada una de las moléculas sintetizadas (tabla 12).

Tabla 12. Datos de cromatografía de gases/espectrometría de masas para las 2-[furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas.

Comp.	P.M. (g/mol)	M ⁺ (m/z)	t _R (min)
6a	284,34	282	22.86
6b	296,36	296	25.81
6c	310,39	310	26.24

En la figura 17 se presenta el perfil cromatográfico y espectro de masas de la 2-[(furan-2-il)vinil]-6-etil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**6c**), la relación masa/carga del ión molecular (m/z = 310) coincidió con el peso correspondiente a la fórmula molecular condensada de la tetrahidroquinolina (**6c**).

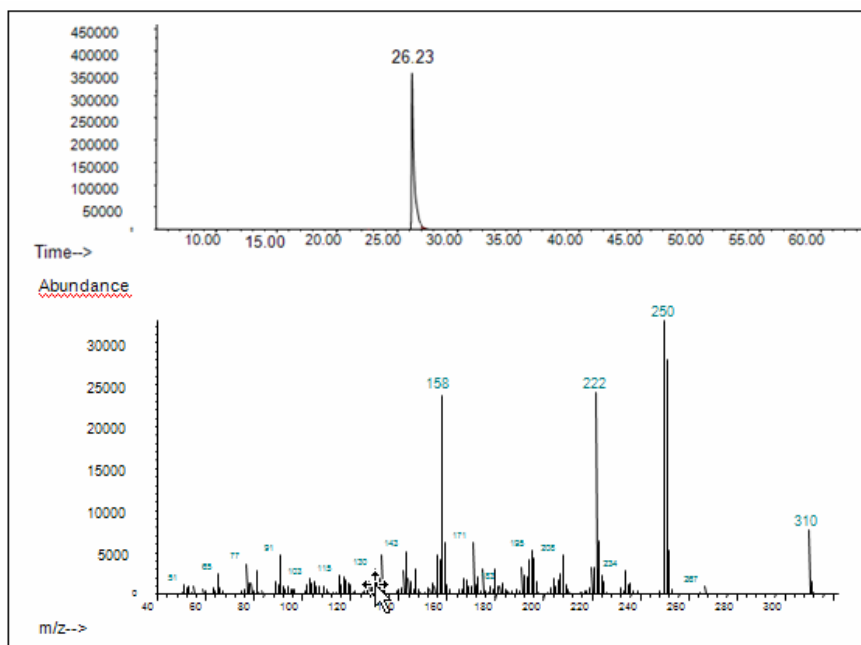
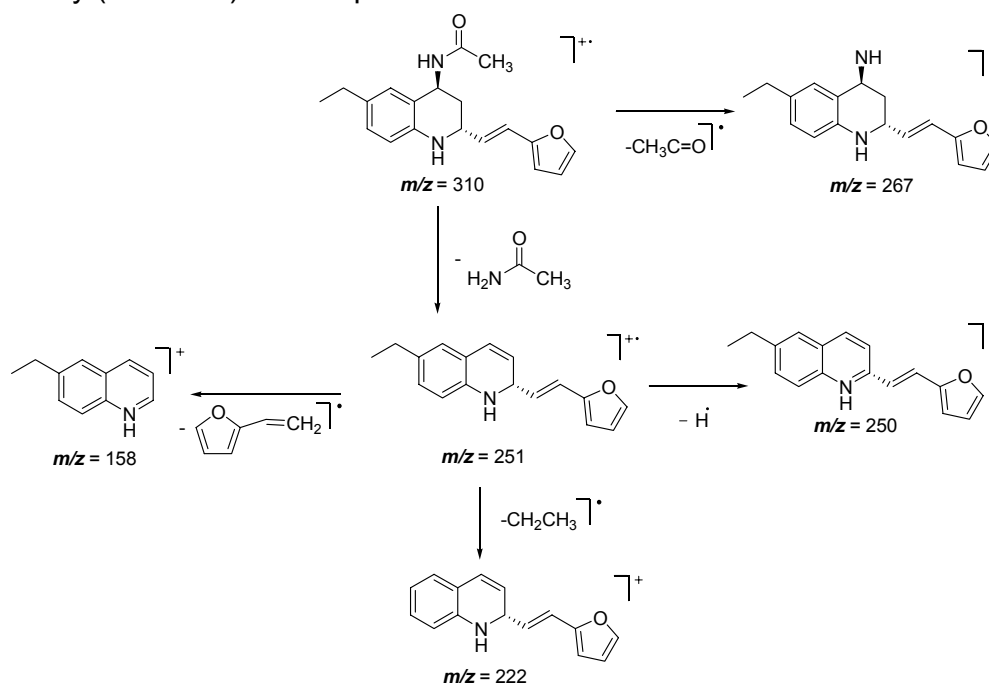


Figura 17. Cromatografía de gases y espectro de masas de la 2-[furan-2-il)vinil]-6-etil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**6c**).

En el esquema 14 se presenta la posible ruta de fragmentación para la tetrahydroquinolina (**6c**), donde se observa que el ión molecular ($m/z = 310$) experimenta dos pérdidas importantes, en primer lugar, una pérdida de 43 unidades que genera el ión correspondiente de relación $m/z = 267$ y en segundo lugar, una pérdida de 59 unidades correspondiente a la molécula neutra acetamida, que genera el ión correspondiente ($m/z = 251$), a partir de este, se desprenden los fragmentos correspondientes a los iones con relación $m/z = 250$, $m/z = 222$ y $m/z = 158$, correspondientes a la pérdida de hidrógeno, fragmentos etilo y (furan-2-il)vinil respectivamente.



Esquema 14. Posible ruta de fragmentación para la 2-[(furan-2-il)vinil]-6-etil-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**6c**).

El análisis del espectro de ^1H RMN de la 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**6a**), al igual que con los resultados encontrados para la serie de las tetrahydroquinolinas 2-furil sustituidas, nos da interesantes resultados sobre la estructura de este tipo de compuestos. En principio, se describen las características de los protones del furano en 7.34 y 6.23 ppm, donde se observan las señales pertenecientes a los protones 3'-H y 5'-H respectivamente, que se presentan como dobletes con constantes de acoplamiento de 1.5 y 3.2

H_z. Asimismo, la señal del protón 4'-H se presenta como un doblete en 6.36 ppm con constantes de acoplamiento de 1.9 y 3.3 Hz. Por otra parte, se observan las señales correspondientes a los protones H_a en 6.15 ppm, y H_b en 6.43 ppm, que desdobla como un doblete con constante de acoplamiento de 15.0 Hz (Figura 18).

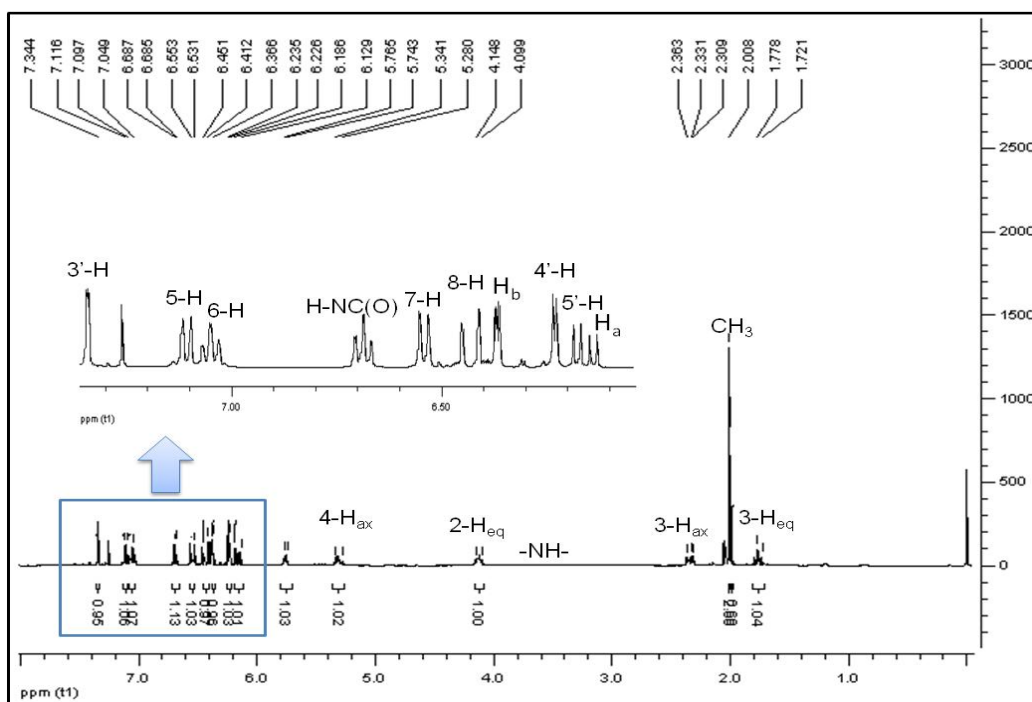


Figura 18. Espectro de ¹H RMN de la 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**6a**) con ampliación de la zona aromática

Por otra parte, en 7.10 ppm se observa la señal correspondiente al protón 5-H como un doblete con constante de acoplamiento de 7.7 Hz, mientras se observa a los protones 6-H y 7-H en 6.68 y 6.91 ppm, respectivamente. Un poco más desplazado hacia campo alto se encuentra un doblete con constante de acoplamiento de 8.0 Hz, característica del protón 8-H.

El protón amídico se presenta en 6.75 ppm, mientras la señal para -NH- se observa en 3.73 ppm. Por otra parte, los protones pertenecientes al grupos metílicos en C(O)CH₃ se observan en 2.00 ppm como singlete.

En 5.30 ppm, se observa la señal perteneciente a 4-H que desdobra como un doble doblete desdoblado (*ddd*) con constantes de acoplamiento de 5.7, 9.4, 14.9 Hz. Debido a sus interacciones con los protones C(O)NH y 3-H_{ax} (3-H_{eq}), el valor de las constantes nos permiten deducir, al igual que con las tetrahydroquinolinas analizadas anteriormente, interacciones tipo axial-axial (14.0 Hz) y axial-ecuatorial (7.4 Hz).

Por lo tanto el protón 4-H posee una disposición axial (4-H_{ax}). Del mismo modo, se observa en 4.09 a 4.14 ppm, la señal correspondiente al protón 2-H que desdobra como multiplete. Por otra parte, en 2.34 ppm se observa una señal que desdobra como un doble doblete desdoblado (*ddd*) con constantes de 3.1, 5.6 y 12.7 Hz, que pertenece al protón 3-H_{ax}, mientras el multiplete observado entre 1.72 y 1.80 ppm pertenece a 3-H_{eq}.

El análisis del espectro de ¹H RMN de 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**6a**), nos lleva a proponer una estructura donde los sustituyentes en las posiciones C-2 y C-4 del anillo tetrahydroquinolínico se encuentran en una configuración *trans* (figura 19).

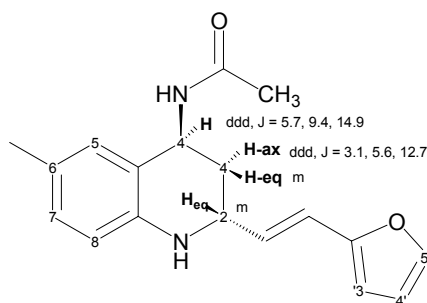


Figura 19. Estructura de 2-[(furan-2-il)vinil]-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**6a**).

La relación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para las señales de los compuestos sintetizados de los espectros ¹H RMN se presentan en la tabla 13.

Tabla 13. Relación de los desplazamientos químicos y las constantes de acoplamiento para las señales del espectro ^1H RMN de las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2-(furan-2-il)vinil sustituidas.

Mol											4-COCH ₃		-CH=CH-		2-Furil			6-Etil		6-CH ₃
	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	NH	H _{2ac}	H _{4ax}	H _{2ac}	H _{3ax}	H _{3ax}	4-NH	CH ₃	H _a	H _b	H _c	H _d	H _e	CH ₂	CH ₃	
6a	7.10 d, 7.7	7.05 ddd, 7.4, 7.4	6.68 ddd, 6.5, 7.4	6.54 d, 8.0	3.73 br.s	4.09- 4.14 m	5.30 ddd, 5.7, 9.4, 14.9	1.72- .80 m	2.34 ddd, 3.1, 5.6, 12.7		6.75 d, 8.8	2.00 s	6.15 dd, 6.8, 15.8	6.43 d, 15.8	7.34 d, 1.53	6.36 dd, 1.9, 3.3	6.23 d, 3.2	-	-	-
6b	6.91 br.s	-	6.47 d, 7.54	6.49- 6.46 m	3.46 br.s	4.08 m	5.29 q, 11.0	2.35- 2.29 m	1.83 q, 10.0	5.71 d, 8.26	2.05 s	6.21- 6.09 m	6.88 d, 13.6	7.33 br.s	6.49- 6.43 m	6.21 br.s			2.28 s	
6c	6.93 br.s	-	6.52- 6.36 m	6.52- 6.36 m	3.40 br.s	4.09 m	5.29 q, 10.0	2.46- 2.30 m	1.73 q, 13.3	5.73 d, 8.6		6.21- 6.10 m	6.49 d, 9.7	7.33 br.s	6.52- 6.32 m	6.21 br.s	2.54 q, 7.54	1.17 t, 5.74		

6.3 EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD ANTIOXIDANTE EQUIVALENTE AL TROLOX[®] DE LAS 2-(α -FURIL)-4-ACETAMIDIL-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS (4a-h)

Los radicales libres son especies que poseen uno o más electrones desapareados que los hacen muy reactivos y capaces de existir independientemente. Su presencia puede provocar daños irreparables en materiales así como en tejidos biológicos. Debido a esto, en la actualidad muchas investigaciones científicas se encuentran encaminadas a la búsqueda de nuevos agentes antioxidantes que puedan ser implementados ya sea como parte de la arquitectura de nuevos fármacos o en la industria como aditivos en la preservación de los alimentos, de plásticos o de artículos cosméticos, entre otras.⁶²

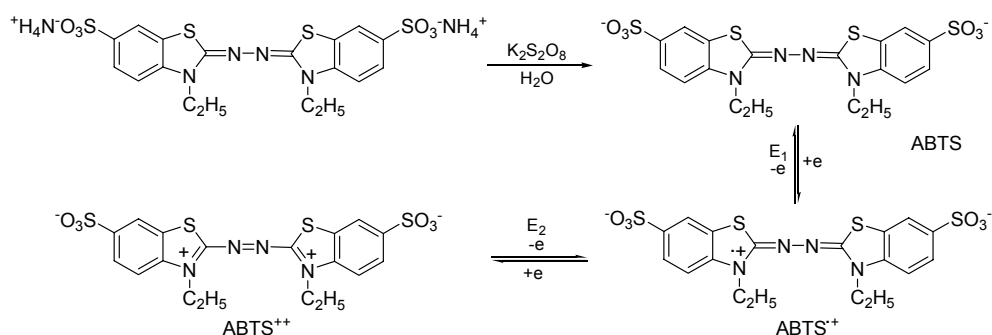
Durante varios años en el CIBIMOL (Centro de Investigación en Biomoléculas) de la UIS, se ha estudiado la actividad antioxidante de muestras de origen natural y sintético. La realización de estos bioensayos ha mostrado que el procedimiento "tradicional" tiene varios inconvenientes, entre los que se puede mencionar los siguientes: es muy laborioso, la cantidad de muestra (200-500 mg) y disolventes requeridos es muy grande y hay diferencias sustanciales en los valores de TEAC para las muestras que tienen una cinética de reacción muy lenta o múltiples cinéticas, debidas a la presencia de más de un grupo funcional reactivo en la molécula.

Se han desarrollado diferentes ensayos para medir la capacidad antioxidante tanto en sustancias puras como en matrices complejas,

entre los que cabe mencionar el DPPH y el DPPD, el método del ácido 2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolino-6-sulfónico) (ABTS) o ensayo de capacidad antioxidante equivalente al Trolox® (TEAC), este último ha sido implementado en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), gracias a las actividades de los estudiantes de doctorado en Química, Leonor Yamile Vargas Qca. MSc. y Amner Muñoz Acevedo Qco. MSc.⁶¹

El TEAC es empleado para determinar la cantidad de radicales que pueden ser atrapados por un antioxidante. En este ensayo, un antioxidante se adiciona a una solución preformada de catión radical ABTS^{•+} y después de un determinado tiempo, el catión radical ABTS^{•+} remanente se cuantifica espectrofotométricamente. La reducción en la concentración del catión radical ABTS^{•+} inducida por cierta concentración de un antioxidante se relaciona con la concentración de Trolox® y proporciona el valor TEAC de dicho antioxidante. El ensayo TEAC modificado usa radicales ABTS^{•+} preformados por oxidación del ABTS con persulfato de potasio (PDS) (Esquema 15).⁵⁶

El ensayo de actividad antioxidante se basa en la reacción de atrapamiento del catión-radical ABTS^{•+} por un determinado sustrato. Para el estudio de las sustancias a evaluar, la solución de ABTS^{•+} se diluyó con etanol hasta que alcanzó una absorbancia de 0,700 (± 0,20) a 734 nm y se prepararon soluciones *stock* de las sustancias de interés, 1x10⁻³ M, las cuales se diluyeron hasta que, después de introducir alícuotas de 10 µL de estas soluciones a las nuevas soluciones de ABTS^{•+} (200 µL), se produjeran inhibiciones entre el 20 y 80% de la absorbancia del blanco, es decir, de la absorbancia con etanol.



Esquema 15. Generación del catión radical ABTS^{•+}

El porcentaje de inhibición (leída a 734 nm) se calculó y se graficó como una función de la concentración del sustrato con los datos de la sustancia de referencia (Trolox[®]) y para cada sustancia a evaluar, se determinó la *capacidad antioxidante equivalente al Trolox*, TEAC por medio de la siguiente relación:

$$\text{TEAC} = \frac{\text{mmol Trolox}}{\text{mmol antioxidante}} = \frac{m_1}{m_2}$$

m_1 = pendiente de la curva del Trolox

m_2 = pendiente de la curva de la sustancia analizada

En el método implementado en el LQOBio, las lecturas de las absorbancias así como las diluciones se hacen en microplacas que luego son leídas simultáneamente en el equipo lector Versamax de Molecular Devices, utilizando microplacas de 96 pocillos (Figura 20).

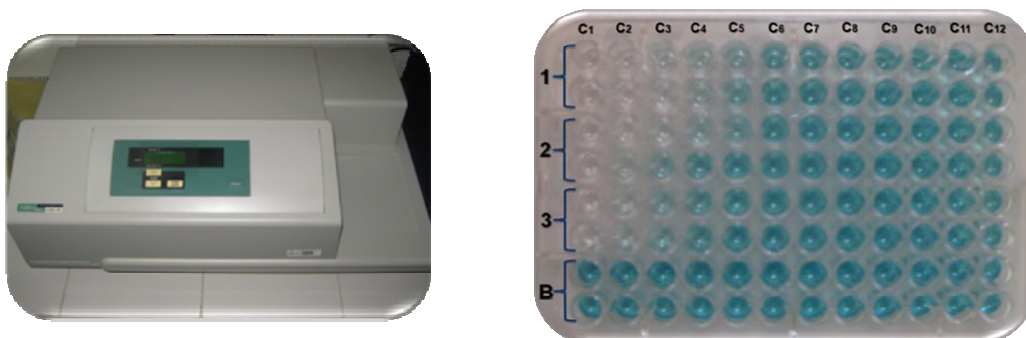


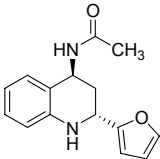
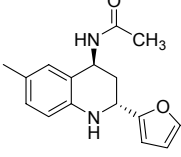
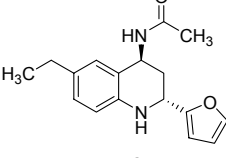
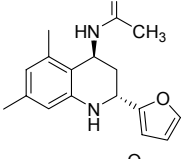
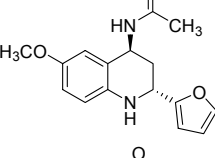
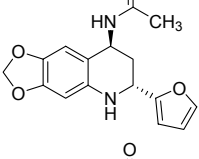
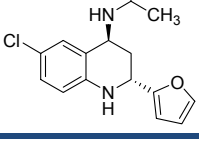
Figura 20. Fotografías de equipo lector Versamax de Molecular Devices y microplacas utilizadas en el análisis.

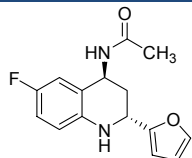
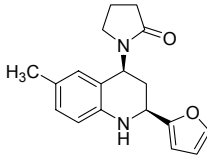
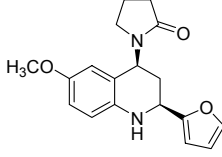
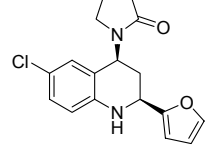
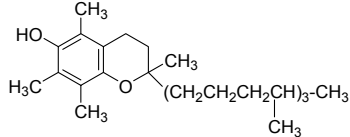
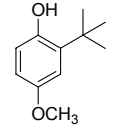
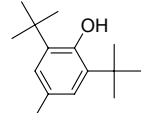
En primer lugar se obtuvieron en el laboratorio las curvas % de inhibición vs concentración para el Trolox y las sustancias escogidas como “controles” (BHT, BHA y Vitamina E), y las correspondientes ecuaciones de las curvas para determinar las pendientes y los correspondientes valores de TEAC. Todos los experimentos se hicieron por triplicados para determinar una estadística de los resultados.

La tabla N° 14 recoge los valores de TEAC para las 2-(α -fúril)-4-acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas (**4a-h**), así como

también los valores de 2-(α -fúril)-4-(2-oxopirrolin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**7a-c**) sintetizadas previamente en el LQOBio,⁴ con el fin de comparar sus resultados.

Tabla 14. Valores de TEAC para las tetrahidroquinolinas 2-fúril sustituidas.

Nº	Estructura	TEAC	CV%
4a		1.08 ± 0.04	4.3
4b		1.19 ± 0.04	3.3
4c		0.91 ± 0.09	2.3
4d		0.82 ± 0.02	5.5
4e		2.00 ± 0.05	2.6
4f		0.80 ± 0.0	3.5
4g		0.54 ± 0.07	5.3

4h		0.63 ± 0.05	2.3
7a		1.04 ± 0.05	5.5
7b		1.57 ± 0.04	2.3
7c		0.42 ± 0.08	3.3
Vit. E		0.89 ± 0.01	1.9
BHA		1.02 ± 0.04	1.7
BHT		1.29 ± 0.04	1.1

La evaluación de actividad captadora de radicales mostró resultados interesantes para la mayoría de los compuestos sintetizados en esta investigación. En la serie de las 2-[α -furyl]-4-Acetamidil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas, los valores de TEAC mostraron dependencia de los grupos funcionales presentes en las estructuras; la presencia del metoxilo en la posición C-6 en la tetrahidroquinolina **4e**, un sustituyente electrodonador, mostró el mayor valor de TEAC (2.00) de la serie. Otro grupo donador de electrones, el metilo, fue el causante de la importante actividad presentada por el compuesto **4b** (TEAC

1.19), actividad superior a los antioxidantes comerciales como el BHT o el BHA.

Aunque se evidencia que este tipo de sustituyentes presentes en el anillo tetrahydroquinolínico, influyen de forma importante en los valores de TEAC, la tetrahydroquinolina **4a**, que no posee sustituyentes en el anillo aromático, también presentó un valor de actividad notable 1.08. En las moléculas con átomos electroatrayentes como flúor y cloro **4g**, y **4h**, la actividad disminuyó considerablemente.

Así mismo, cuando se compara la variación de la actividad cuando se cambia el sustituyente en C-4 se puede observar que el grupo acetamídico, presenta mejores resultados a los obtenidos por el sustituyente oxopirrolidinico. Sin embargo, los resultados obtenidos por la tetrahydroquinolina **7b**, que tiene un metoxilo como sustituyente presenta un valor de TEAC de 1.57 que es esencialmente mayor que los antioxidantes comerciales.

7. CONCLUSIONES

La versatilidad sintética de la reacción imino Diels-Alder multicomponente permitió la síntesis de una nueva serie de 2-(α -furyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, así como derivados 2-[(furan-2-il)vinil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolínicos con buenos rendimientos, generando nuevas quimiotecas con alta diversificación molecular a partir de familias de sustratos específicos, económicos y accequibles como el 2-furfuraldehído, 3-(2-furyl)acrilaldehído, N-vinilacetamida y diferentes anilinas.

Las estructuras de nuevas moléculas (12 compuestos) fueron confirmados por el conjunto de métodos fisicoquímicos (IR, CG-MS, RMN).

El análisis estructural de las 2-(α -furyl)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, así como las 2-[(furan-2-il)vinil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas, nos permite proponer una estructura espacial donde los sutituyentes en las posiciones C-2 y C-4 de los respectivos anillos tetrahidroquinolínicos se encuentran en una configuración trans, hecho poco usual y no repartado en la literatura para la reacción imino Diels-Alder.

Un ensayo preliminar de actividad captadora de radicales libres (TEAC), basado en un método desarrollado por el LQOBio, se aplicó en la búsqueda de nuevas moléculas antioxidantes.

La evaluación de los compuestos preparados en esta investigación dio como resultado, el hallazgo de tetrahidroquinolinas sustituidas con valores de TEAC, inclusive por encima de los valores registrados por antioxidantes comerciales como el BHT, el BHA y la vitamina E. Las tetrahidroquinolinas sustituidas en la posición C-2 por un grupo furilo y en el anillo aromático por grupos electrodonadores, mostraron excelentes valores de TEAC, mientras que las sustituidas en posición C-6 con cloro o flúor bajaron notablemente su actividad.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Meléndez, C.M.; Kouznetsov, V. V. "Alcaloides quinolínicos: Importancia biológica y esfuerzos sintéticos" *Universitas Scientiarum*. 2005, 10, 5-18.
2. Povarov, L.S. "α,β-Unsaturated ethers and their analogues in reactions of diene synthesis" *Russ. Chem. Rev.* 1967, 36, 656-670.
3. Kouznetsov, V. V.; Merchan, D. R. and Romero, A. R. "PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole" *Tetrahedron Lett.* 2008, 49, 3097-3100
4. Kouznetsov, V.V.; Mora, U.C.; Zubkov, F.I.; Nikitina, E.V. "An efficient synthesis of isoindolo[2,1-a]quinoline derivatives via imino Diels-Alder and intramolecular Diels-Alder reactions with furan" *Synthesis*. 2007, 3, 375-384.
5. Kouznetsov, V. V.; Vargas, L.Y. and Meléndez C.M. "Recent progress in the synthesis of quinolines". *Curr. Org. Chem.* 2005, 9, 141-61.
6. Manske, H.F. and Kukla, M. "The Skraup synthesis of quinolines" *Org. React.*, 1953, 7, 59-86.
7. Bergstrom, F.W. "Heterocyclic nitrogen compounds. Part IIA. Hexacyclic compounds: pyridine, quinoline, and isoquinoline" *Chem. Rev.* 1944, 35, 77-168.
8. Cheng, C. C. and Yan, S. J. "The Friedländer synthesis of quinolines". *Org. React.* 1982, 28, 37-47.
9. Jones, G. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, 1977, Vol. 32, Part I., pp. 93-318.
10. Manske, R.H. "The chemistry of quinolines". *Chem. Rev.* 1942, 30, 113-44.

11. Jones, G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.E., Eds.; Pergamon Press: Oxford, 1996, Vol. 5, Ch. 5.05, p. 167.
12. Carruthers W., "Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis", Pergamon, New York, 1990. p. 12-15.
13. Fringuelli, F. and Taticchi, A. "The Diels-Alder reaction selected practical methods", John Wiley and Sons. 2002. 356 p.
14. Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M. and Sun, J. "Lanthanide chloride catalyzed imino Diels-Alder reaction. One-pot synthesis of pyrano[3,2-c] and furo[3,2-c]quinolines". *J. Org. Chem.* 1999, *64*, 6462-67
15. Powell, D.A. and Batey, R. "Lanthanide(III)-catalyzed multi-component aza Diels-Alder reaction of aliphatic *N*-aryaldimines with cyclopentadiene". *Tetrahedron Lett.* 2003, *44*, 7569-73.
16. Yadav, J.S.; Reddy, B.V.; Rao, R.S.; Kumar, S.K. and Kunwar, A. "InCl₃-catalyzed hetero-Diels-Alder reaction: an expeditious synthesis of pyranoquinolines". *Tetrahedron.* 2002, *58*, 7891-96.
17. Lin, X.F.; Cui, S.L. and Wang, Y.G. "A highly efficient synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines by molecular iodine-catalyzed domino reaction of anilines with cyclic enol ethers". *Tetrahedron Lett*, 2006, *47*, 4509-12.
18. Kamal, A.; Prasad, B. and Khan, M.N. "TMSCl-NaI-mediated reaction of aryl azides with cyclic enol ethers: an efficient one-pot synthesis of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines". *J. Mol. Cat. A: Chem.* 2007, *274*, 133-36.
19. Manzo, E.; Barone, G.; Bedini, E.; Iadonisi, A.; Mangoni, L. and Parrilli, M. "Reaction of cyclic ketals with cerium ammonium nitrate in acetonitrile/water". *Tetrahedron.* 2002, *58*, 129-33.
20. Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z. and Yu, W. "A CAN-initiated aza-Diels-Alder reaction for a facile synthesis of 4-amido-N-yl tetrahydroquinolines". *Tetrahedron Lett.* 2006, *47*, 3545-47.

21. Hajicek, J.; Taimr, J. and Budesinsky, M. "Revised structure isoschizogamine". *Tetrahedron Lett.* 1998, 39, 505-08.
22. Kariba, R. M.; Houghton, P. J. and Yenesew, A. "Antimicrobial activities of a new schizozygane indoline alkaloid from *Schizozygia coffaeoides* and the revised structure of isoschizogaline". *J. Nat. Prod.* 2002, 65, 566-69.
23. Zhou, J. and Magomedov, N. "Explorations on the asymmetric total synthesis of isoschizogamine". *J. Org. Chem.* 2007, 72, 3808-15.
24. Kiselyov, A.; Smith, L. and Armstrong, R. "Solid support synthesis of polysubstituted tetrahydroquinolines via three-component condensation catalyzed by Yb(OTf)₃". *Tetrahedron.* 1998, 54, 5089-96.
25. Jung, M. and Min, S. "Intramolecular Diels-Alder reactions of optically active allenic ketones: chirality transfer in the preparation of substituted oxa-bridged octalones". *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 10834-5.
26. Tilley, L. and Foley, M. "Quinoline antimalarials: Mechanisms of action and resistance and prospects for new agents". *Pharmacol. Ther.* 1998, 79, 55-87.
27. Fournet, A.; Barrios, A.; Muñoz, V.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P. and Bruneton, J. "Antiprotozoal activity of Quinoline Alkaloids Isolated from *Galipea longiflora*, a Bolivian Plant Used as a Treatment for Cutaneous Leishmaniasis" *Phytotherapy Research*, 1994, 8, 174-78.
28. Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P. and Bruneton, J. "Les chimanines, nouvelles quinoleines substituees en 2, isolées d'une plante bolivienne antiparasitaire: *Galipea Longiflora*". *J. Nat. Prod.* 1993, 56, 1547-52.
29. Uskokovic, M.; Gurzwiller, J. and Henderson, T. "Total synthesis of quinine and quinidine". *J. Am. Chem. Soc.* 1970, 92, 203-4.
30. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E.; Balkovec, J.; Tata, J. and Dake, G. "The first stereoselective total synthesis of quinine". *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 3239-42.

31. Kaschula, C.H.; Egan, T.J.; Hunter, R.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Pasini, E. and Monti, D. "Structure-activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the Group at the 7-position". *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3531-39.
32. Vangapandu, S.; Jain, M.; Kaur, K.; Patil, P.; Patel, S. and Jain, R. "Recent Advances in Antimalarial Drug Development" *Med. Res. Rev.* 2007, 27, 65-107.
33. Omura, S. and Nakagawa, A. "Structure of Virantmycin, a novel antiviral antibiotic". *Tetrahedron Lett.* 1981, 22, 2199-202.
34. Morimoto, Y. and Shirahama, H. "Synthetic studies on Virantmycin. 2. Total synthesis of unnatural (+)-Virantmycin and determination of its absolute stereochemistry". *Tetrahedron.* 1996, 52, 10631-52.
35. Keck, D.; Vanderheiden, S. and Bräse, S. "A formal total synthesis of Virantmycin: A modular approach towards tetrahydroquinoline natural products". *Eur. J. Org. Chem.* 2006, 4916-23.
36. Lednicer, D. and Mitscher, L. A. "The organic chemistry of drug synthesis". New York: Wiley-interscience. 1984, 2, 372.
37. Di Fabio, R.; Tranquillini, E.; Arban, R.; Bertani, B. and Alvaro, G. "Enantiomerically pure tetrahydroquinoline derivatives as *in vivo* potent antagonists of the glycine binding site associated to the NMDA receptor". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2003, 31, 3863-66.
38. Miao, H.; Cecchetil, V.; Tabarrini, O. and Favrolini, A. "New 1,8-*perianne*late quinoline antibacterials". *J. Heterocyclic. Chem.* 2000, 37, 297-301.
39. Paris, D.; Cottin, M.; Demonchaux, P. and Jasserand, D. "Synthesis, structure-activity relationships, and pharmacological evaluation of pyrrolo[3,2,*l-ij*]quinoline derivatives: Potent histamine and platelet activating factor antagonism and 5-lipoxygenase inhibitory properties. Potential therapeutic application in asthma". *J. Med. Chem.* 1995, 38, 669-85.

40. Bailey, D. M.; Mount, E.; Siggins, J.; Carlson, J.; Yarinsky, A. and Slighter, A. "1-(Dichloroacetyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-quinolinol esters. New potent antiamebic agents". *J. Med. Chem.* 1979, 22, 599-601.
41. Aguirre, G.; Cabrera, E.; Cerecetto, H.; Di Maio, R.; Gonzáles, M; Seoane, G; Duffaut, A.; Denicola, A.; Gil, M. and Martinez, V. "Design, synthesis and biological evaluation of new potent 5-nitrofuryl derivatives as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. Studies of trypanothione binding site of trypanothione reductase as target for rational design". *Eur. J. Med. Chem.* 2004, 39, 421-41.
42. Kashanian J.; Hakimian, P.; Blute M.; Wong J.; Wise G. and Shabsigh R. "Nitrofurantoin as a first-line agent in uncomplicated UTIs". *J. Urology.* 2008, 179, 84-5.
43. Kwon, Y.; Ki, J.W. and Kyu, L.Y. "Efficacy of a furosemide-based medical expulsive therapy with tamsulosin ± deflazacort for a symptomatic distal ureter stone". *J. Urology.* 2008, 179, 508-09.
44. Bierer, D.E.; Dubenko, L.G.; Zhang, P.; Lu, Q.; Imbach, P.A.; Garofalo, A.W.; Phuan, P.; Fort, D.M.; Litvak, J.; Gerber, R.E.; Sloan, B.; Luo, J.; Cooper, R. and Reaven, G.M. "Antihyperglycemic activities of cryptolepine analogues: an ethnobotanical lead structure isolated from *Cryptolepis sanguinolenta*". *J. Med. Chem.* 1998, 41, 2754-64
45. Wright, C.; Addae-Kyereme, J.; Breen, A.; Brown, J.; Cox, M. and Croft, S. "Synthesis and evaluation of cryptolepine analogues for their potential as new antimalarial agents". *J. Med. Chem.* 2001, 44, 3187-94.
46. Bonjean, K.; De Pauw-Gillet, M. C.; Defresne, M. P. and Colson, P. "The DNA intercalating alkaloid cryptolepine interferes with topoisomerase II and inhibits primarily DNA synthesis in B16 melanoma cells". *Biochemistry.* 1998, 37, 5136-46.
47. Yang, S.W.; Abdel-Kader, M.; Malone, S.; Werkhoven, C.M.; Wisse, J. H.; Bursuker, I.; Neddermann, K.; Fairchild, C.; Raventos-Suarez, C.; Menendez, A.T.; Lane, K. and Kingston, G.I. "Synthesis and biological evaluation of analogues of cryptolepine, an alkaloid isolated from the suriname rainforest". *J. Nat. Prod.* 1999, 62, 976-83.

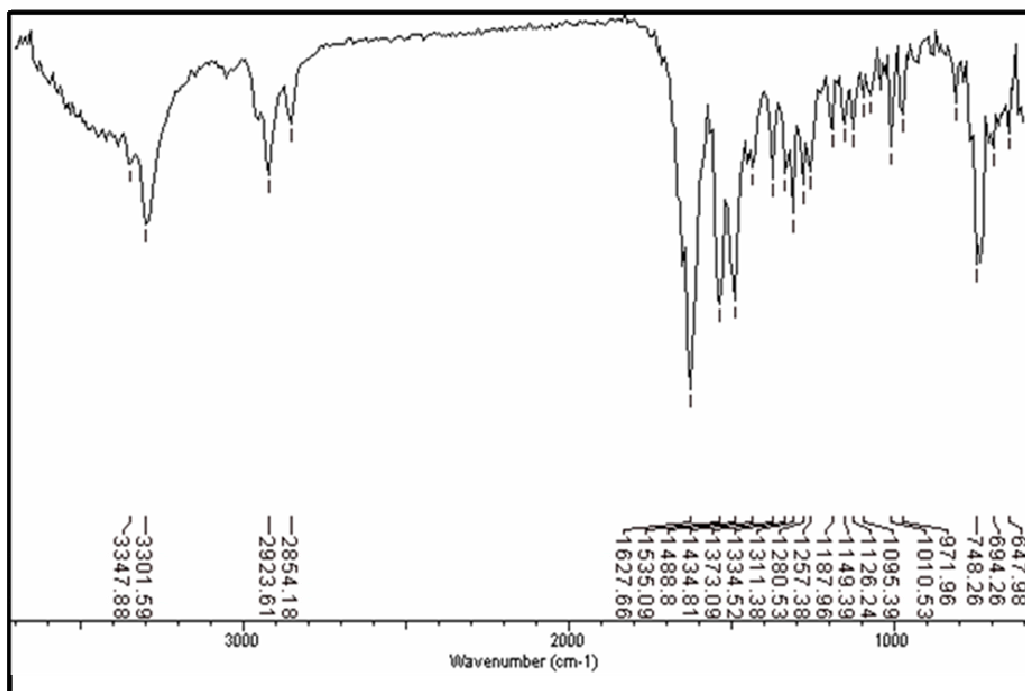
48. Wall, M.; Wani, M.; Cook, C.; Palmer, K.; Mcphail, A. and Sim, G. "Plant Antitumor Agents. I. The isolation of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminata*." *J. Am. Chem. Soc.* 1966, **88**, 3888-90.
49. Oberlies, N.H. and Kroll, D.J. "Camptothecin and Taxol: historic achievements in natural products research". *J. Nat. Prod.* 2004, **67**, 129-35.
50. Yang, D.; Strode, J.; Spielmann, T.; Wang, A. and Burke, T. "DNA interactions of two clinical camptothecin drugs stabilize their active lactone forms". *J. Am. Chem. Soc.* 1998. **120**, 2979-80.
51. Dhanabal T.; Sangeetha, R. and Mohan, P. "Fischer indole synthesis of the indoloquinoline alkaloid: cryptosanguinolentine". *Tetrahedron Lett.* 2005, **46**, 4509-10.
52. Van Miert, S. and Hostyn, S. "Isonocryptolepine, a synthetic indoloquinoline alkaloid, as an antiplasmodial lead compound ". *J. Nat. Prod.* 2005, **68**, 674-77.
53. Varlamov, A.; Zubkov, F.; Boltukhina, E.; Sidorenko, N. and Borisov, R. "A general strategy for the synthesis of oxoisoindolo[2,1-a]quinoline derivatives: the first efficient synthesis of 5,6,6a,11-tetrahydro-11-oxoisoindolo[2,1-a]-quinoline-10-carboxylic acids". *Tetrahedron Lett.* 2003, **44**, 3641-43.
54. Zubkov, F.; Boltukhina, E.; Turchin, K.; Boriso, V.R. and Varlamov, A. "New synthetic approach to substituted isoindolo[2,1-a]quinoline carboxylic acids via intramolecular Diels-Alder reaction of 4-(N-furyl-2)-4-arylamino-butenes-1 with maleic anhydride". *Tetrahedron*, 2005, **61**, 4099-113.
55. Hoemann, M.; Xie, R.; Rossi, R.; Meyer, S. and Sidhu, A. "Potent in vitro methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* activity of 2-(1H-indol-3-yl)tetrahydroquinoline derivatives". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2002, **12**, 129-32.
56. Chen, H. and Yen, G. "Antioxidant activity and free radical-scavenging capacity of extracts from guava (*Psidium guajava* L.) leaves". *Food Chem.* 2007, **101**, 686-94.

57. Dorey, G.; Lockhart, B.; Lestage, P. and Casara, P. "New quinolinic derivatives as centrally active antioxidants". *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2000, 10, 935-9.
58. Lanigan, R.S. and Yamarik, T.A. "Final report on the safety assessment of BHT". *Int. J. Toxicol.* 2002, 21(Suppl. 2), 19-94.
59. Miller, N. J. "A novel method for measuring antioxidant capacity and its application to monitoring the antioxidant status in premature neonates". *Clin. Science*, 1993, 84, 407-12.
60. Re, R.; Pellegrini, N. and Proteggente, A. "Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay." *Free Rad. Biol. Med.*, 1999, 26, 1231-37.
61. a) Muñoz, A.; Vargas, L.; Stashenko, E. y Kouznetsov, V. "Desarrollo de un método de cribado de alto rendimiento para la búsqueda de compuestos naturales y sintéticos con propiedades captadoras de radicales" Abstr. En XV Congreso Colombiano de Química, 29-31 de Octubre de 2008. Bogotá, Póster AG-19 (Noticias Químicas, 2008, 30 (82), p. 28. b) b) Vargas M. L. Y. Tesis doctoral, 2009, en preparación.
62. Nishiyama, T.; Hashiguchi, Y.; Sakata, T. and Sakaguchi, T. "Antioxidant activity of the fused heterocyclic compounds, 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, and related compounds—effect of ortho-substituents" *Polymer Degradation and Stability.* 2003, 79, 225-30.

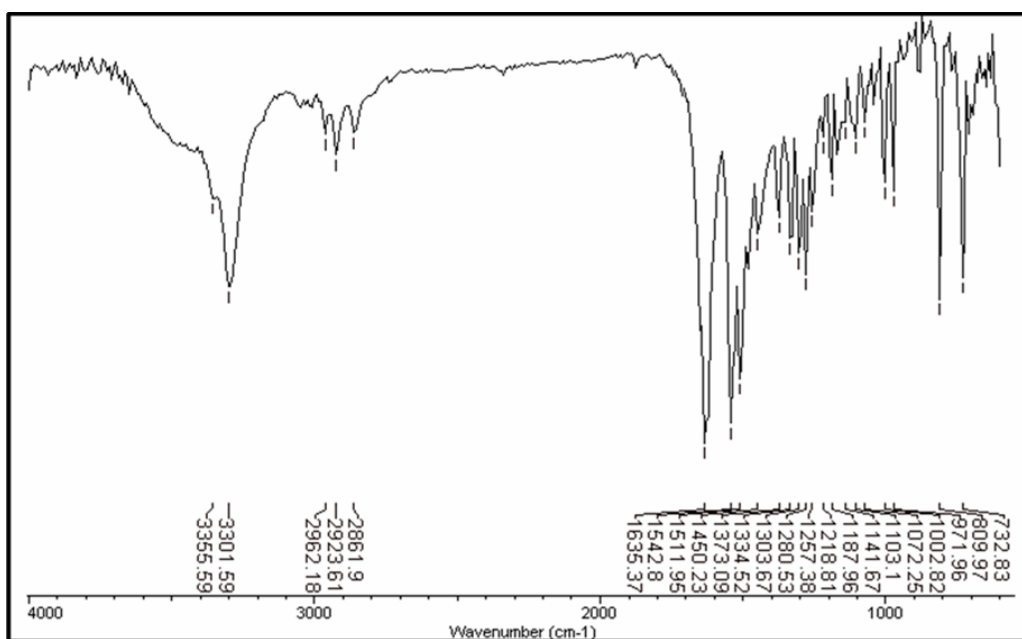
ANEXOS 1

Espectros de Infrarrojo (IR) de los compuestos sintetizados

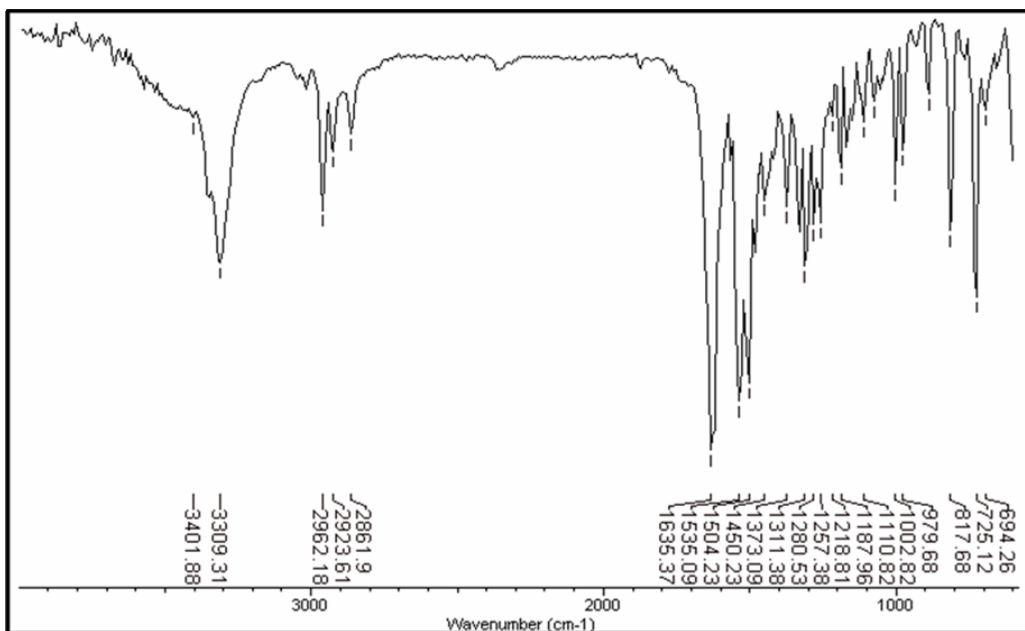
ANEXO I-4A. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina **4a**



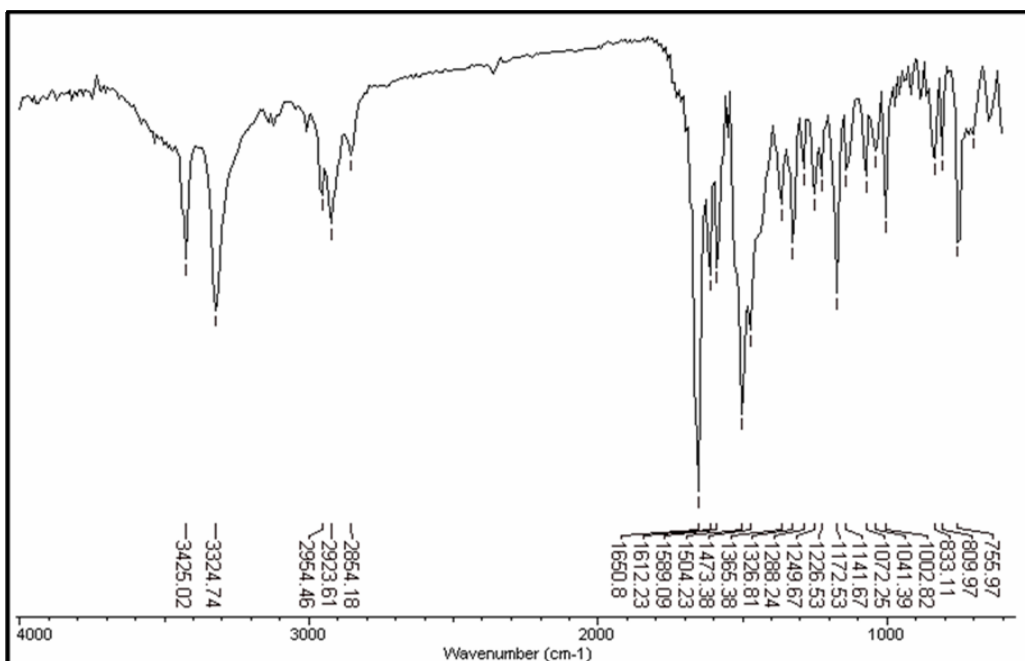
ANEXO I-4B. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina **4b**



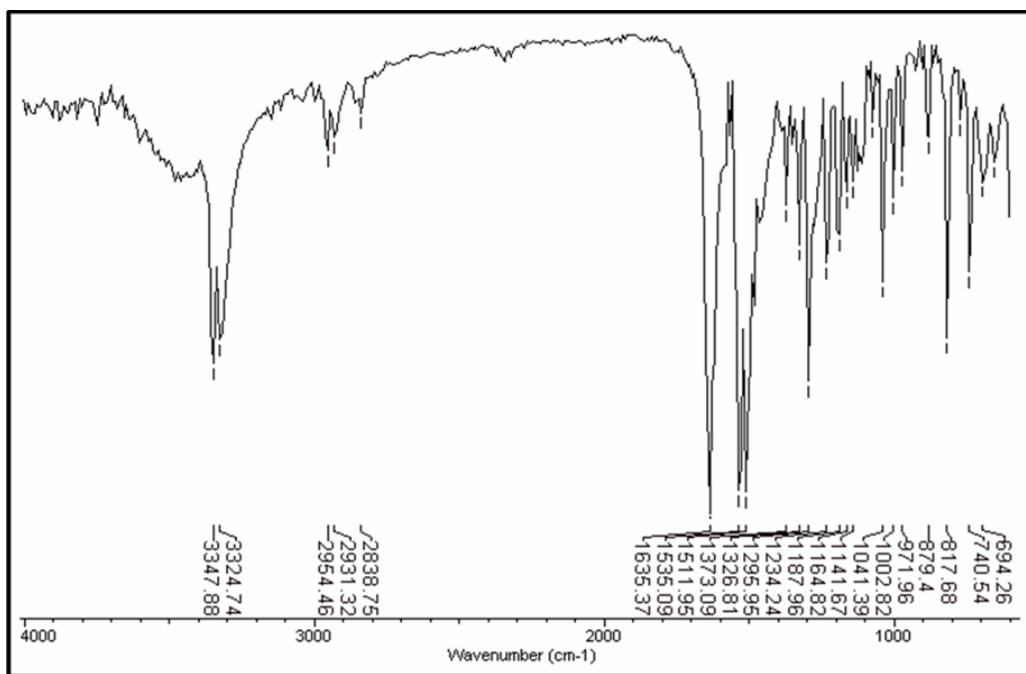
ANEXO I-4C. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina **4c**



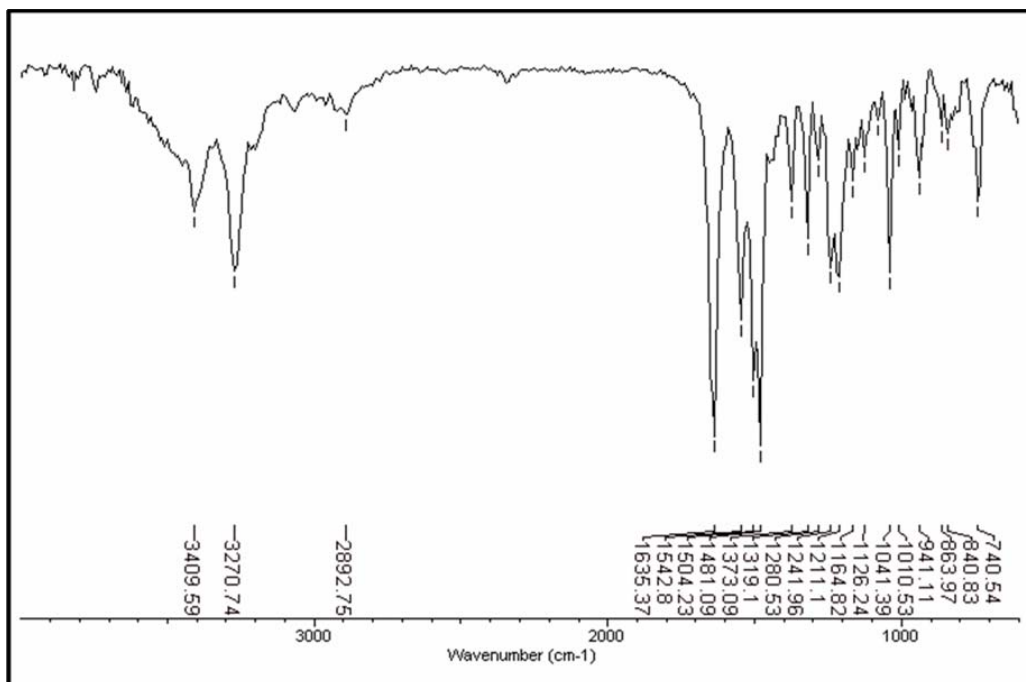
ANEXO I-4D. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina **4d**



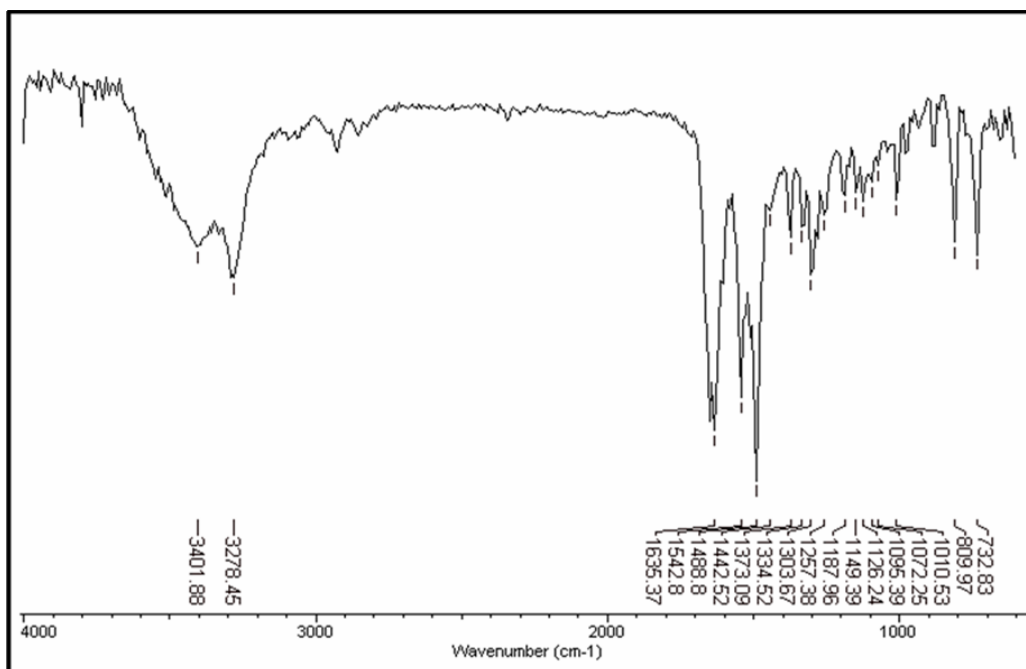
ANEXO I-4E. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina **4e**



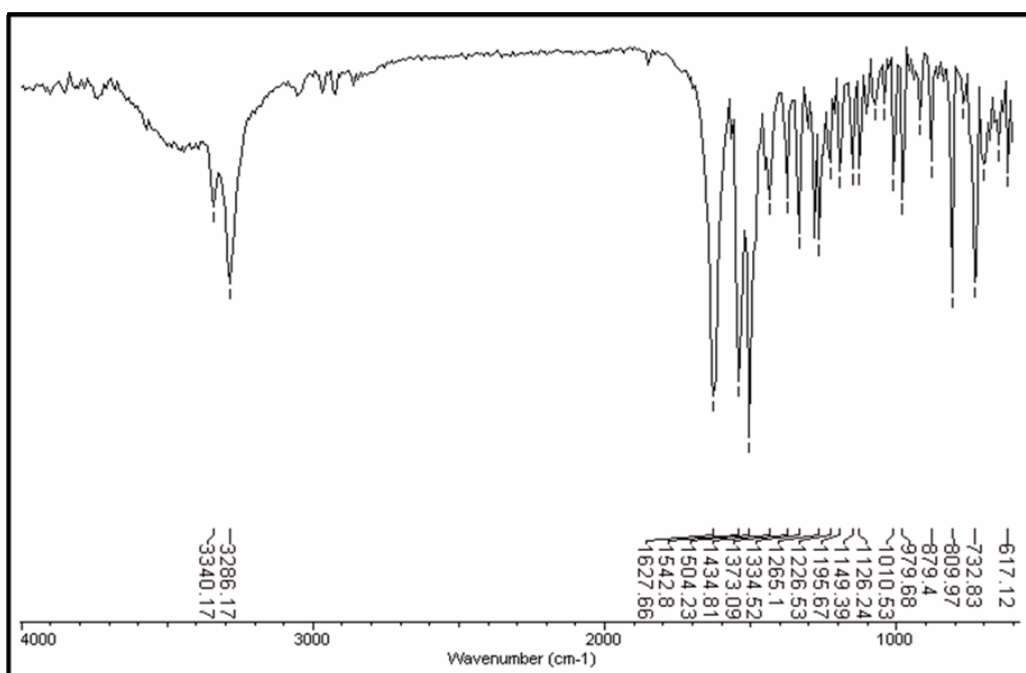
ANEXO I-4F. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina **4f**



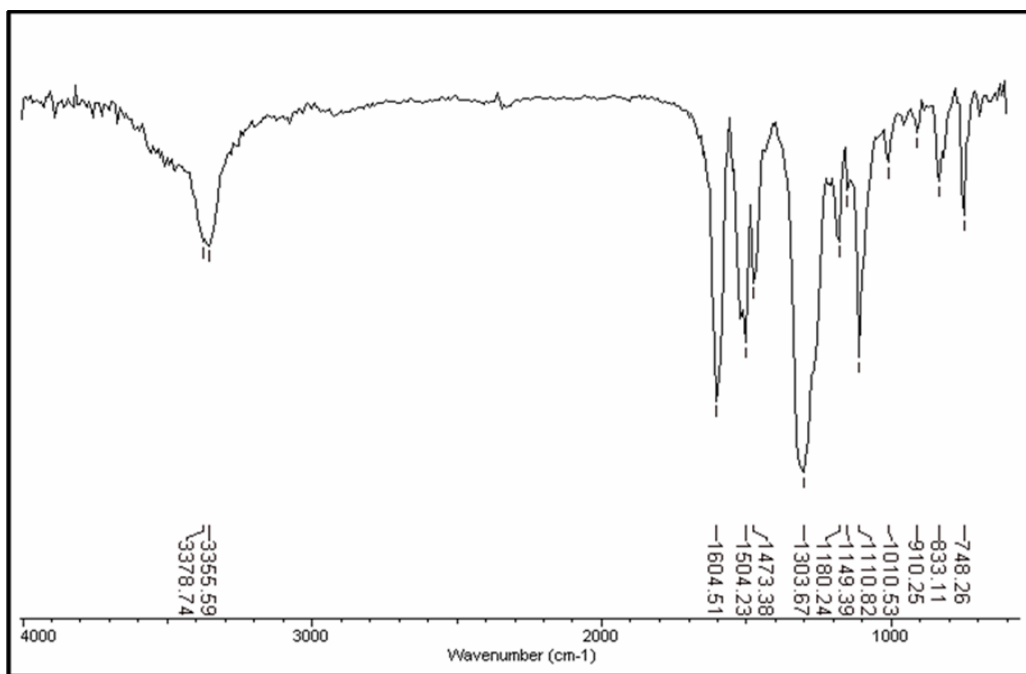
ANEXO I-4G. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4g



ANEXO I-4H. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina 4h



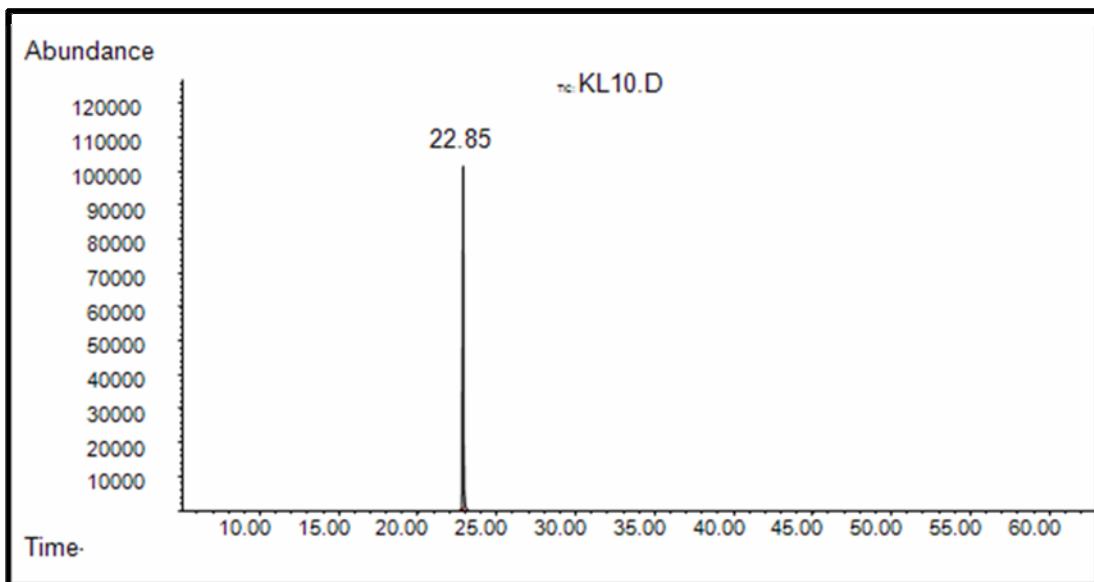
ANEXO I-4I. Espectro de infrarrojo de la tetrahydroquinolina **4i**



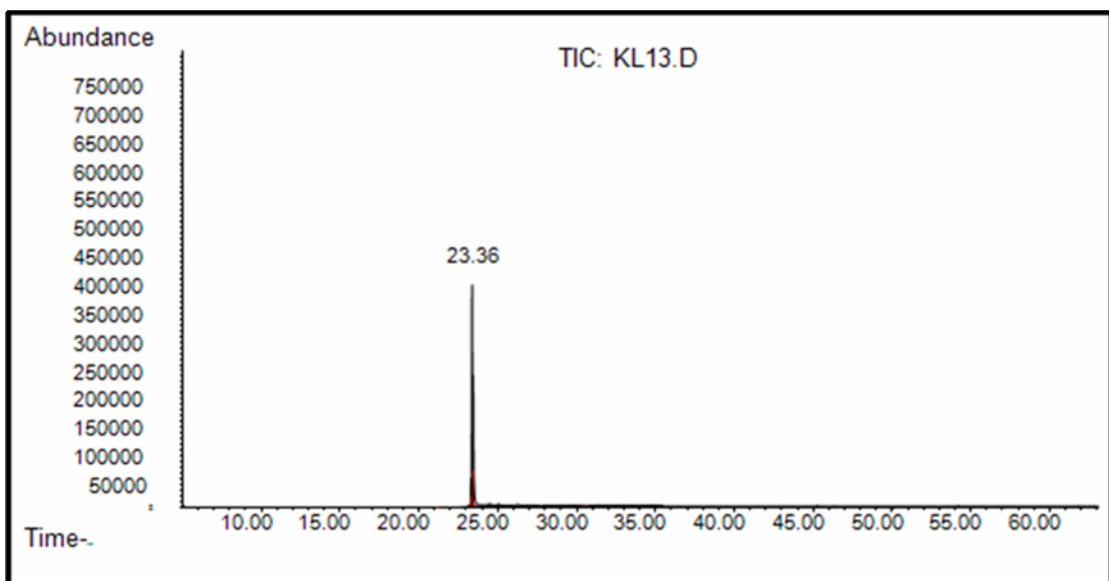
ANEXOS 2

Cromatogramas de los compuestos sintetizados

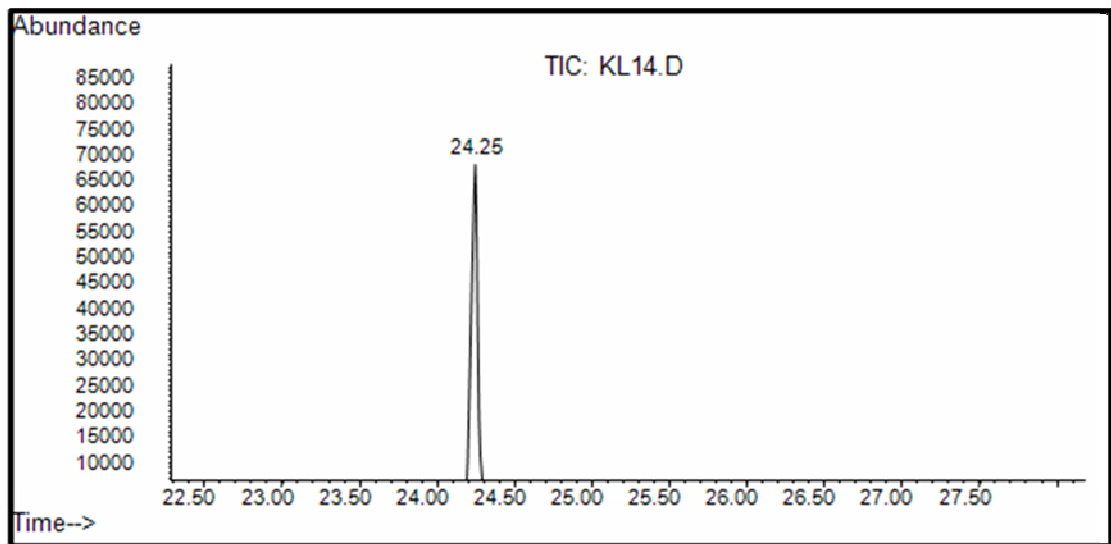
ANEXO 2-4A. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4a**



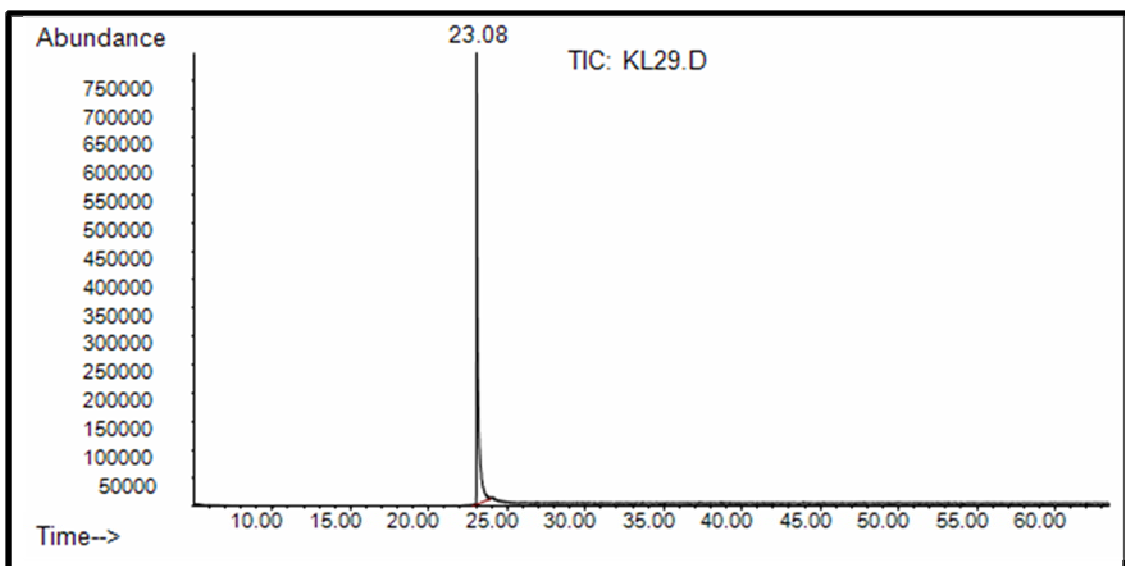
ANEXO 2-4B. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4b**



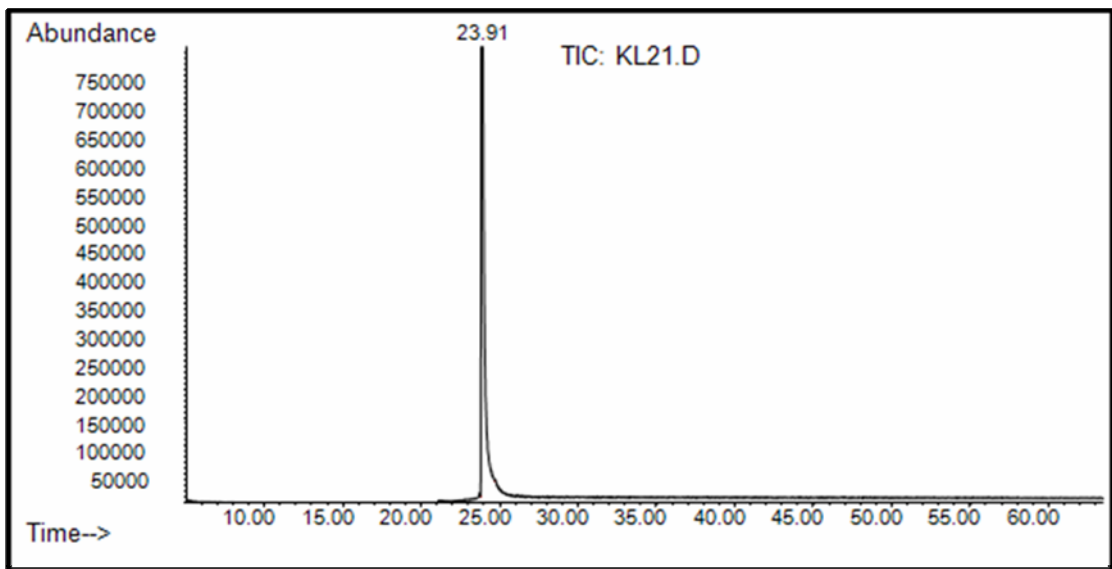
ANEXO 2-4C. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4c**



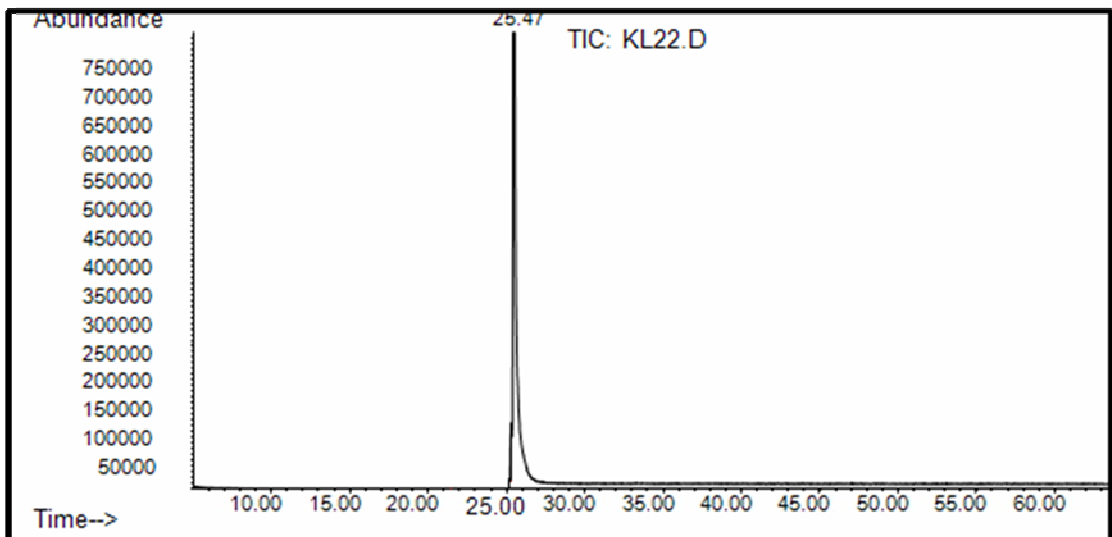
ANEXO 2-4D. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4d**



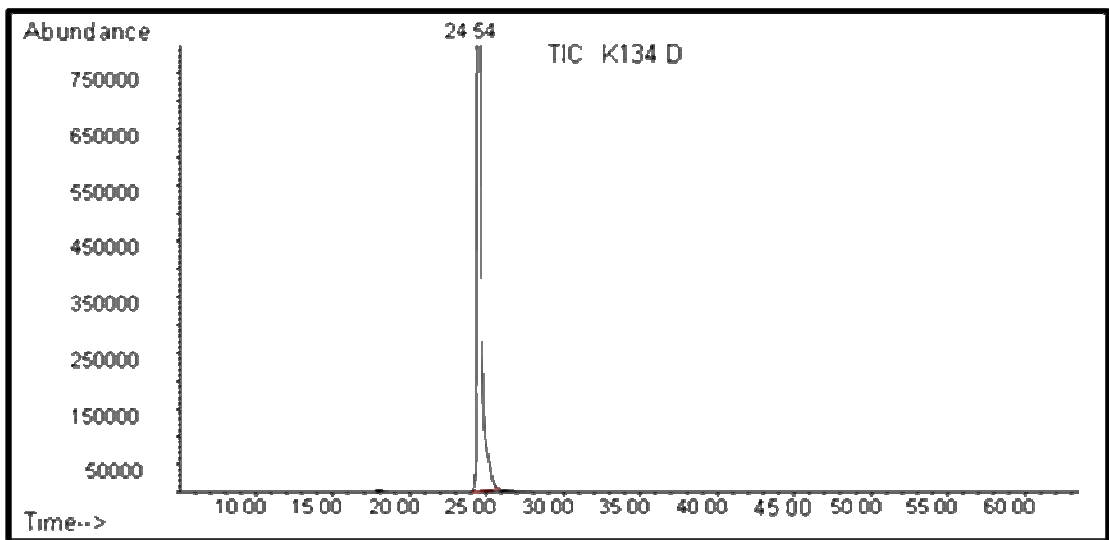
ANEXO 2-4E. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4e**



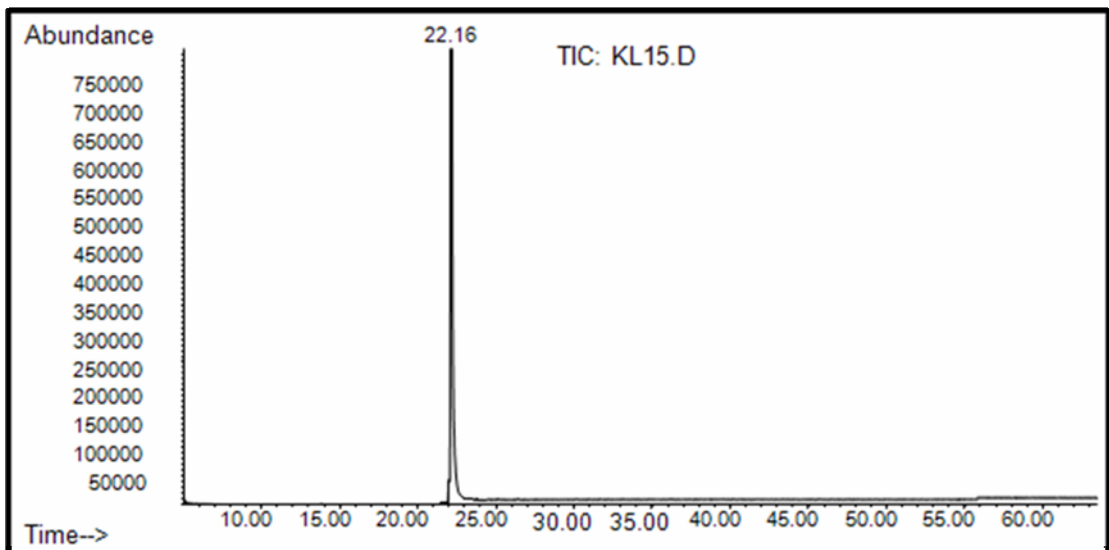
ANEXO 2-4F. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4f**



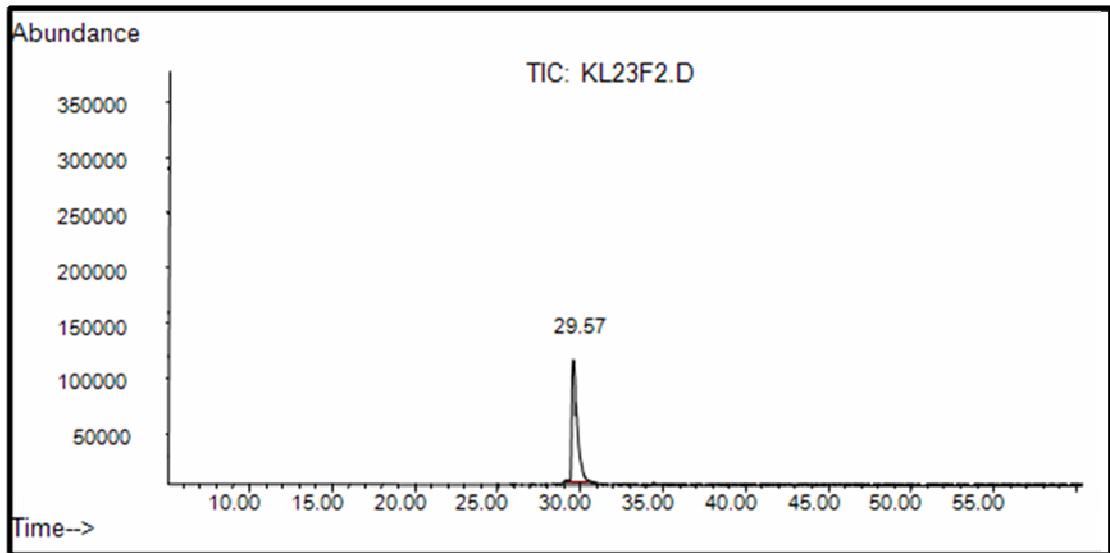
ANEXO 2-4G. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4g**



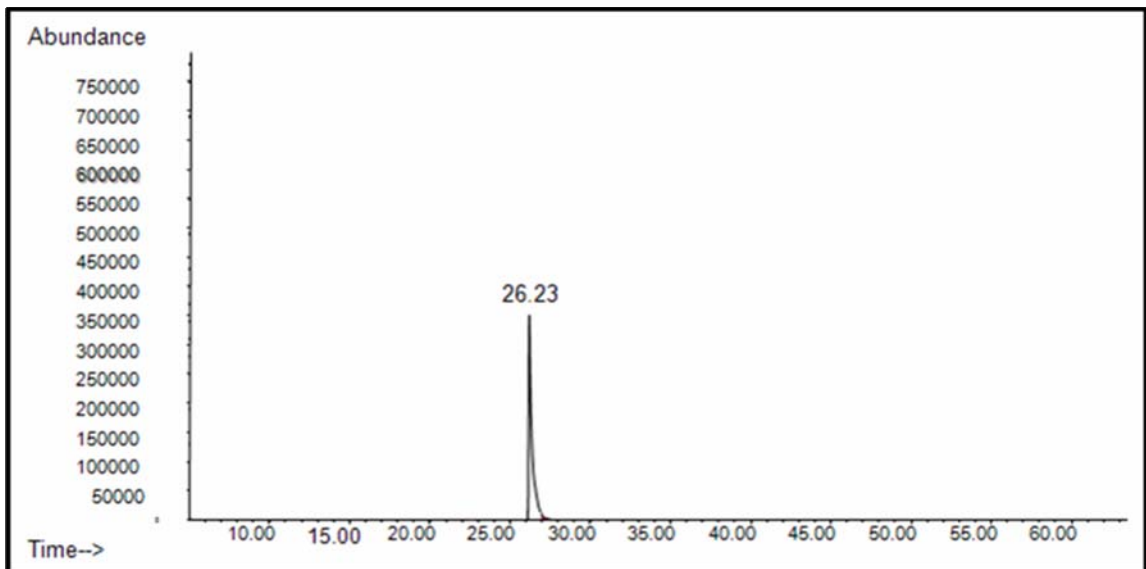
ANEXO 2-4H. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4h**



ANEXO 2-4I. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **4i**



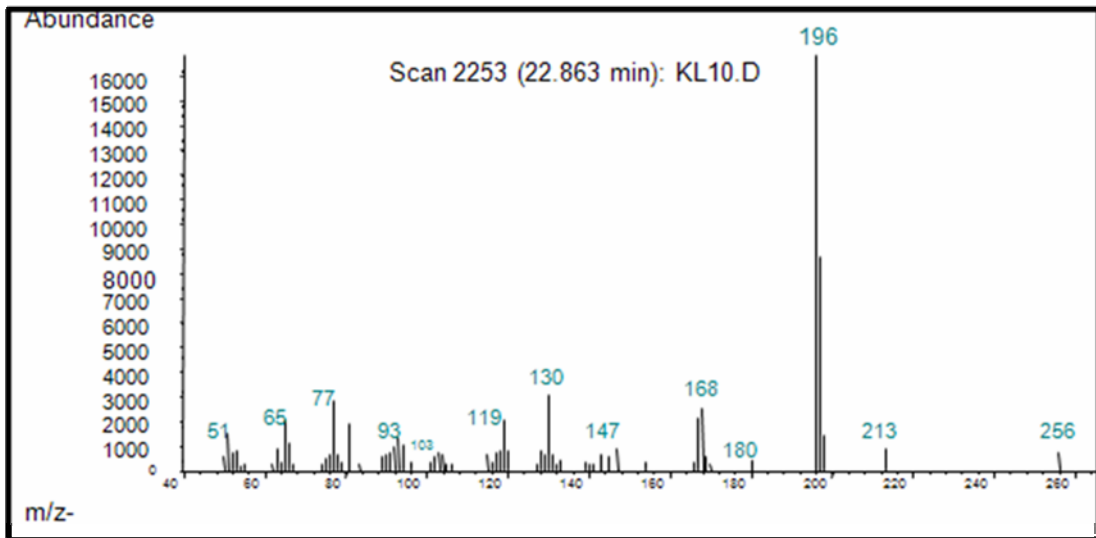
ANEXO 2-6C. Cromatograma de la tetrahydroquinolina **6c**



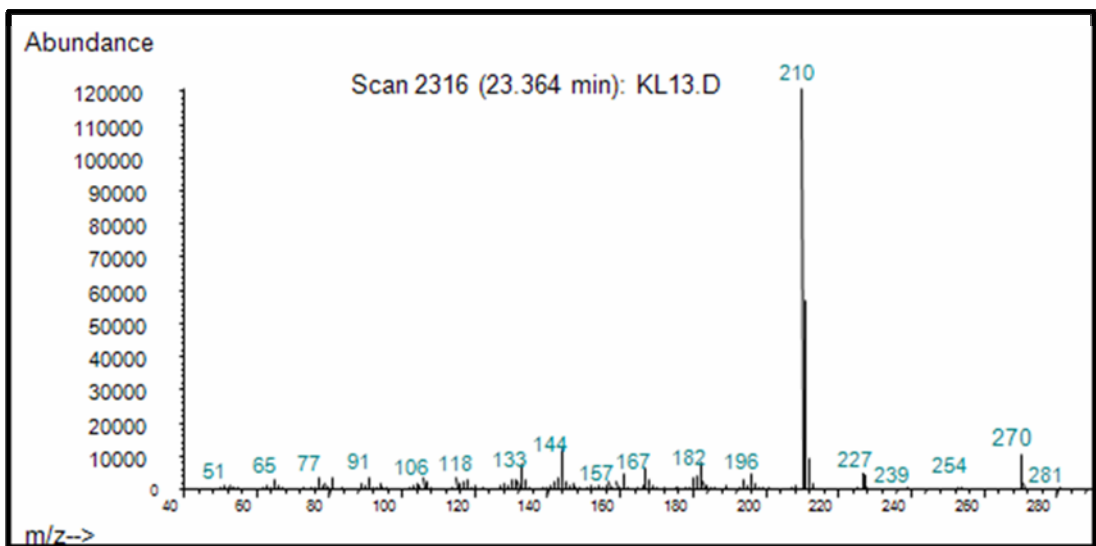
ANEXOS 3

Fragmentogramas de los compuestos sintetizados

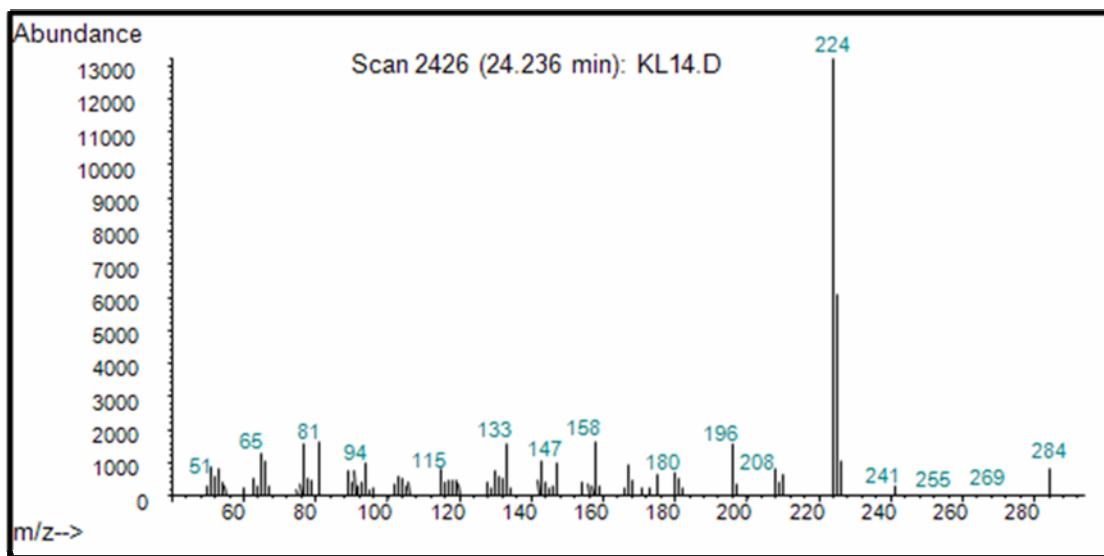
ANEXO III-4A. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4a**



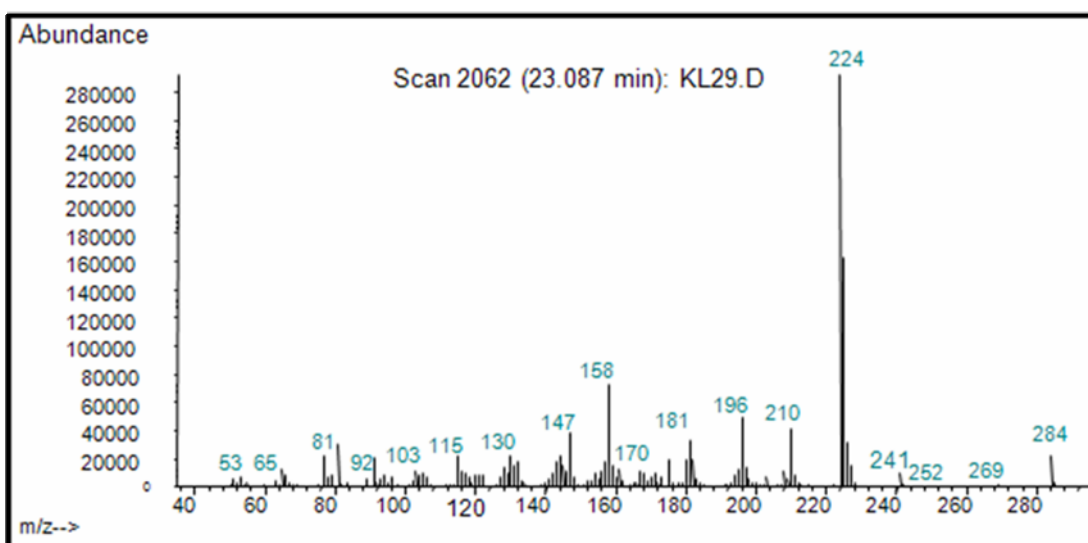
ANEXO III-4B. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4b**



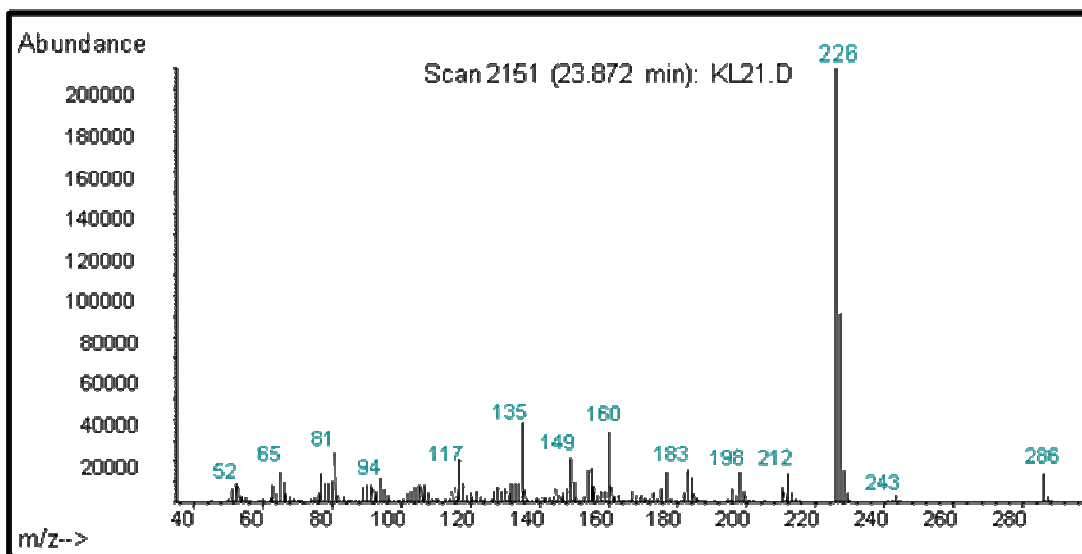
ANEXO III-4C. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4c**



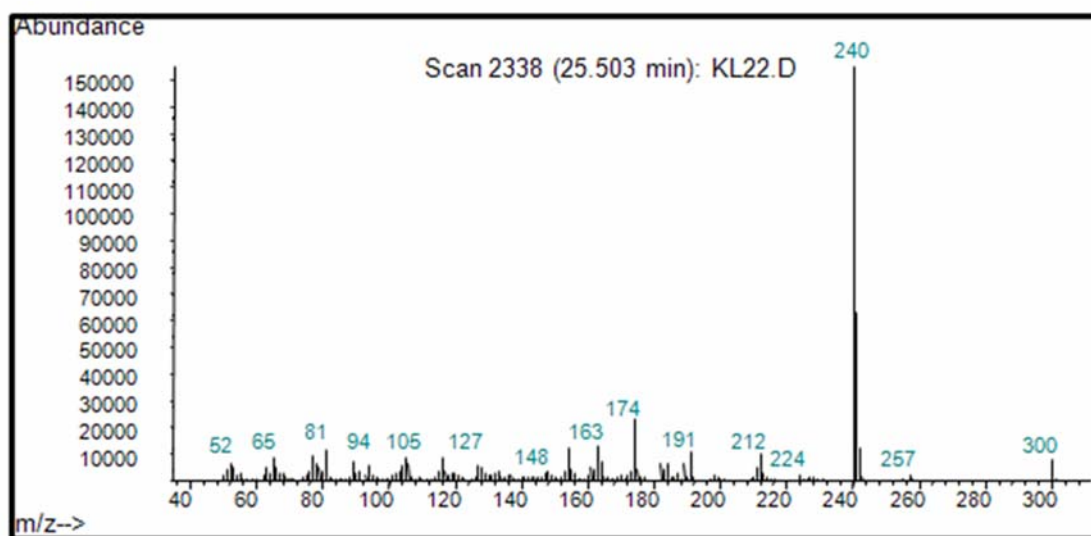
ANEXO III-4D. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4d**



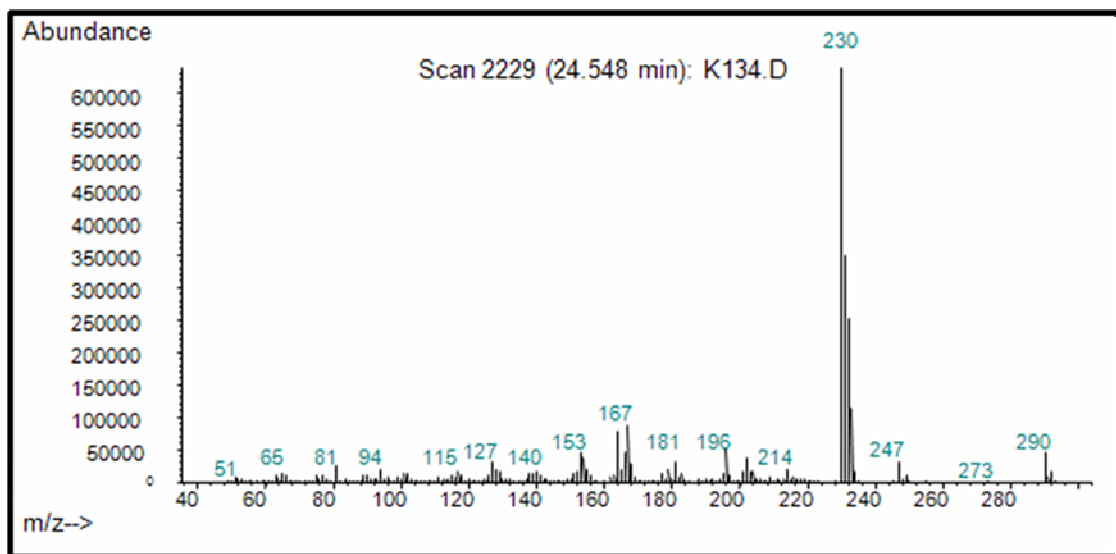
ANEXO III-4E. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4e**



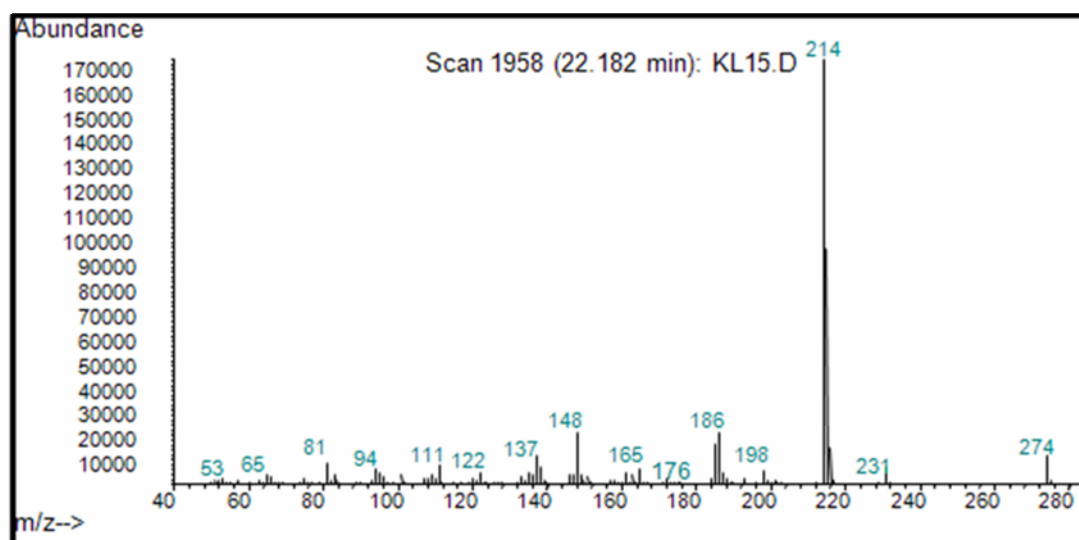
ANEXO III-4F. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4f**



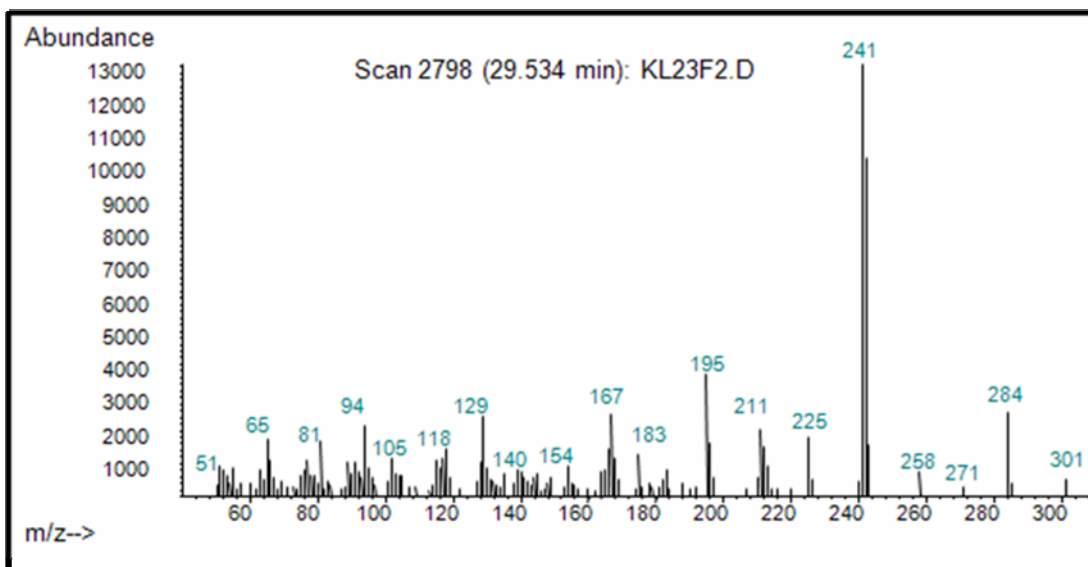
ANEXO III-4G. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4g**



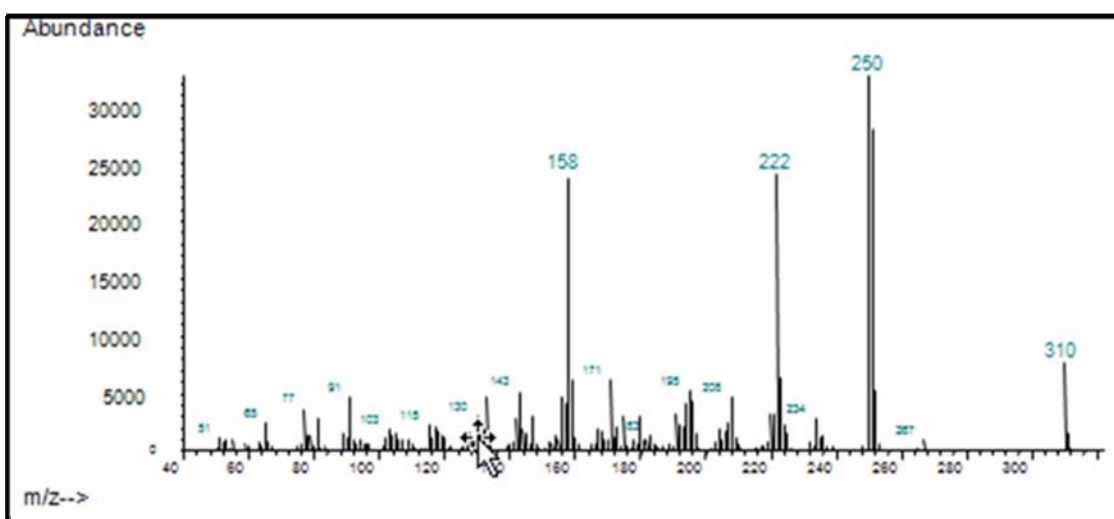
ANEXO III-4H. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4h**



ANEXO III-4I. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **4i**



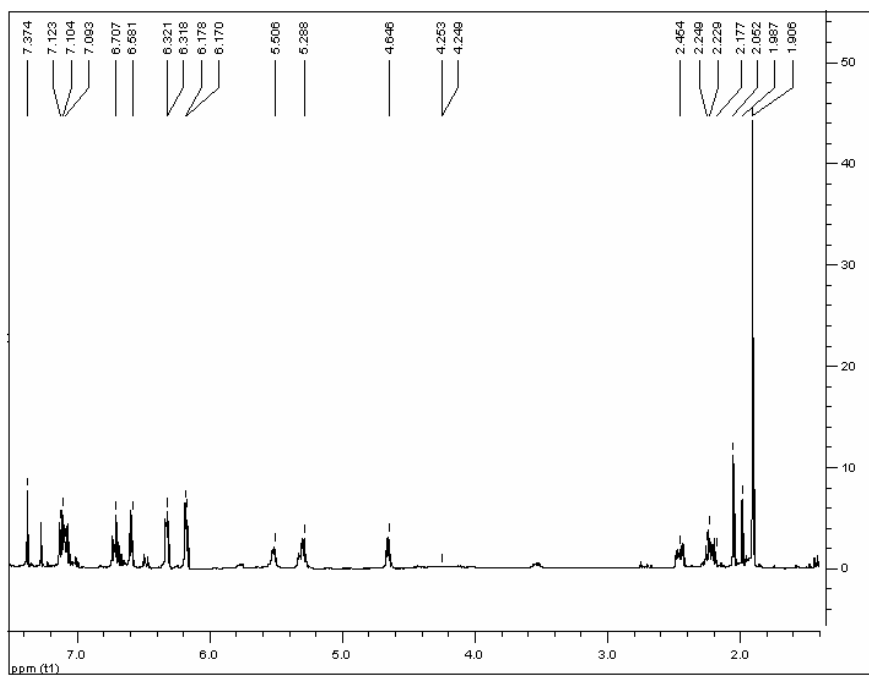
ANEXO III-6C. Fragmentograma de la tetrahydroquinolina **6c**



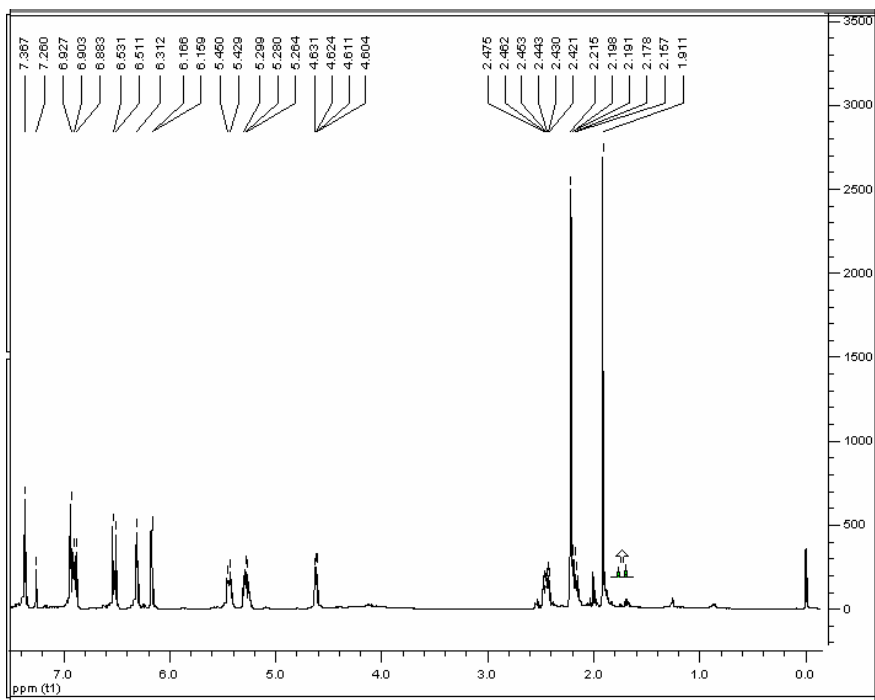
ANEXOS 4

Espectros de RMN de los compuestos sintetizados

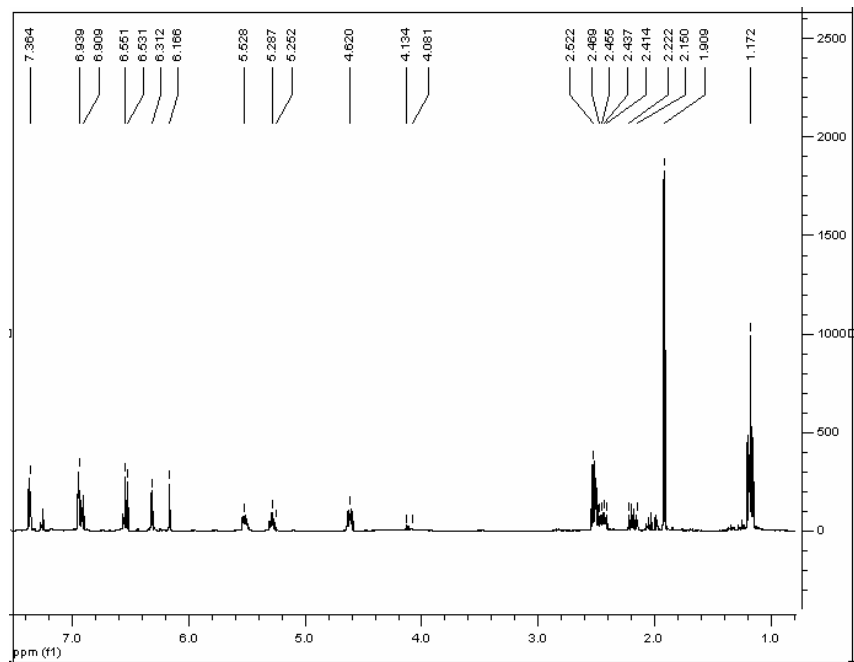
ANEXO IV-4A-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina **4a**



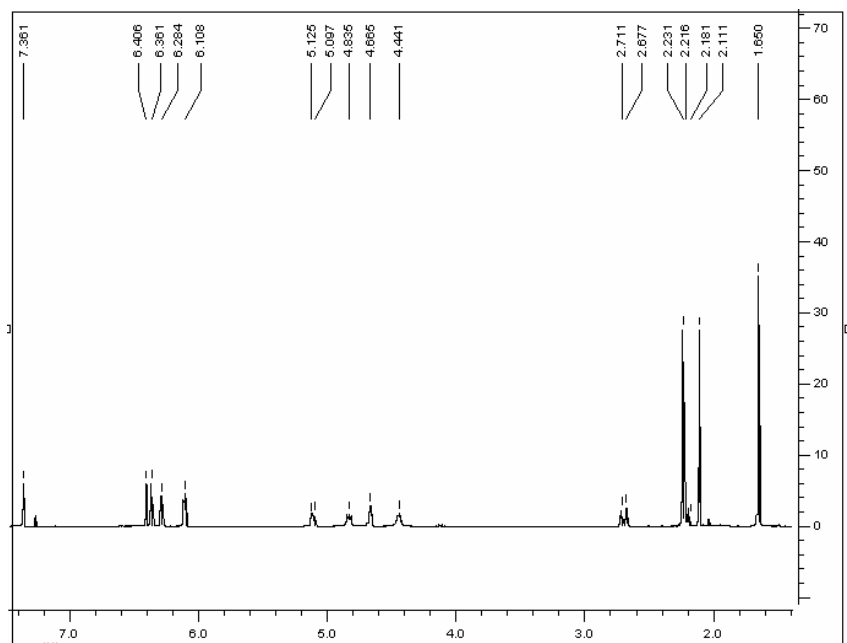
ANEXO IV-4B-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina **4b**



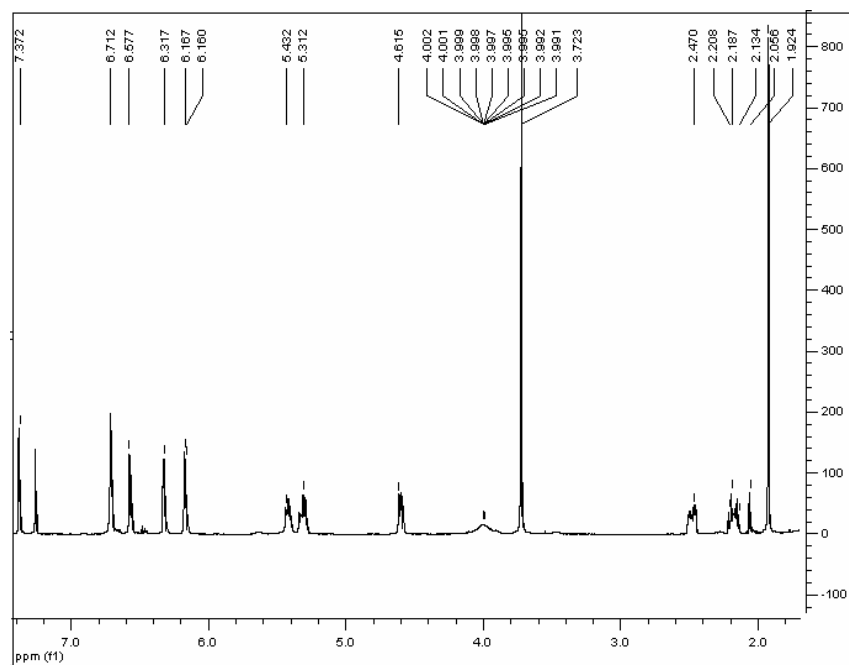
ANEXO IV-4C-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina **4c**



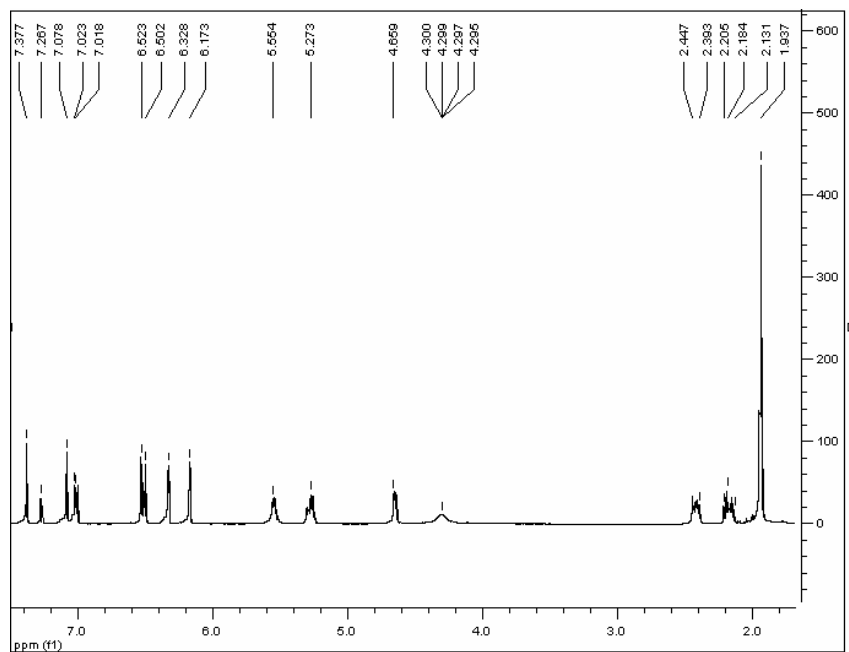
ANEXO IV-4D-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina **4d**



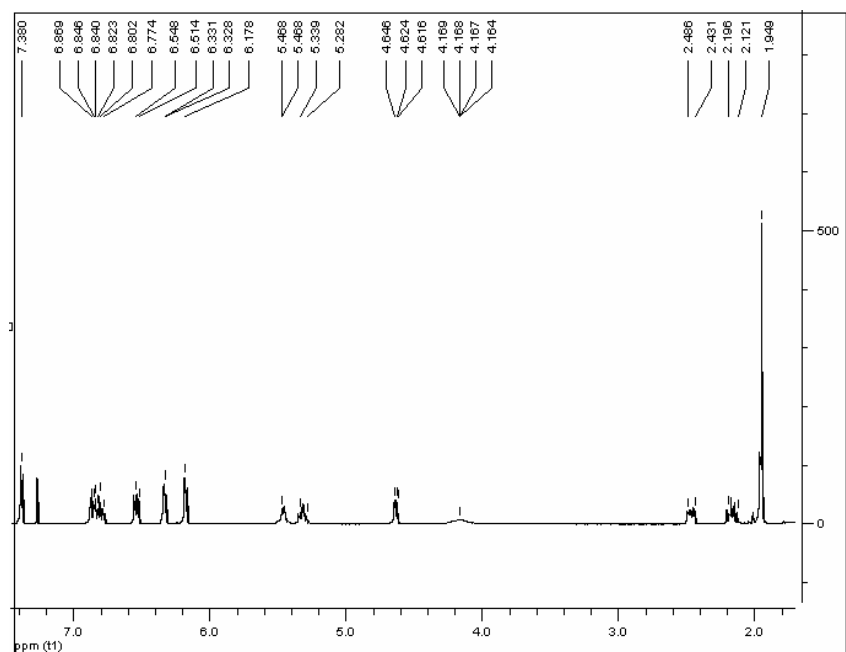
ANEXO IV-4E-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina **4e**



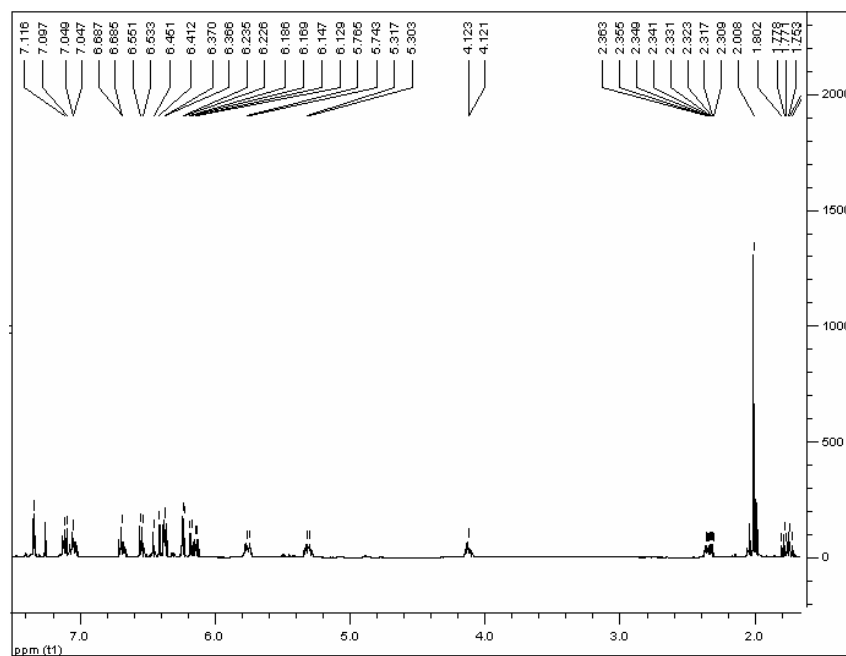
ANEXO IV-4G-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina **4g**



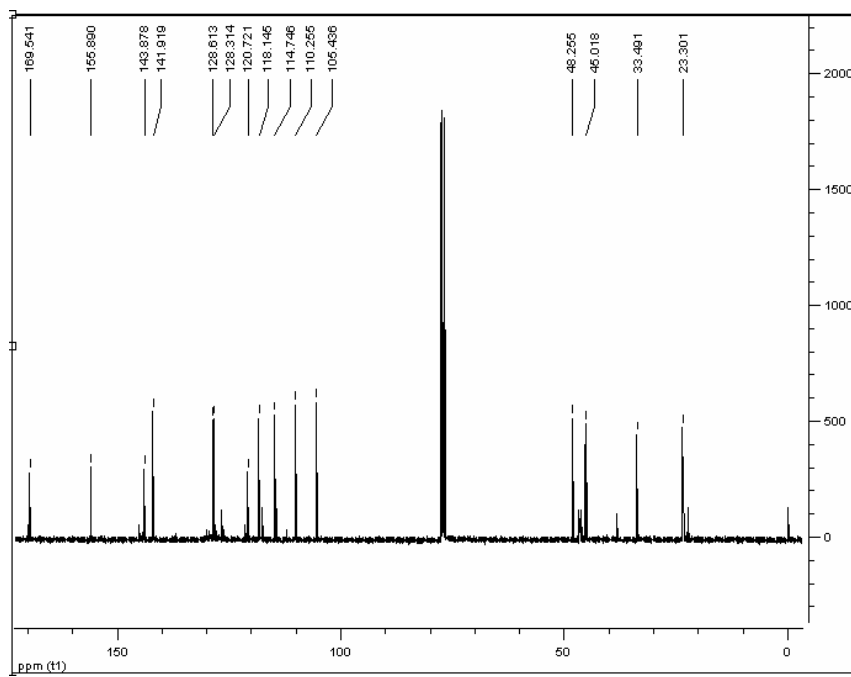
ANEXO IV-4H-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina 4h



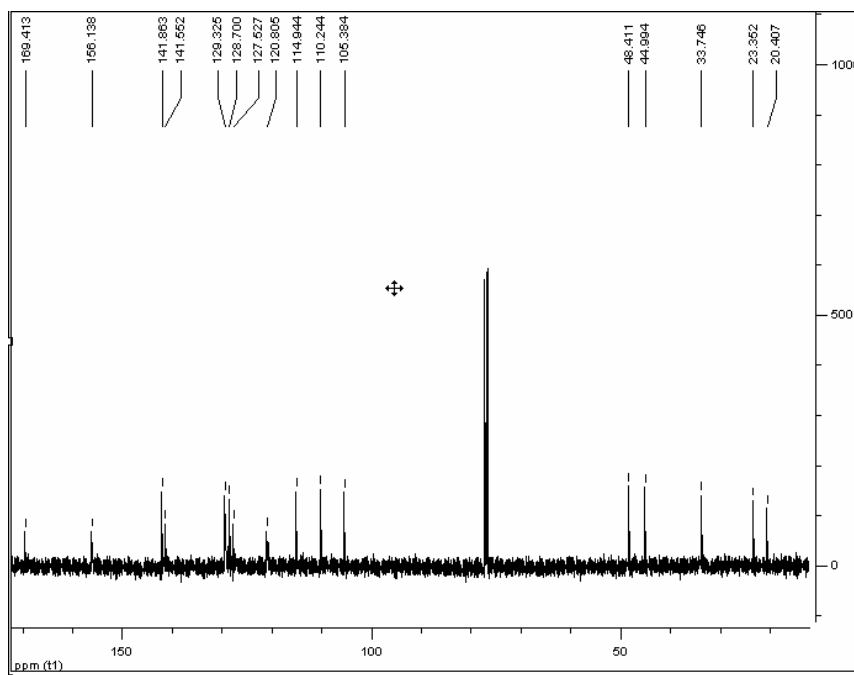
ANEXO IV-6A-1. Espectro de ^1H -RMN de la tetrahydroquinolina 6a



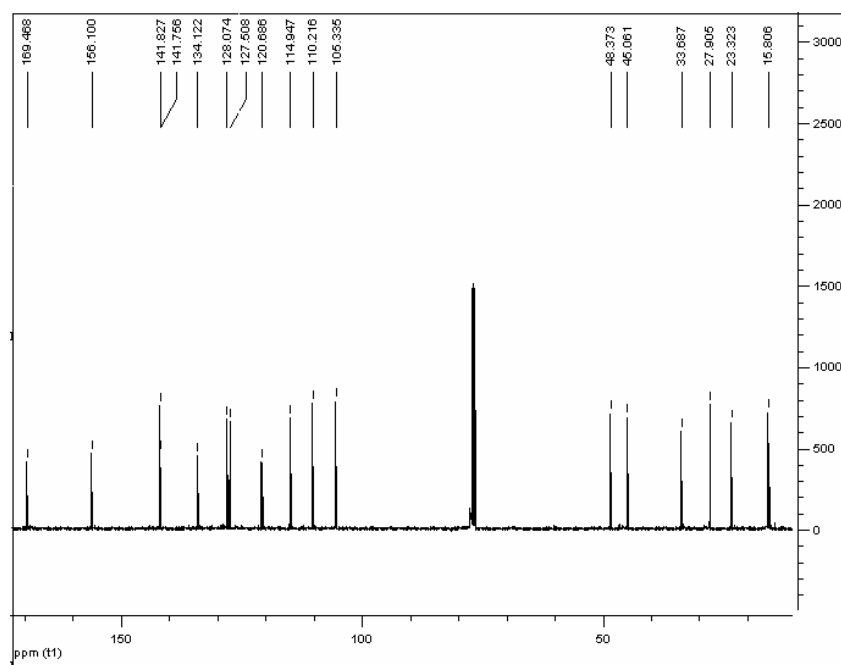
ANEXO IV-4A-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina **4a**



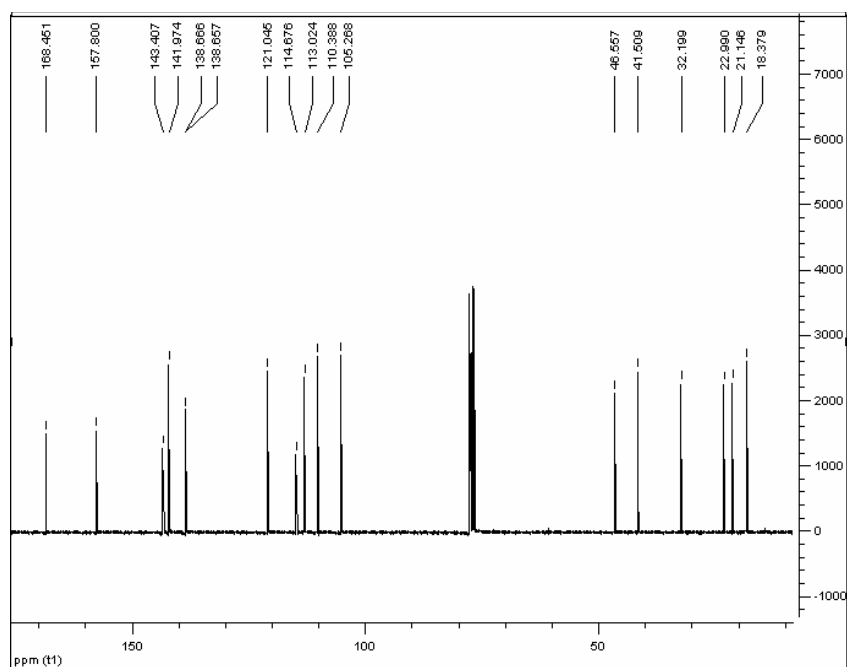
ANEXO IV-4B-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina **4b**



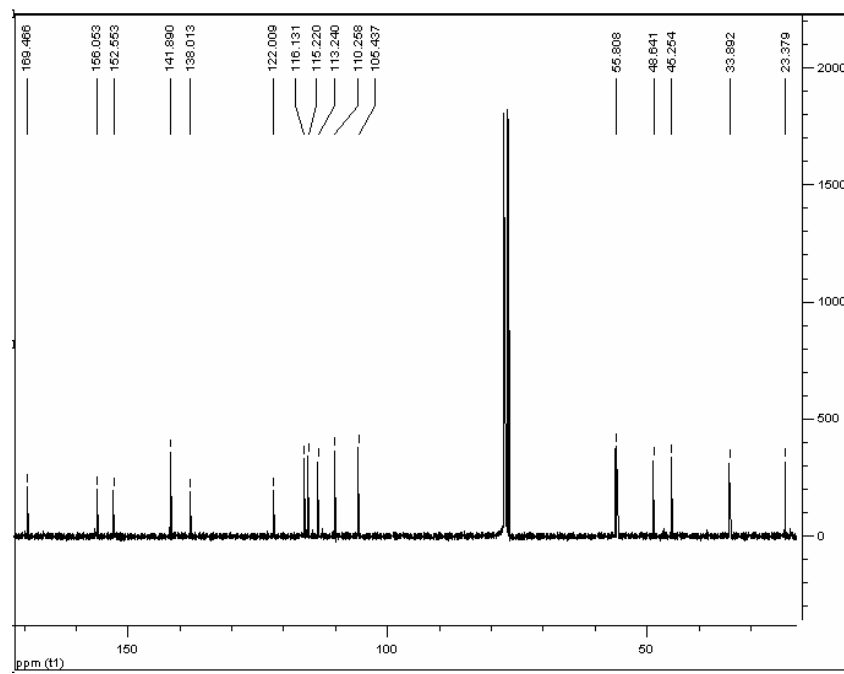
ANEXO IV-4C-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina **4c**



ANEXO IV-4D-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina **4d**



ANEXO IV-4E-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina **4e**



ANEXO IV-4G-2. Espectro de ^{13}C -RMN de la tetrahydroquinolina **4g**

