

Síntesis de Nuevos Derivados 1,7-diaril julolidínicos polisustituidos Vía la Reacción de Povarov Catiónica. Compuestos con Potenciales Aplicaciones Medicinales u Optoelectrónicas

Luis Javier Cala Gómez

Trabajo de grado para optar al título de Magister en Química

Director

Arnold Rafael Romero Bohórquez

Doctor en Química

Universidad Industrial de Santander

Facultad de Ciencias

Escuela de Química

Maestría en Química

Bucaramanga

2019

Dedicatoria

“Así el químico sacrifica algunos reactivos, y el agricultor sacrifica ciertas semillas y un rincón de su terreno para ensayar una idea.

¿Pero qué distancia separa al jardinero de sus árboles, al inventor de su máquina, al químico de sus reactivos, al agricultor de sus semillas?

El socialista cree de buena fe que la misma distancia es la que lo separa a él de la humanidad.”

La Ley - Frederic Bastiat

Este trabajo está dedicado a todas aquellas personas que desde muy joven me mostraron bondad y apoyo ante toda adversidad, enseñándome que todo bajo este sol es posible siempre y cuando se persiga con perseverancia y este contemplado dentro de la voluntad del Dios creador del universo. En específico quisiera dedicar el logro personal de mi título de Magister en Química a mí muy querida abuela materna “la nona” Zoila, quien, pese a que no vivió para ver este día con sus propios ojos, me enseñó a valorar el trabajo honrado duro y persistente desde el más humilde hasta el más abstracto y complejo, aun cuando en algunos momentos parezcan infructuosos, la fe del labrador debe asistir al científico, aunque parezcan labores totalmente inconexas.

Dejo mi experiencia para las futuras generaciones de gente persistente y terca como yo que persigue cosas más allá de los réditos económicos, capaz de dar el extra con tal de crear esas moléculas esquivas o descubrir cosas más allá de los límites del conocimiento, que lleven a nuestra civilización más allá de los límites de lo imaginable como lo hicieron aquellos “gigantes” padres de la ciencia en cuyos hombros caminamos todos los que seguimos sus pasos.

Por ultimo dedico el fruto de mi esfuerzo a su natural acreedor, la Universidad Industrial de Santander –UIS- que me formó como profesional con un cuerpo docente que me aportó mucho en mi crecimiento profesional y a quienes debo mis conocimientos acumulados. Todos juntos somos muestra de la capacidad y verriquera de nuestra raza santandereana que espero algún día vuelva a ser un estado soberano y fuerte como en aquellos tiempos de los Estados Unidos de Colombia.

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a Dios todo poderoso por todas las bendiciones recibidas y en especial, por tener entre sus planes que llegara este día y que mis éxitos profesionales no fuesen a expensas de mi humildad e integridad.

En segundo lugar, agradezco a mis padres, por tantos años de apoyo constante y comprensión, además de sus sacrificios para poder sacar adelante a sus tres hijos contra toda adversidad; A mis hermanos menores, sobre quienes espero haber influido de manera muy positiva en contraprestación a su afecto y sentido de unión familiar.

Agradezco también a todos los profesores y docentes que han intervenido en mi formación, desde la maestra del kindergarten hasta mi director de investigación, el profesor Arnold romero, quien más que un maestro ha sido un amigo durante más de 7 años desde aquel día en que juntos iniciamos lo que hoy en día ya es un grupo de investigación. Agradezco también a mis amigos William, Pipe, Jorge, Javier, Carlos y Estefanía, quienes me han apoyado con su amistad aún a pesar de la distancia.

Doy gracias a Dios por mis compañeros y amigos del grupo de investigación Aurora, Karime, Fausto, Camilo, Mauricio Mary y Silvia, quienes han sido invaluable ayuda y compañía durante el desarrollo de mi maestría. Especialmente doy gracias por tener la oportunidad de co-dirigir el trabajo de investigación de Lynda Blanco, a quien le deseo éxitos en lo poco que le queda. Agradezco a todos los auxiliares, técnicos y profesionales que contribuyeron al desarrollo de este proyecto con la toma de espectros y préstamo de equipos IR, UV-Vis, RMN y ESI-MS. Finalmente, doy gracias a Dios por haberme mostrado el camino de vuelta con la Beca Doctoral otorgada por CONICET, que ahora mismo me lleva camino a Rosario, Santa Fe – Argentina, donde espero hacer un trabajo aún mejor que el aquí descrito.

Contenido

	Pág.
Introducción	20
1. Marco teórico	24
1.1 Núcleo tetrahydroquinolínico: generalidades e importancia farmacológica	24
1.2 El núcleo tetrahydroquinolínico y su actividad antineoplásica	27
1.3 El núcleo julolidínico: generalidades, propiedades fotoquímicas y biológicas	28
2. Antecedentes	32
2.1 Esfuerzos sintéticos en la construcción del núcleo tetrahydroquinolínico	32
2.2 Reacción de Povarov Catiónica	35
2.3 Síntesis de tetrahydroquinolinas a través de la reacción de Povarov catiónica	36
2.4 Síntesis de hidropirido[3,2,1- <i>ij</i>]quinolinas (julolidinas)	41
2.5 Reacción de Suzuki en la síntesis de julolidinas con propiedades optoelectrónicas	46
3. Planteamiento del problema.....	49
4. Objetivos.....	52
4.1 Objetivo General.....	52
4.2 Objetivos Específicos.....	52
5. Sección experimental	54
5.1 Consideraciones generales	54

5.2 Preparación de <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	55
5.3 Desbencilación catalítica de los derivados <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	67
5.4 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas	74
5.5 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas vía un proceso “ <i>one-pot</i> ”	81
5.6 Deshidrogenación catalítica de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas	93
5.7 Obtención de los derivados julolidínicos con potencial actividad optoelectrónica	94
6. Discusión de resultados.....	97
6.1 Preparación de <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	99
6.1.1 Discusión sobre la estructura de los derivados del β -metil estireno.	113
6.2 Desbencilación catalítica de los derivados <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas	116
6.3 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas asimétricas	130
6.4 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas simétricas a través de un proceso “ <i>one-pot</i> ” vía la reacciones de Povarov catiónica de tres componentes.....	144
6.4.1 Estereoquímica de los derivados 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-v).	158
6.5 Deshidrogenación catalítica de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas	160
6.6 Obtención de los derivados julolidínicos con potencial actividad optoelectrónica	162
6.6.1 Absorción en el ultravioleta-visible (UV-Vis) de los compuestos 4a y 4b.....	174
7. Conclusiones	176
Referencias bibliograficas.....	179

Lista de figuras

	Pág.
<i>Figura 1.</i> Derivados quinolínicos de origen natural con importancia farmacológica.	25
<i>Figura 2.</i> Estructura de antibióticos naturales tetrahydroquinolínicos.....	26
<i>Figura 3.</i> Tetrahydroquinolinas con actividad antibacterial y retroviral.....	26
<i>Figura 4.</i> Algunos compuestos tetrahydroquinolínicos con actividad antitumoral.....	27
<i>Figura 5.</i> Estructura del primer alcaloide lycopodeínico aislado de la naturaleza.....	29
<i>Figura 6.</i> Julolidinas con propiedades electrónicas.....	30
<i>Figura 7.</i> Estructura de algunos compuestos julolidínicos bioactivos.	31
<i>Figura 8.</i> La síntesis de las <i>N</i> -bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2a-m mediante la reacción de Povarov catiónica, entre las <i>N</i> -bencilanilinas 4-sustituidas 1a-e previamente formadas, formaldehído y los respectivos propenilbencenos (β -metil estireno, <i>trans</i> -anetol, isoeugenol e isosafrol).	55
<i>Figura 9.</i> 4-Aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas obtenidas mediante desbencilación catalítica con paladio e hidrógeno.....	67
<i>Figura 10.</i> La síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-sutituidas asimétricas 4a-h mediante la reacción de Povarov Catiónica.	74
<i>Figura 11.</i> La síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-sutituidas simétricas 4i-v mediante la reacción de Povarov catiónica en cascada.....	81

<i>Figura 12.</i> La síntesis de dos ejemplos de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-aryl sustituidas 6a-b mediante la reacción de Suzuki.	94
<i>Figura 13.</i> Espectro infrarrojo de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d).	104
<i>Figura 14.</i> Espectro ESI-MS (<i>full scan</i>) de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d).	105
<i>Figura 15.</i> Patrón isotópico del ión molecular de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d) a. calculada. b. experimental.	106
<i>Figura 16.</i> Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d).	107
<i>Figura 17.</i> Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d).	109
<i>Figura 18.</i> Espectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 400MHz) y asignación de algunas señales de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d).	110
<i>Figura 19.</i> Correlación entre protones en el espectro COSY de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2d)	112
<i>Figura 20.</i> Espectro ^1H RMN de 1-bencil-6-fluoro-4-(m-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2m).	114
<i>Figura 21.</i> Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) meta-metil estireno.	115
<i>Figura 22.</i> Estudio de las diferentes condiciones de reacción en la síntesis del compuesto 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	116
<i>Figura 23.</i> Espectro IR del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	121

<i>Figura 24.</i> Espectro ESI-MS (full scan) de 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	122
<i>Figura 25.</i> Patrón isotópico del ión molecular menos un átomo de bromo más protón de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d). a. calculada. b. experimental.....	123
<i>Figura 26.</i> Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	124
<i>Figura 27.</i> Ampliación de las señales en el espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	126
<i>Figura 28.</i> Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	127
<i>Figura 29.</i> Espectro DEPT-135 y asignación de señales de 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	128
<i>Figura 30.</i> Correlación entre protones en el espectro COSY del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (3d).	129
<i>Figura 31.</i> Espectro IR de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).	134
<i>Figura 32.</i> Espectro ESI-MS (full scan) de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).	136
<i>Figura 33.</i> Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más sodio de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a). a. calculada. b. experimental.....	137

<i>Figura 34.</i> Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).....	138
<i>Figura 35.</i> Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).	140
<i>Figura 36.</i> Espectro de DEPT-135 y asignación de señales de 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).....	141
<i>Figura 37.</i> Correlación entre protones en el espectro COSY de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).	142
<i>Figura 38.</i> Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).....	143
<i>Figura 39.</i> Espectro IR de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m).....	148
<i>Figura 40.</i> Espectro ESI-MS (<i>full scan</i>) de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m).	149
<i>Figura 41.</i> Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más sodio de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m). a. calculada. b. experimental.	150
<i>Figura 42.</i> Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m).....	151
<i>Figura 43.</i> Asignación de algunas señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m).....	153
<i>Figura 44.</i> Espectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 400 MHz) y asignación de señales de 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m).	154
<i>Figura 45.</i> Correlación entre protones en el espectro COSY de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m).....	155

<i>Figura 46.</i> Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4m).....	156
<i>Figura 47.</i> Proceso reiterativo a partir de N-bencil anilinas vs proceso “one-pot” a partir de anilinas.	157
<i>Figura 48.</i> Posibles estereoisómeros obtenidos de 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-h).....	159
<i>Figura 49.</i> Representación Ortep para la estructura del compuesto 1,7-diaril julolidínico 4f. ..	160
<i>Figura 50.</i> Espectro IR del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a).	165
<i>Figura 51.</i> Espectro ESI-MS (full scan) del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a).	166
<i>Figura 52.</i> Distribución isotópica del ión molecular más sodio del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a). a. calculada. b. experimental.	167
<i>Figura 53.</i> Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a).....	169
<i>Figura 54.</i> Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a).	171
<i>Figura 55.</i> Espectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 400 MHz) y asignación de señales de 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a).	172
<i>Figura 56.</i> Correlación entre protones en el espectro COSY del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a).....	173
<i>Figura 57.</i> Espectros UV-Vis de los compuestos 4r, 6a y 6b comparados.	175

Lista de esquemas

	Pág.
<i>Esquema 1.</i> Diferentes rutas sintéticas para la generación del núcleo tetrahydroquinolínico.	32
<i>Esquema 2.</i> Reacción de Povarov promovida por BiCl ₃ y CAN para la obtención de THQs.	34
<i>Esquema 3.</i> Obtención de THQs empleando trans-anetol e isoeugenol como dienófilo.	34
<i>Esquema 4.</i> Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.	35
<i>Esquema 5.</i> Síntesis de ciclopenta[c]quinolinas vía la reacción de Povarov catiónica.	36
<i>Esquema 6.</i> El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de THQs.	37
<i>Esquema 7.</i> Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando Dy(OTf) ₃ como catalizador.	37
<i>Esquema 8.</i> Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de N, N- dimetilanilinas.	38
<i>Esquema 9.</i> Generación de aza-cationes mediante descomposición ácida de azidas.	38
<i>Esquema 10.</i> Síntesis de ésteres de los ácidos quinolin-3-carboxílicos vía reacción de Povarov catiónica.	39
<i>Esquema 11.</i> Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de materias primas renovables.	40
<i>Esquema 12.</i> Síntesis de N-alil y N-propargil tetrahydroquinolinas.	41
<i>Esquema 13.</i> Proceso reiterativo para la síntesis de julolidinas mediada por ácido benzoico.	41
<i>Esquema 14.</i> Síntesis de julolidinas mediada por HBr y altas temperaturas de reacción.	42
<i>Esquema 15.</i> Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción de Povarov catiónica.	42

<i>Esquema 16.</i> Síntesis de 1-ariljulolidinas vía la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.	43
<i>Esquema 17.</i> Obtención de julolidinas vía la reacción de Povarov empleando derivados benzotriazólicos.	43
<i>Esquema 18.</i> Síntesis de 1,7-difenil julolidinas sustituidas mediante una doble reacción de Povarov.	44
<i>Esquema 19.</i> Síntesis de julolidinas sustituidas mediante una doble reacción de Povarov asistida por microondas.....	45
<i>Esquema 20.</i> Síntesis enantioselectiva de julolidinas vía reacción de Povarov.	45
<i>Esquema 21.</i> Síntesis enantioselectiva de julolidinas 3,5-sustituidas catalizada por catalizadores de oro.	46
<i>Esquema 22.</i> Síntesis de derivados optoelectrónicos julolidínicos con grupo espaciador bitiofeno.	47
<i>Esquema 23.</i> Síntesis del derivado optoelectrónico julolidínico (52) con un grupo espaciador fenilo.	48
<i>Esquema 24.</i> Síntesis derivado optoelectrónico con mayor conjugación y planaridad.	49
<i>Esquema 25.</i> Ruta sintética diseñada para la síntesis de las 1,7-diariljulolidinas simétricas y asimétricas (4a-v).....	98
<i>Esquema 26.</i> Preparación de las N-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (1a-o).....	99
<i>Esquema 27.</i> Preparación de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (3a-j).	118
<i>Esquema 28.</i> Ruta mecanística propuesta para acceder a las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-h).	130

<i>Esquema 29.</i> Evaluación de las condiciones de reacción para acceder a la 1,7-diaril-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).	131
<i>Esquema 30.</i> Mecanismo propuesto para acceder a las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4i-r). 145	
<i>Esquema 31.</i> Deshidrogenación catalítica del compuesto 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4i).....	160
<i>Esquema 32.</i> Esquema de síntesis de los compuestos 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas mediante la reacción de Suzuki.	162

Lista de tablas

	Pág.
Tabla 1. <i>Estudio del efecto del ácido de Brønsted en la reacción de Povarov catiónica.</i>	100
Tabla 2. <i>Propiedades fisicoquímicas de las N-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2a-o).</i>	101
Tabla 3. <i>Bandas de absorción en los espectros IR de las N-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2d, 2d', 2h-o).</i>	103
Tabla 4. <i>Señales correspondientes a la relación (m/z) en el espectro ESI-MS de los aductos de las N-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2d, 2d', 2h-o).</i>	105
Tabla 5. <i>Estudio de condiciones de reacción para la desbencilación de los compuestos 2a-h, 2n-o.</i>	117
Tabla 6. <i>Propiedades fisicoquímicas de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 3a-j.</i> ..	119
Tabla 7. <i>Bandas de absorción características en el IR de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (3d, 3h-j).</i>	120
Tabla 8. <i>Señales correspondientes a la relación (m/z) en el espectro ESI-MS de los aductos de los 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (3d, 3h-j).</i>	122
Tabla 9. <i>Condiciones de reacción ensayadas en la obtención de los compuestos 4a.</i>	132
Tabla 10. <i>Propiedades fisicoquímicas de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-h).</i>	133
Tabla 11. <i>Bandas de vibración en el IR de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-h).</i>	135

Tabla 12. <i>Resumen de las diferentes condiciones de reacción ensayadas en la obtención de los compuestos 4i-r.</i>	146
Tabla 13. <i>Bandas de absorción características en el IR de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4i-v).</i>	147
Tabla 14. <i>Condiciones de reacción ensayadas para la deshidrogenación catalítica de la 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4i).</i>	161
Tabla 15. <i>Condiciones de reacción estudiadas para acceder a los compuestos 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas.</i>	163
Tabla 16. <i>Rendimientos de reacción, relación diastereomérica y bandas de absorción características en el IR de las 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas (6a y 6b).</i>	166

Resumen

Título: Síntesis de nuevos derivados 1,7-Diaril Julolidínicos Polisustituídos Vía la reacción de Povarov Catiónica. Compuestos con potenciales aplicaciones medicinales u optoelectrónicas*

Autor: Luis Javier Cala Gómez**

Palabras clave: Julolidinas, Tetrahydroquinolinas, Reacción de Povarov Catiónica, compuestos heterocíclicos.

Descripción

Los compuestos heterocíclicos son conocidos por su presencia en la naturaleza y su responsabilidad en las propiedades medicinales de algunos extractos, dentro de los compuestos heterocíclicos se destacan las tetrahydroquinolinas, bloque constituyente tanto de productos naturales como de fármacos sintéticos. Por otra parte, las Julolidinas poseen una estructura heterocíclica más grande y que puede ser construida a partir del núcleo tetrahydroquinolínico, que además han sido estudiadas ampliamente durante las últimas décadas, principalmente debido a sus propiedades optoelectrónicas y su potencial actividad sobre enzimas relacionadas con el desarrollo de diversas enfermedades entre las cuales se destaca el cáncer.

A consecuencia de lo anterior, el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal –CODEIM-, consideró de gran importancia la obtención de una serie de precursores *N*-bencil tetrahydroquinolínicos mediante la reacción de Povarov catiónica a partir de *N*-bencil anilinas, formaldehído y propenil bencenos que luego fueron sometidos a una *N*-desbencilación catalítica para generar las aminas secundarias libres (tetrahydroquinolinas) que sirvieron como precursores para una segunda Reacción de Povarov Catiónica que condujo a la obtención de una pequeña galería de compuestos julolidínicos 1,7-diaril sustituidos asimétricos. De manera paralela se estudió la Reacción de Povarov Catiónica en cascada como una metodología “*one-pot*” que permitió sintetizar una nueva serie de 1,7-diaril julolidinas simétricas.

Finalmente, una vez obtenidos todos los productos finales julolidínicos, se procedió a estudiar la deshidrogenación catalítica como herramienta para aumentar la planaridad y conjugación del sistema heterocíclico, sin embargo, no se logró la obtención de ningún producto pese a las múltiples condiciones estudiadas. En contraste, tras estudiar diversas condiciones para un acoplamiento de Suzuki, se logró acceder satisfactoriamente a dos productos julolidínicos 1,7,9-triaril sustituidos a los que se les estudio de manera preliminar su absorción en el ultravioleta visible por su analogía estructural con compuestos con propiedades optoelectrónicas.

* Proyecto de Grado de Maestría

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

Abstract

Title: Synthesis OF New Derivatives 1,7-Diaryl Julolidinic Polisubstituted Throught The Povarov's Cationic Reaction. Compounds With Potential Medicinal or Optoelectronic Applications.*

Author: Luis Javier Cala Gómez**

Keywords: Julolidines, Tetrahydroquinolines, Povarov's cationic reaction, Heterocyclic compounds.

Description:

Heterocyclic compounds are known by its presence in nature and its responsibility in the medicinal properties of some extracts, amongst the heterocyclic compounds tetrahydroquinolines are highlighted, a building block both in natural products as in synthetic drugs. Moreover, the julolidines have a bigger heterocyclic structure, which can be built from the tetrahydroquinolinic core, which also have been widely studied through the last decades, mainly due to its optoelectronic properties and its potential activity on diverse illness related enzymes, amongst which stands out cancer.

As a consequence of the above, The Investigation Group in Organic Compounds of Medicinal Interest–CODEIM-, considered of great importance the obtaining of a new series of *N*-benzyl tetrahydroquinolinic precursors through the Povarov's cationic reaction from *N*-benzyl anilines, formaldehyde and propenyl benzenes which were later undergone a catalytic *N*-debenzylation to generate the free secondary amines (tetrahydroquinolines) which served as precursors for a second Povaro's cationic reaction which led to a small gallery of asymmetric 1,7-diaryl substituted julolidinic compounds. Parallel the waterfall Povarov's reaction was studied as a one-pot methodology which allowed us to synthesize a new series of symmetric 1,7-diaryl julolidines.

Finally, once obtained all the julolidinic final products, it proceeded to study the catalytic dehydrogenation as a tool to enhance the planarity and conjugation of the heterocyclic system. However, the obtaining of no product was achieved in spite of the multiple studied conditions studied. In contrast, after studying several conditions for the Suzuki coupling, the obtaining of two julolidic products 1,7,9-triaryl substituted was successfully achieved, ultraviolet-visible absorbance was studied as a preliminary stage due to their structural analogy to other compounds with optoelectronic properties.

* Bachelor Thesis

** Science Faculty. School of Chemistry Director Arnold Rafael Romero Bohórquez, Doctor in Chemistry

Introducción

Los compuestos orgánicos y en particular los compuestos heterocíclicos constituyen una importante fuente para el descubrimiento y desarrollo de nuevas herramientas o armas moleculares, la cuales permiten abordar la mayoría de los problemas o retos que a diario enfrentan los seres humanos. En la actualidad, dichos problemas están estrechamente relacionados con la calidad de vida y en gran medida con el entorno. Cuando se habla de calidad de vida se hace referencia, por ejemplo, a factores como las implicaciones sanitarias y al acceso de las personas a programas preventivos de salud. Lo anterior, en países en vía de desarrollo como Colombia, influye en gran medida en la aparición y/o rápida propagación de enfermedades con alta morbilidad y con elevada mortalidad, como es el caso del cáncer. Por otra parte, cuando se habla del entorno, se hace referencia de manera particular a variables como la exposición crónica de las personas a agentes quimio-tóxicos y a la cada vez más disminuida calidad del medio ambiente, el cual actualmente se encuentra altamente amenazado, debido al rápido avance y expansión de las metrópolis, lo cual demanda el uso de recursos no renovables como principal fuente de energía, tales como los combustibles fósiles.

Dentro de la larga lista de enfermedades que a diario aquejan a gran parte de la población mundial, el cáncer es la segunda causa de mortalidad, con cifras cada día más cercanas a las de las enfermedades cardiovasculares. En países en vía de desarrollo, como es el caso de Colombia, el cáncer se ha convertido en un problema de salud pública de alto impacto, debido al difícil acceso a un sistema de salud de calidad y a la desinformación, lo que finalmente conlleva a la detección tardía y por ende a elevadas tasas de mortalidad (Ferlay, y otros, 2015). En el estudio del cáncer,

existen aún muchas posibles dianas terapéuticas específicas que deben ser descubiertas y estudiadas, así como la síntesis de nuevos agentes anticancerígenos con mejorados aspectos como la farmacocinética y la biodisponibilidad. El conocimiento de dichas dianas terapéuticas ha permitido que desde la química orgánica se desarrollen y se evalúen diversos compuestos capaces de inhibir la reproducción y crecimiento de las células tumorales con el fin de ofrecer un tratamiento quimioterapéutico más seguro, selectivo y potente. Es por ello que cabe resaltar el importante papel que desempeñan aquellas moléculas que contienen en su estructura el núcleo quinolínico, ya que han mostrado una potente actividad antitumoral a través de la inhibición de diversos mecanismos celulares, tal como sucede con los compuestos julolidínicos (Sinha, y otros, 2009), los cuales a su vez, mostraron actividad inhibitoria en la enzima esfingosina-1-fosfato (Hirata, y otros, 2014), la cual está estrechamente relacionada con los procesos asociados a la metástasis (Filipenko et al., 2016) y con el cáncer de mama. (Schilsky, y otros, 1993, págs. 1293–1296)

Por otro lado, los combustibles fósiles actualmente suplen la mayor parte de la demanda energética global (Davis & Caldeira, 2010, págs. 5687–5692). Pese a sus inaceptables consecuencias a largo plazo, las reservas parecen ser suficientes para abastecer a las próximas generaciones. Teniendo en cuenta que son recursos no renovables, es importante aprovechar este periodo para adelantar investigaciones que busquen el desarrollo de fuentes de energía alternativas para poder determinar cuáles de estas son las ambiental y tecnológicamente más promisorias (Dresselhaus & Thomas, 2001, págs. 332–337). Dentro de las nuevas tecnologías sobresale la energía solar, la cual permite la captación de energía proveniente del sol a través de fotoceldas. De hecho, se espera para el año 2050 este tipo de energía, genere el 45% de toda la demanda energética mundial (Mekhilef, Saidur, & Safari, 2011, págs. 1777–1790). Existen diferentes tipos de

fotoceldas y dentro de estas destacan las celdas solares orgánicas tipo *tándem*, que además involucran en su estructura varias capas entre dos electrodos, con una de las capas compuesta por una solución de un compuesto orgánico (Tayebeh Ameri Gilles Dennler & Brabec, 2009, págs. 347–363). Vale anotar que son destacables las propiedades electrónicas de algunos compuestos heterocíclicos y su capacidad para transportar electrones a través de su estructura, permitiendo también que dichos compuestos heterocíclicos sean empleados como rotores ópticos, los cuales a su vez, se han reportado en aplicaciones médicas (Yang & Han, 2016, págs. 4961–4965) o como modificadores interfaciales. Por todo lo anterior, se ha centrado la atención en ciertas familias de compuestos quinolínicos, como es el caso de las julolidinas y sus derivados (Choi, y otros, 2015), los cuales son promisorios en la construcción de fotoceldas con mejorada eficiencia energética, y propiedades ópticas útiles en el desarrollo de fotoceldas.

Es por esto, que el Grupo de Investigación en Compuestos Orgánicos de Interés Medicinal - CODEIM- consideró relevante y promisorio la idea de ahondar en la síntesis de nuevos compuestos que contengan el núcleo julolidínico en su estructura, como medio para aportar en la solución de las problemáticas contemporáneas anteriormente mencionadas. Por lo tanto, en el presente trabajo se pretendió contribuir con la creación de una quimioteca de compuestos julolidínicos con promisorio actividad antineoplásica, que además pudiesen también presentar algunas propiedades optoelectrónicas. Para llevar a cabo este trabajo se discutieron el uso de la reacción de Povarov catiónica “*one-pot*” de manera repetitiva (Wegener & Mullen, 1993, págs. 3037–3040), como una herramienta económica, versátil y viable que permitió acceder a los diferentes compuestos julolidínicos, así como al estudio de la regio- y estereoquímica de la reacción de cicloadición de Povarov catiónica, involucrada en la construcción tanto del núcleo tetrahidroquinolínico como del núcleo julolidínico. Finalmente, se establecieron las condiciones de reacción adecuadas para

acceder a un par de ejemplos de compuestos obtenidos mediante la reacción de Suzuki-Miyaura cuya variación en el pico de absorción en el UV-Vis fue contrastada con los resultados de sus precursores, potenciales precursores que en trabajos futuros llevarán a la síntesis de los derivados que posean el grupo terminal proveniente del ácido cianacético con las características necesarias para ser incorporada dentro de una celda fotovoltaica.

1. Marco teórico

1.1 Núcleo tetrahydroquinolínico: generalidades e importancia farmacológica

Las tetrahydroquinolinas, análogos parcialmente reducidos de las quinolinas, son un extenso e importante grupo de heterociclos nitrogenados. El andamiaje molecular de las tetrahydroquinolinas está presente en muchas sustancias heterocíclicas de origen natural y han mostrado un amplio rango de actividad biológica. De hecho, gracias a que algunas de ellas han sido útiles en el tratamiento de diferentes enfermedades, dichos heterociclos se han convertido en objeto de constante interés para la química medicinal.

En la naturaleza se han descubierto un número importante de alcaloides tetrahydroquinolínicos, tales como la galipeina (**1**) y la angustureina (**2**), los cuales fueron extraídos del árbol venezolano *Galipea officinalis*, y han sido utilizados contra afecciones como la diarrea y la fiebre; dichos compuestos también han mostrado buena actividad anti-protozoaria, retroviral y contra la tuberculosis (Yang & Zhou, 2004, págs. 1145–1149) (Kishore, Mishra, Tripathi, & Tiwari, 2009, págs. 149–163). Otros ejemplos de reconocida bioactividad son el ácido martinélico (**3**) y la martinelina (**4**), ambos extraídos de la raíz de la *Martinella iquitosensis* y empleados frente a algunas enfermedades oculares (Figura 1) (Heravi, Ahmadi, Ghavidel, Heidari, & Hamidi, 2015).

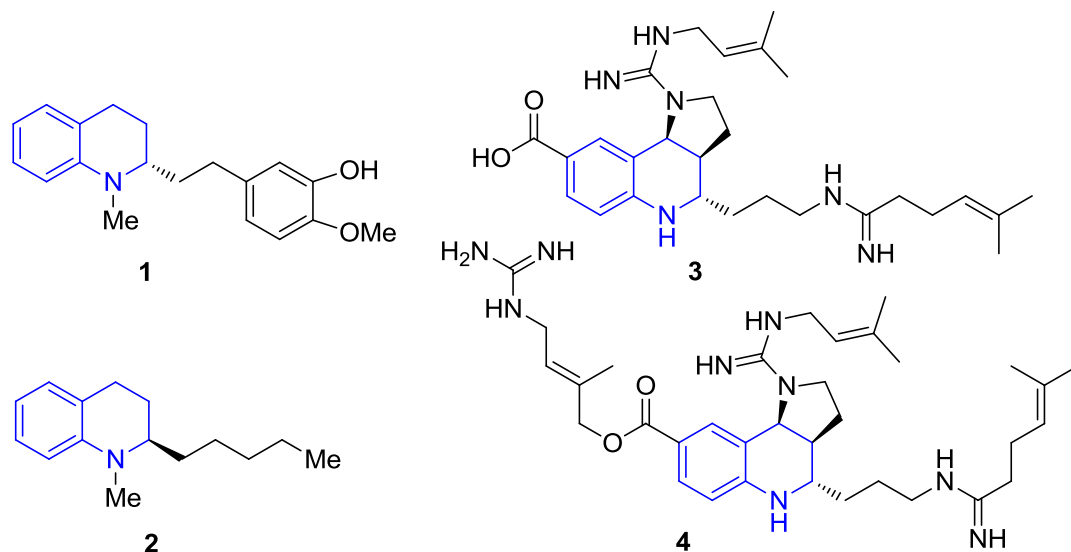


Figura 1. Derivados quinolínicos de origen natural con importancia farmacológica.

Por otra parte, Omura y Nakagawa, reportaron el aislamiento de un antibiótico que resultó ser activo contra ADN y ARN virus de bacterias *Streptomyces nitrosporeus*, conocido como virantmicina (5) (Omura & Nakagawa, 1981, págs. 2199–2202). Por otro lado, fue reportado el aislamiento de la dinemicina A (6), un importante antibiótico eno-diínico, el cual exhibe gran potencia contra líneas celulares de cáncer (la leucemia P388 y células de melanoma B16). Davies y colaboradores aislaron un nuevo antibiótico eno-diínico conocido como unciamicina (7). Este antibiótico exhibió una potente actividad antibacteriana *in vitro* contra bacterias patógenas, incluyendo la *Cepacia burkholderia*, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística (Figura 2) (Davies, y otros, 2005, págs. 40–43).

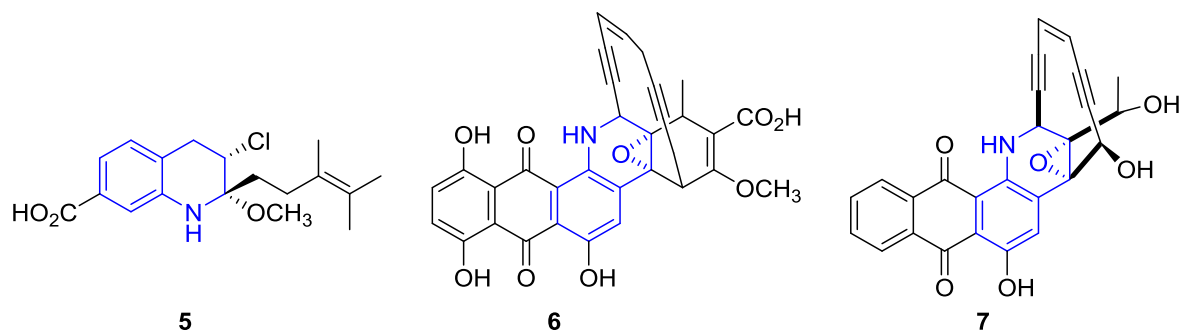


Figura 2. Estructura de antibióticos naturales tetrahidroquinolínicos.

Derivados tetrahidroquinolínicos como los compuestos (**8**) también han presentado importantes características antibióticas y además muy selectivas, las cuales deben su efecto a la inhibición de la síntesis de proteínas de las bacterias *S. aureus* y *S. neumoniae* (Hutchinson, 2003, págs. 1021–1042). Además, han sido reportados algunos derivados tetrahidroquinolínicos que interactúan con importantes dianas retrovirales claves en el tratamiento del VIH, como es el caso de la tetrahidroquinolina (**9**), la cual mostró potente inhibición de la transcriptasa inversa y actualmente es considerado como un componente altamente activo en la denominada terapia antiretroviral (Figura 3) (Su, y otros, 2009, págs. 5119–5123).

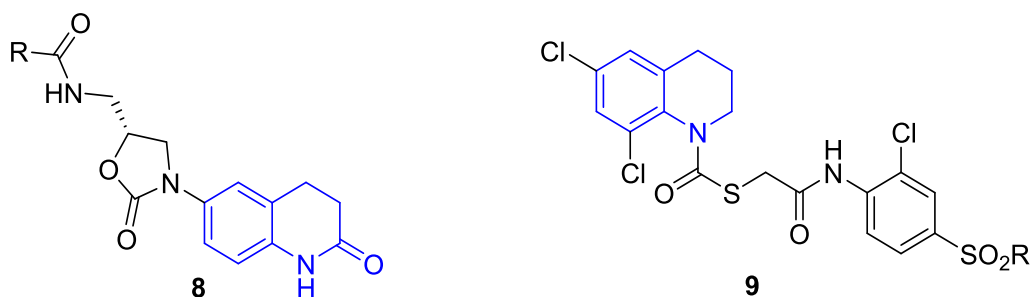


Figura 3. Tetrahidroquinolinas con actividad antibacterial y retroviral.

1.2 El núcleo tetrahidroquinolínico y su actividad antineoplásica

Tal como se mencionó anteriormente, el cáncer es una de las enfermedades que cobran el mayor número de vidas en la actualidad y de acuerdo con la OMS, se proyecta que para el año 2030 se alcance la cifra record de 13.1 millones de muertes a causa de dicha patología (Siegel, Miller, & Jemal, 2016, págs. 7–30), por lo que ha sido necesario concentrar los esfuerzos en la búsqueda de nuevos y selectivos agentes antitumorales. Actualmente existen numerosos compuestos empleados como agentes quimioterapéuticos en el tratamiento de esta enfermedad y cuya actividad antineoplásica se debe a diferentes mecanismos de inhibición celular completamente estudiados.

Dentro de dichos compuestos bioactivos diversas estructuras tetrahidroquinolínicas han mostrado actividad antitumoral. Este es el caso del compuesto **(10)**, un inhibidor de la polimerización de la tubulina, cuya acción se refleja en la interrupción de la mitosis celular (Liou, y otros, 2008, págs. 4351–4355). De manera similar, los compuestos **(11)** y **(12)** son capaces de inhibir enzimas involucradas en la oncogénesis y la modulación de la apoptosis tales como la IGF-1R tirosina quinasa (Chamberlain, y otros, 2009, págs. 360–364) y la caspasa (Ekici, y otros, págs. 5728–5749), respectivamente (Figura 4).

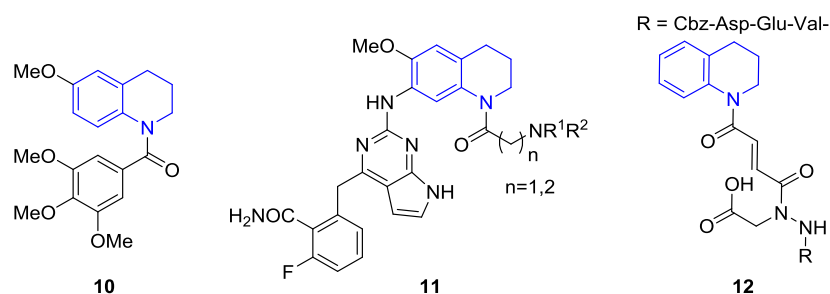


Figura 4. Algunos compuestos tetrahidroquinolínicos con actividad antitumoral.

1.3 El núcleo julolidínico: generalidades, propiedades fotoquímicas y biológicas

Las julolidinas, también conocidas como hidropirido[3,2,1-*ij*]quinolinas, son un amplio e importante grupo de compuestos tricíclicos nitrogenados, que se caracterizan por poseer en su estructura un átomo de nitrógeno terciario. Los compuestos julolidínicos, pese a que poseen poca representación en la naturaleza, son de especial interés debido a las aplicaciones de sus derivados en el área de los nuevos materiales y algunas aplicaciones biológicas.

Dentro de los pocos ejemplos de compuestos julolidínicos presentes en la naturaleza, existen unos productos naturales heterocíclicos conocidos como hexahidrojulolidinas, que por su similitud estructural han servido como punto de partida para el desarrollo de compuestos con promisorias propiedades biológicas (Saeki, 1961, págs. 226–233). De este tipo de moléculas se destacan los alcaloides licopodeínicos. Uno de los compuestos más reconocidos dentro de dicha familia es la licopodeina (**13**), aislado del helecho *Lycopodium complanatum* en 1881 y muy usado en la medicina tradicional china, que también fue el primer compuesto caracterizado de esta familia a la que se le asocian propiedades cardiovasculares, neuromusculares e inhibitorias de la acetilcolinesterasa (AChE) (Figura 5) (Hong, 2008, págs. 4341–4342.), (Ma, Ma, Gang, & Gang, 2004, págs. 752–772).

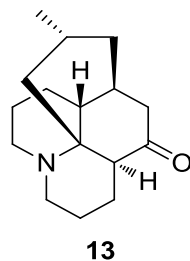


Figura 5. Estructura del primer alcaloide lycopodeínico aislado de la naturaleza

Quizás el mayor interés por los compuestos de tipo julolidínico nace a partir del conocimiento y estudio de sus propiedades electrónicas. Dentro de sus posibles aplicaciones se destacan entre otras, el uso o potencial uso como tintes o colorantes (**14**) (Biswas, Das, & Ganguly, 2015), (**15**) (Choi, y otros, 2007, págs. 1553–1559); el empleo en algunos bioensayos como rotores moleculares con fluorescencia (**16**) (Shao, y otros, 2011, págs. 6100–6109), (**17**) (Levitt, y otros, 2011, págs. 662–672); como ligandos detectores de metales en soluciones acuosas a simple vista (**18**) (Maity, y otros, 2011) y modificadores interfaciales en celdas solares orgánicas (**19**) (Choi, y otros, 2015), (**20**) (Wu, y otros, 2013) (Figura 6).

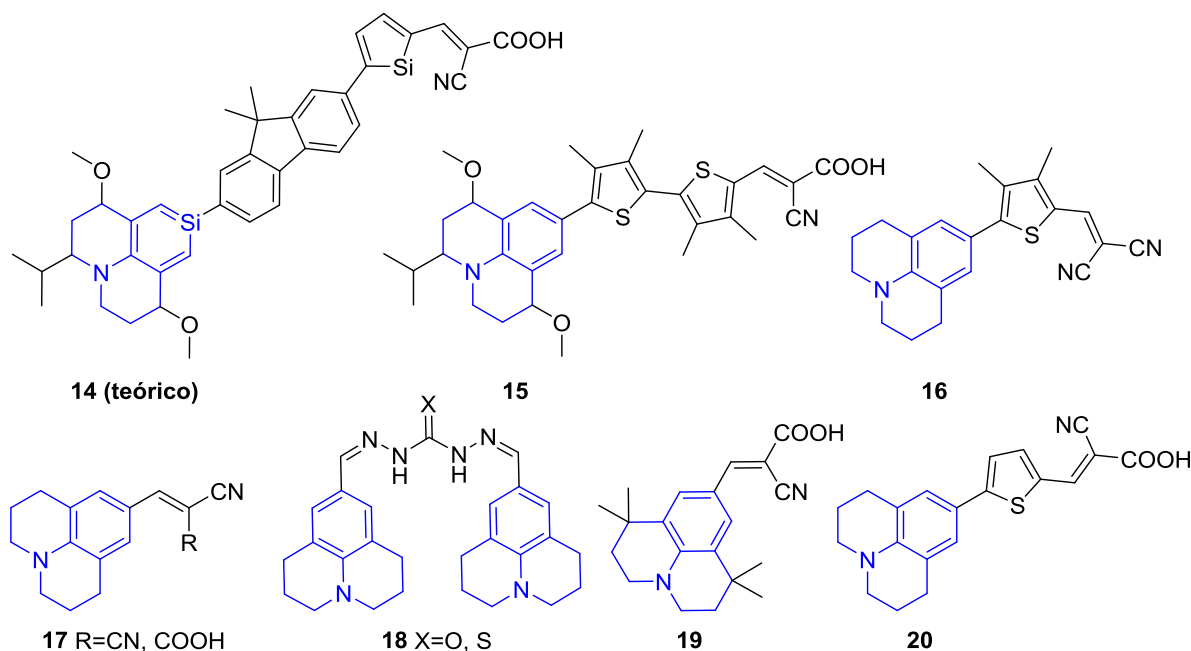


Figura 6. Julolidinas con propiedades electrónicas.

Desde el punto de vista de las posibles aplicaciones biológicas, los compuestos julolidínicos fueron empleados en un estudio donde se determinaron propiedades sedativas; en este caso, fueron obtenidos buenos resultados para el derivado (21), el cual mostró un índice de sedación igual a la Chinoxicaina (de uso comercial), pero con menor tiempo de sedación (Ukrainets, 2012, págs. 63–80). Por otra parte, ha sido patentada una familia enorme de compuestos julolidínicos 1,7-metilfenildisustituidos con importante actividad inhibitoria sobre la enzima esfingosina-1-fosfato (S1P) y en particular del receptor (S1P3). Entre todos los derivados julolidínicos reportados en dicha patente, se destacaron los enantiómeros puros de los compuestos (+)-22 y (+)-23, los cuales mostraron porcentajes de inhibición mayores al 98% y un IC_{50} de 1,6 nM (Figura 7). Lo anterior implica que dichos compuestos podrían ser utilizados en un diverso rango de afecciones o enfermedades oculares, tales como glaucoma, presión intraocular elevada, resequedad y enfermedades ópticas degenerativas, además de enfermedades cardiovasculares, pulmonares y

afecciones de la piel, como la angiogénesis, la inflamación, la sepsis y el dolor (Sinha, y otros, 2009). Además, algunos reportes recientes asocian propiedades medicinales al sistema julolidínicos frente al cáncer de mama (Hirata, y otros, 2014) y la metástasis (Filipenko, y otros, 2016, págs. 1840–1851).

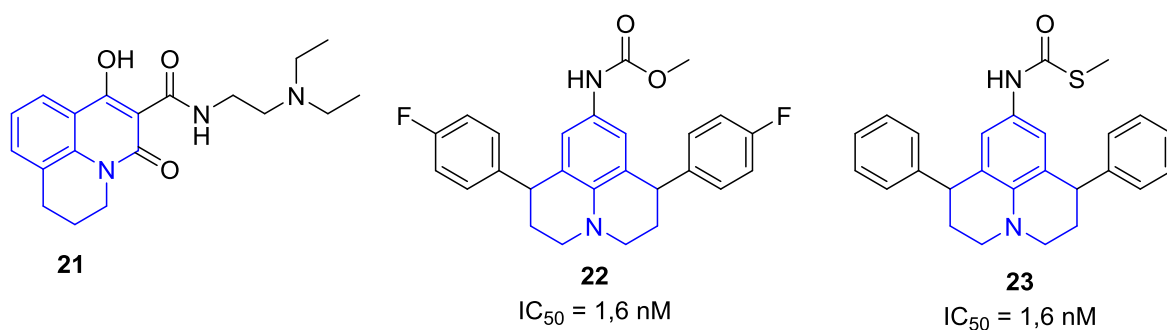


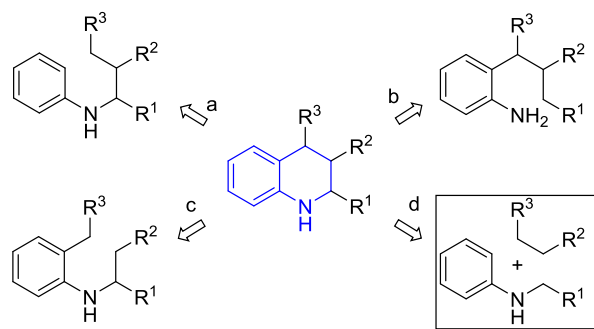
Figura 7. Estructura de algunos compuestos julolidínicos bioactivos.

Finalmente y de manera complementaria, vale la pena resaltar la versatilidad del núcleo julolidínico como bloque constituyente y producto de partida para la síntesis de diversos derivados heterocíclicos mediante funcionalizaciones sencillas sobre su estructura base, las cuales le confieren una alta relevancia sintética (Katayama, 1980, págs. 1009–1011), (Kauffman, Imbesi, & Aziz, 2001, págs. 603–613).

2. Antecedentes

2.1 Esfuerzos sintéticos en la construcción del núcleo tetrahydroquinolínico

Las diversas aplicaciones de los compuestos tetrahydroquinolínicos han conllevado el desarrollo de una gran variedad de metodologías sintéticas para su obtención, las cuales incluyen, entre otras, el uso de reacciones como la ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, la adición aza-Michael intramolecular, el acoplamiento cruzado catalizado por paladio y la reacción de Povarov (Sridharan, Suryavanshi, & Menéndez, 2011, págs. 7157–7259). El Esquema 1 resume las diferentes rutas sintéticas para la formación de diferentes enlaces que permiten generar el núcleo tetrahydroquinolínico de interés. Allí se evidencia que tres de estas rutas (**a-c**) corresponden a ciclaciones intramoleculares, mientras que la formación del anillo utilizando la ruta (**d**) utiliza una reacción de “cicloadición”, pero con base en evidencias cada vez más sólidas puede tratarse de un proceso tipo Mannich/Friedel-Crafts intramolecular (Castillo, y otros, 2018, págs. 932–947).

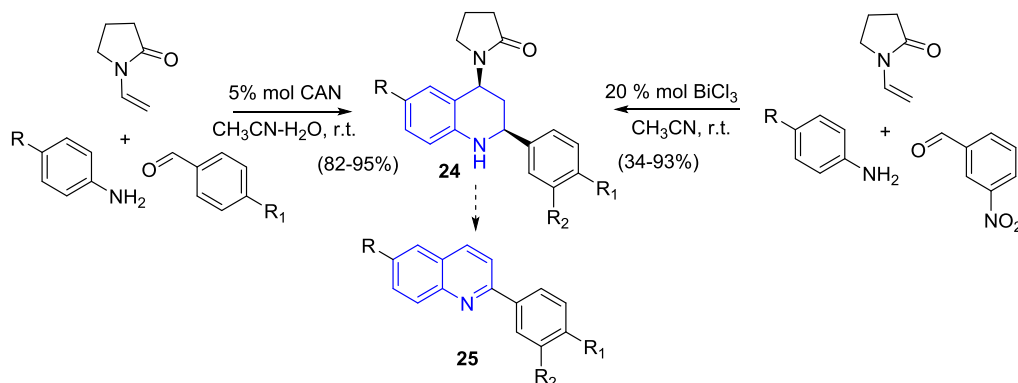


Esquema 1. Diferentes rutas sintéticas para la generación del núcleo tetrahydroquinolínico.

En específico, la reacción de Povarov se han convertido en una herramienta poderosa para la generación de estos importantes compuestos heterocíclicos y consiste en una cicloadición de demanda electrónica inversa, en la que se utilizan diferentes ácidos (Lewis y Brönsted) al igual que un diverso tipo de catalizadores (Sridharan, Suryavanshi, & Menéndez, 2011) (Kouznetsov, 2009).

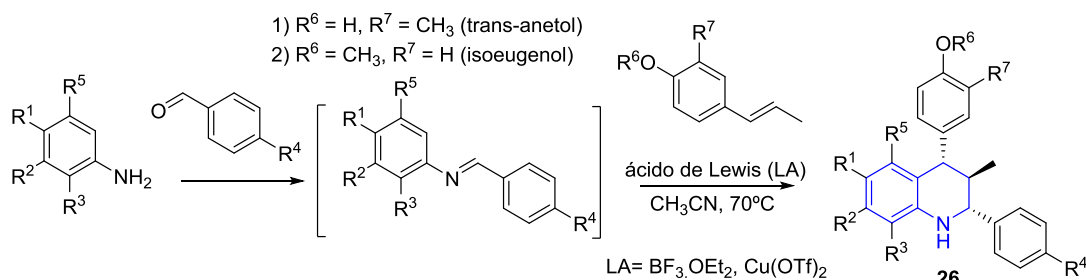
Los pioneros en el estudio de la reacción de Povarov fueron Povarov y Grigos, quienes reportaron el uso de *N*-aril aldiminas como “2-azadienos” en la síntesis de las 2-feniltetrahydroquinolinas (Heravi, Ahmadi, Ghavidel, Heidari, & Hamidi, 2015), (Speck & Magauer, 2013, págs. 2048–2078). Dicha reacción ha sido ampliamente utilizada en forma intra- o intermolecular y catalizada por varios ácidos de Lewis, en la construcción de los derivados tetrahydroquinolínicos (Muhuhi & Spaller, 2006, págs. 5515–5526).

Con base en la reacción de Povarov, Kouznetsov y colaboradores reportaron un método simple y efectivo para acceder a 2-arilquinolinas polifuncionalizadas, utilizando el dienófilo activado *N*-vinil pirrolidona en un proceso multicomponente. En dicho trabajo se utilizó BiCl₃ como catalizador para acceder a las 4-(2'-oxopirrolidinil-1')-2-aril-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**24**) (Esquema 2) (Kouznetsov, Romero Bohórquez, Saavedra, & Medina, 2006, págs. 29–37). Casi de forma simultánea, Perumal y Savitha reportaron esta misma metodología (Savitha & Perumal, 2006, págs. 3589–3593). Estas nuevas tetrahydroquinolinas fueron excelentes precursores de las 2-arilquinolinas (**25**) bajo condiciones oxidativas.



Esquema 2. Reacción de Povarov promovida por BiCl_3 y CAN para la obtención de THQs.

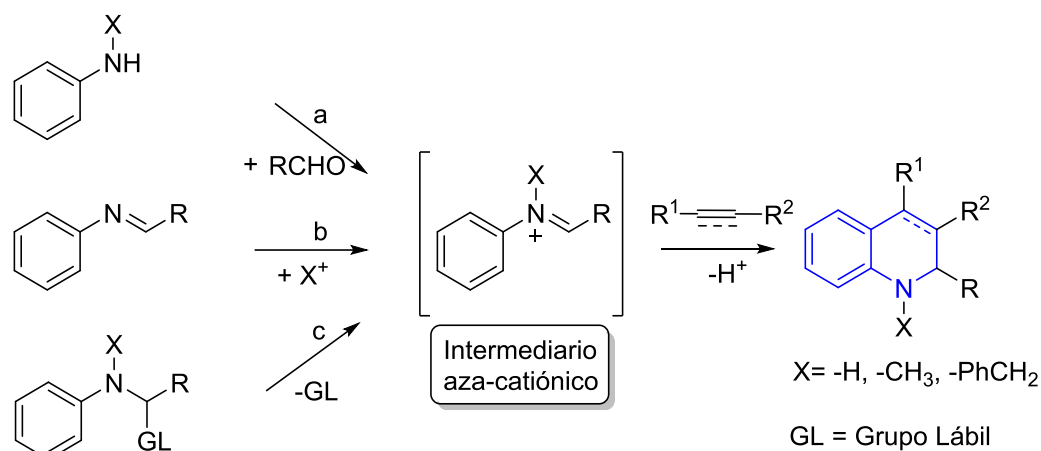
Algunos compuestos propenilbencenicos como el *trans*-anetol y el isoeugenol presentan características estructurales útiles, las cuales los hacen reactivos atractivos en reacciones orgánicas. En este sentido, Kouznetsov y Romero también reportaron el uso de estos propenilbencenos como dienófilos en la reacción de Povarov para la obtención de tetrahidroquinolinas (**26**) (Esquema 3) (Kouznetsov, V. V.; Bohórquez, A. R. R.; Stashenko, E. E., 2007, págs. 8855–8860), (Kouznetsov, V. V.; Merchan Arenas, D. R.; Romero Bohórquez, A. R., 2008, págs. 3097–3100), (Romero, Merchan, & Kouznetsov, 2007, págs. 91–95)



Esquema 3. Obtención de THQs empleando *trans*-anetol e isoeugenol como dienófilo.

2.2 Reacción de Povarov Catiónica

La versión catiónica de la reacción de Povarov constituye una metodología poderosa y útil para la generación de heterociclos nitrogenados, especialmente tetrahidroquinolinas. Dicha transformación consiste en el uso de intermediarios aza-catiónicos, los cuales pueden generarse a través de diferentes rutas, tal como se aprecia en el Esquema 4 (Buonora, Olsen, & Oh, 2001, págs. 6099–6138).

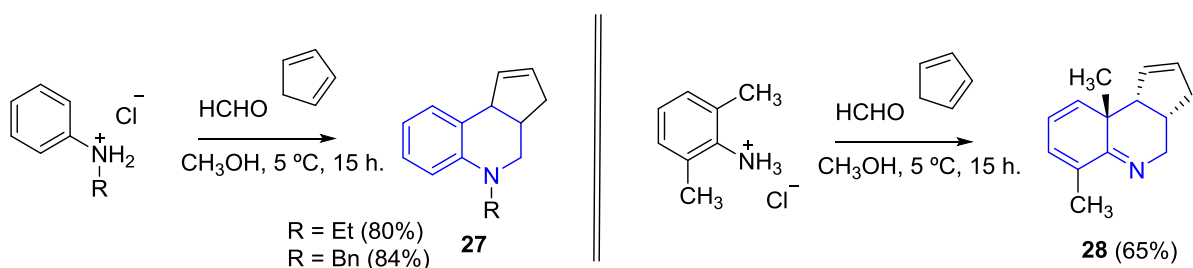


Esquema 4. Posibles vías para acceder a los 2-azabutadienos catiónicos.

En la ruta *a* se lleva a cabo la condensación de arilaminas con compuestos carbonílicos (especialmente formaldehído y otros aldehídos) en presencia de una fuente de protones (Mellor, Merriman, & Mitchel, 1995, págs. 12383–12392). La ruta *b* consiste en la reacción de una imina previamente formada con un ácido de Brønsted o de Lewis, siendo esta la metodología más común; y, finalmente, en la ruta *c* la pérdida de un grupo saliente ionizable permite el acceso al ión iminio deseado.

2.3 Síntesis de tetrahydroquinolinas a través de la reacción de Povarov catiónica

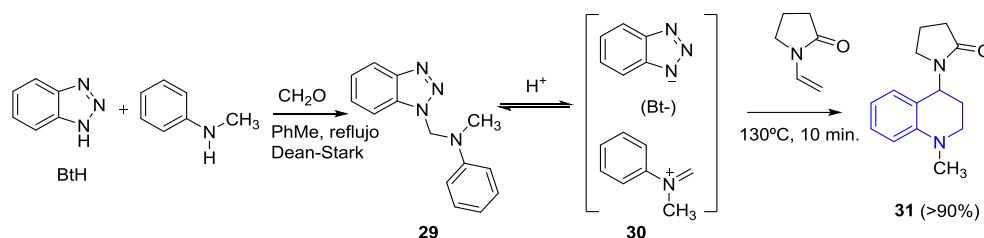
Los primeros reportes en la síntesis de tetrahydroquinolinas vía la reacción de Povarov catiónica se remontan a los años 80 por Grieco y Bahsas (Grieco & Bahsas, 1988, págs. 5855–5858), quienes empleando anilinas, formaldehído y ciclopentadieno en presencia de TFA y de acetonitrilo formaron un compuesto de estructura pentacíclica. De la misma manera, las especies imino catiónicas generadas *in situ* a partir de anilinas y formaldehído también experimentan la reacción de Povarov catiónica con el ciclopentadieno para obtener derivados de la ciclopenta[*c*]quinolina (**27**, **28**) con alto grado de regioselectividad y elevada diastereoselectividad (Esquema 5) (Posson, Hurvois, Moinet, & Laboratoire., 2000, págs. 209–212).



Esquema 5. Síntesis de ciclopenta[*c*]quinolinas vía la reacción de Povarov catiónica.

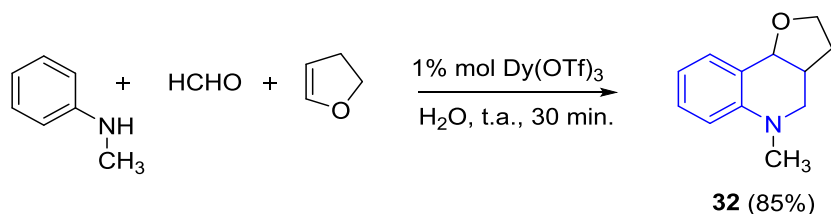
Katritzky reportó el uso del benzotriazol (BtH) como un poderoso auxiliar o mediador en la síntesis de THQs multisustituidas, a través de un intermediario aza-catiónico. Los derivados del benzotriazol (*N*-alquil-1-fenil-1*H*-benzotriazol-1-metanaminas), resultaron ser sustratos versátiles y útiles en la reacción de Povarov catalizada por el ácido *p*-TsOH (Esquema 6). De hecho, en presencia del *p*-TsOH los compuestos (**29**) generan los aza-cationes (**30**) (Katritzky, Rachwal, & Rachwal, 1995b, págs. 3993–4001), los cuales reaccionan con diferentes enamidas, como por

ejemplo, la *N*-vinil-2-pirrolidona (NVP), de modo que se accede a la respectiva THQ (**31**). Katritzky y su equipo también reportaron como alquenos activados en la reacción de Povarov catiónica al vinil etil éter (Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S., 1993, págs. 812–813) y el etenol (Katritzky, A. R., Rachwal, B., & Rachwal, S., 1995a, págs. 7631–7640)



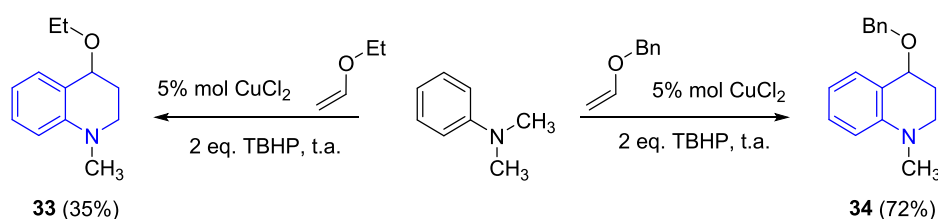
Esquema 6. El benzotriazol como precursor versátil en la síntesis de THQs.

De manera paralela, esta metodología también ha sido objeto de diferentes estudios tendientes a conectarla con los principios de la química verde. En este sentido, Chen y Qian (Chen & Qian, 2002, págs. 2543–2548) reportaron una reacción de condensación de tres componentes simple y muy eficiente entre *N*-metilanilinas, formaldehído comercial y alquenos “ricos” electrónicamente para la síntesis de THQs 1,4-disustituidas (**32**) empleando $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador y agua como disolvente (Esquema 7).



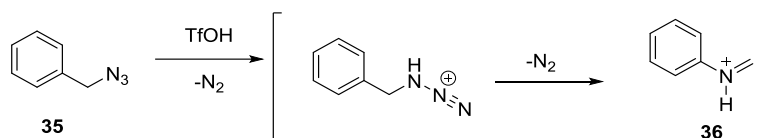
Esquema 7. Síntesis de 1,2,3,4-THQs en agua usando $\text{Dy}(\text{OTf})_3$ como catalizador.

Xi y su grupo (Yang, Xi, & Jiang, 2006, págs. 978–987) por su parte, propusieron la síntesis del sistema tetrahydroquinolínico mediante la misma metodología. En este caso, partiendo de *N*-metil-*N*-alquilaminas (por ejemplo, la *N,N*-dimetilanilina) y alquil vinil éteres (etil vinil éter o bencil vinil éter) empleando las condiciones oxidativas del *t*-butilhidroperóxido (TBHP) en presencia de CuCl_2 como catalizador, lo que permitió la formación de las respectivas estructuras *N*-metil THQs 4-sustituidas (**33**, **34**) (Esquema 8).



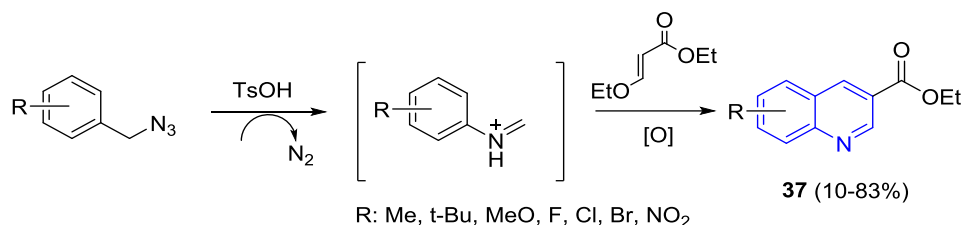
Esquema 8. Síntesis del esqueleto quinolínico a partir de *N,N*-dimetilanilinas.

Otras metodologías también han sido exploradas para la formación del ión iminio (**36**) intermediario de la reacción de Povarov catiónica; entre ellas se puede resaltar la transformación de azidas (**35**) mediada por ácido, en la que ocurre un rearrreglo similar al de la reacción de Schmidt y que luego sigue un mecanismo tipo reacción de Mannich en el que los iones aminodiazonio se transforman en un catión iminio, precursor conocido para otras reacciones (Desai, y otros, 2000, págs. 7226–7232) (Esquema 9).



Esquema 9. Generación de aza-cationes mediante descomposición ácida de azidas.

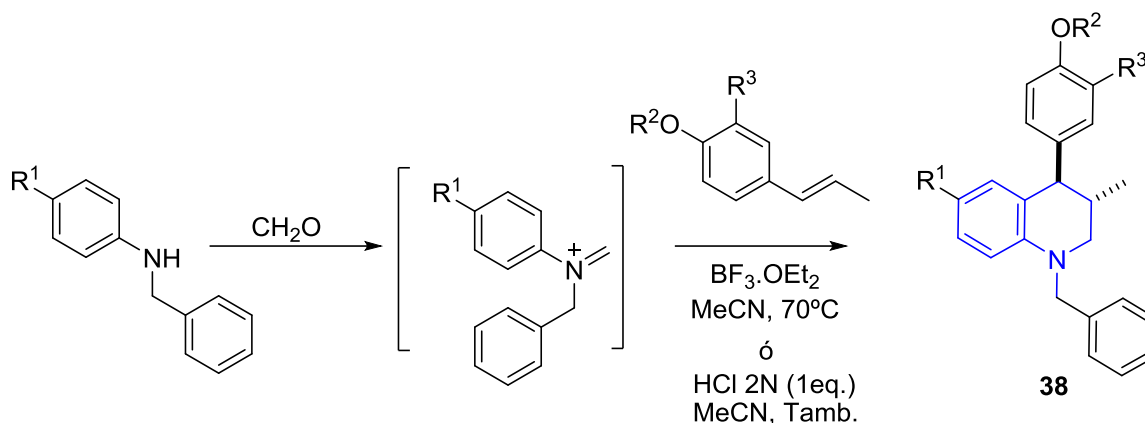
Trabajos sintéticos recientes como el de Tummatorn y colaboradores, utilizaron esta poderosa metodología para la generación de ácidos quinolin-3-carboxílicos (**37**). La reacción procede hacia la formación del heterociclo deseado mediante una reacción de Povarov del aza-catión, generado *in situ* a partir de la degradación de las azidas precursoras y el 3-etoxiacrilato de etilo (Esquema 10) (Tummatorn, Thongsornkleeb, Ruchirawat, & Gettongsong, 2013, págs. 1463–1467).



Esquema 10. Síntesis de ésteres de los ácidos quinolin-3-carboxílicos vía reacción de Povarov catiónica.

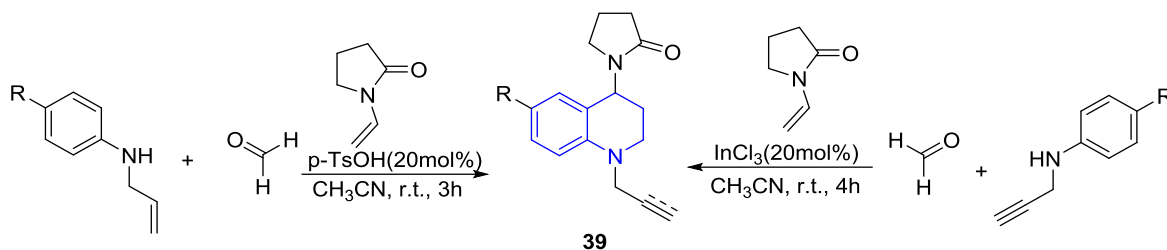
Trabajos reportados previamente por Romero y Kouznetsov han demostrado la versatilidad y eficiencia de esta reacción en la construcción de 4-aril-3-metiltetrahydroquinolinas a partir de *N*-bencilanilinas y compuestos fenilpropenoides naturales como precursores renovables. En esta metodología la formación de los intermediarios aza-catiónicos se logra mediante la reacción entre diversas anilinas *N*-benciladas y formaldehído (Esquema 11). El intermedio catiónico reacciona posteriormente con *iso*-eugenol o *trans*-anetol para formar las tetrahydroquinolinas esperadas (**38**) con elevada regio- y diastereoselectividad. Inicialmente la reacción fue reportada empleando BF₃·OEt₂ como catalizador a una temperatura de 70 °C (Bohórquez & Kouznetsov, 2010, págs. 970–972), (He, Bekkaye, Retailleau, & Masson, 2012, págs. 3158–3161), (Pinilla, Henao, Macías, Romero, & Kouznetsov, 2012, págs. 222–230), mientras que más recientemente se demostró que

dicha reacción transcurre incluso a temperatura ambiente cuando se emplea simplemente ácido clorhídrico como catalizador (Romero J. H., 2014).



Esquema 11. Síntesis de tetrahydroquinolinas a partir de materias primas renovables.

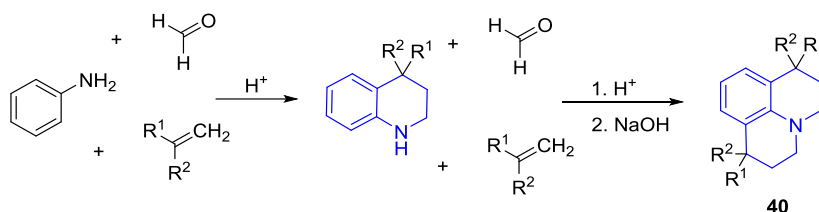
La reacción de Povarov catiónica ha resultado ser una reacción eficiente y muy versátil, permitiendo un alto grado de funcionalización del anillo tetrahydroquinolínico. Romero y colaboradores reportaron la síntesis de *N*-alil y *N*-propargil tetrahydroquinolinas (**39**) a partir de anilinas *N*-propargiladas y *N*-aliladas previamente formadas, formaldehído y *N*-vinilpirrolidona (Esquema 12). Dichas tetrahydroquinolinas además fueron estudiadas sobre las enzimas colinesterasas, acetilcolinesterasa (AChE) y butirilcolinesterasa (BuChE). En algunos casos se presentó una inhibición selectiva frente a la BuChE de las *N*-alil tetrahydroquinolinas (Rodríguez, y otros, 2016, págs. 498–510).



Esquema 12. Síntesis de N-alil y N-propargil tetrahidroquinolinas.

2.4 Síntesis de hidropirido[3,2,1-ij]quinolinas (julolidinas)

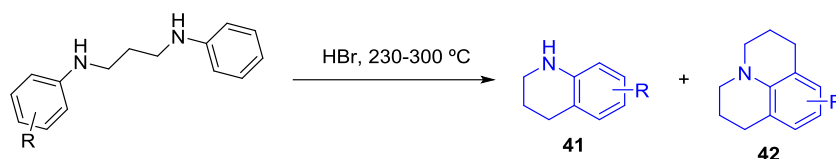
Los primeros reportes a cerca de la obtención de compuestos julolidínicos se remontan a la década de los años 70, con el trabajo de Hesse y colaboradores, los cuales reportaron la síntesis de la julolidina (**40**), a partir de anilinas, formaldehído y cetonas sustituidas en presencia de cantidades catalíticas de ácido benzoico (medio ácido) (Esquema 13) (Hesse, 1970, págs. 117–123).



Esquema 13. Proceso reiterativo para la síntesis de julolidinas mediada por ácido benzoico.

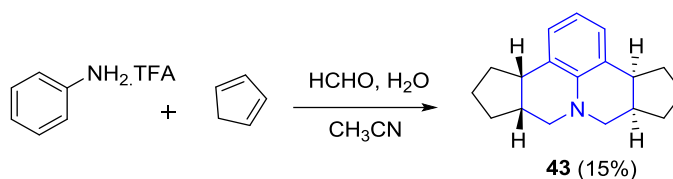
Durante el transcurso de la misma década, Deady y colaboradores también reportaron la síntesis de derivados julolidínicos a través de una reacción de ciclación intramolecular. En aquella oportunidad, fue empleada una ruta sintética bajo condiciones de reacción drásticas, Dicha reacción, mediada por ácido bromhídrico (HBr) y elevadas temperaturas, permitió la obtención de

una mezcla de dos productos [tetrahydroquinolínico (**41**) y la respectiva julolidina (**42**)] (Esquema 14) (Deady, Pirzada, & Topsom, 1971, págs. 3719–3721).



Esquema 14. Síntesis de julolidinas mediada por HBr y altas temperaturas de reacción.

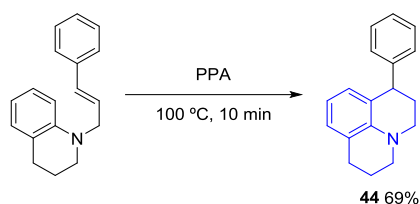
Para los años 80, Grieco y Bahsas (Grieco & Bahsas, 1988) reportaron la síntesis de julolidinas vía la reacción de Povarov catiónica. En este caso en particular, fueron obtenidas las respectivas hidropirido[3,2,1-*ij*]quinolinas (**43**) a través de un proceso reiterativo desde la formación *in situ* de un intermediario 2-azacatiónico, a partir de anilinas y formaldehído. La interacción con el ciclopentadieno se lleva a cabo en presencia del ácido trifluoroacético (TFA) y acetonitrilo como disolvente (Esquema 15).



Esquema 15. Síntesis de aminas pentacíclicas vía la reacción de Povarov catiónica.

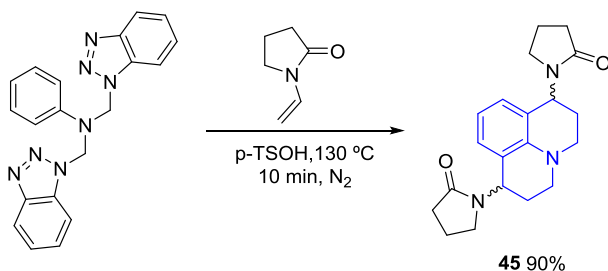
Recientemente, Prasada y colaboradores emplearon la reacción intramolecular de Friedel-Crafts como metodología de síntesis para acceder a las respectivas de 1-aryljulolidinas (**44**), a partir de *N*-cinamil tetrahydroquinolinas sustituidas. La reacción se llevó a cabo empleando ácido

polifosfórico (PPA) como catalizador y 100 °C de temperatura (Esquema 16) (Prasada Rao Lingam, Thomas, Mukkanti, & Gopalan, 2011, págs. 1809–1828).



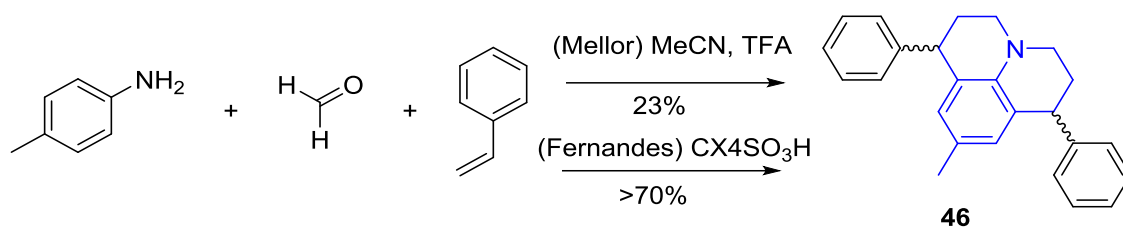
Esquema 16. Síntesis de 1-ariljulolidinas vía la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.

Katritzky y colaboradores reportaron el uso de derivados benzotriazólicos como precursores *in situ* de intermediarios azacatiónicos, los cuales resultaron ser precursores adecuados para acceder a las 1,7-dipirrolidinil julolidina (**45**). Dicha reacción también transcurre vía la reacción de Povarov catiónica, empleando como mediador el ácido *p*-toluenosulfónico (Esquema 17). La reacción transcurre con muy buenos rendimientos y el producto se obtiene como mezcla de diastereoisómeros *cis*-/*trans*- (Katritzky, A. R.; Rachwal, B.; Rachwal, S.; Abboud, K. A., 1996, págs. 3117–3126).



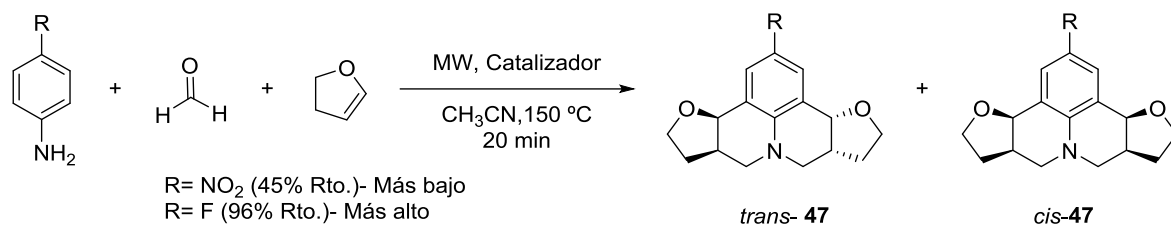
Esquema 17. Obtención de julolidinas vía la reacción de Povarov empleando derivados benzotriazólicos.

La síntesis del compuesto 1,7-difenil-hidropirido[3,2,1-*ij*]quinolínico (**46**) a partir de estireno, formaldehído y anilinas, se llevó a cabo a través de una metodología “*one-pot*”. Dicha metodología permite solo acceder a julolidinas simétricas. Mellor (Mellor, Merriman, & Mitchel, 1995) y colaboradores emplearon ácido trifluoroacético como catalizador, mientras que Fernandes y colaboradores emplearon el ácido *p*-sulfónico-calix[4]areno (Simões, y otros, 2013, págs. 5069–5073) (Esquema 18).



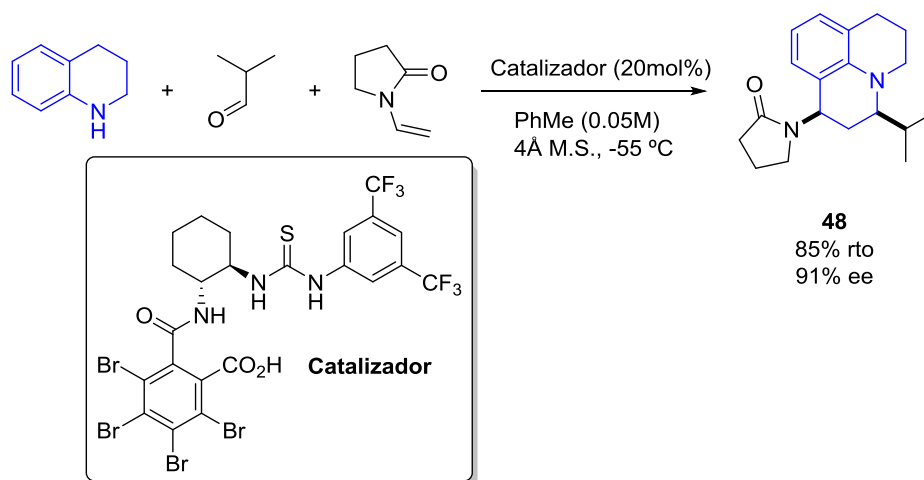
Esquema 18. Síntesis de 1,7-difenil julolidinas sustituidas mediante una doble reacción de Povarov.

Un reporte reciente realizado también por el grupo de Fernandes y colaboradores muestra la síntesis de una serie de compuestos julolidínicos a partir de anilinas *p*-sustituidas, formaldehído y 2,3-dihidrofurano, empleando de nuevo los catalizadores de calix[*n*]areno. En esta ocasión cabe destacar el estudio de la catálisis por microondas para generar el compuesto (**47**) como mezcla de diastereoisómeros *cis*- y *trans*- en proporciones casi iguales y con altos rendimientos (Esquema 19) (Abranches, De Paiva, De Fátima, Martins, & Fernandes, 2018, págs. 1761–1771).



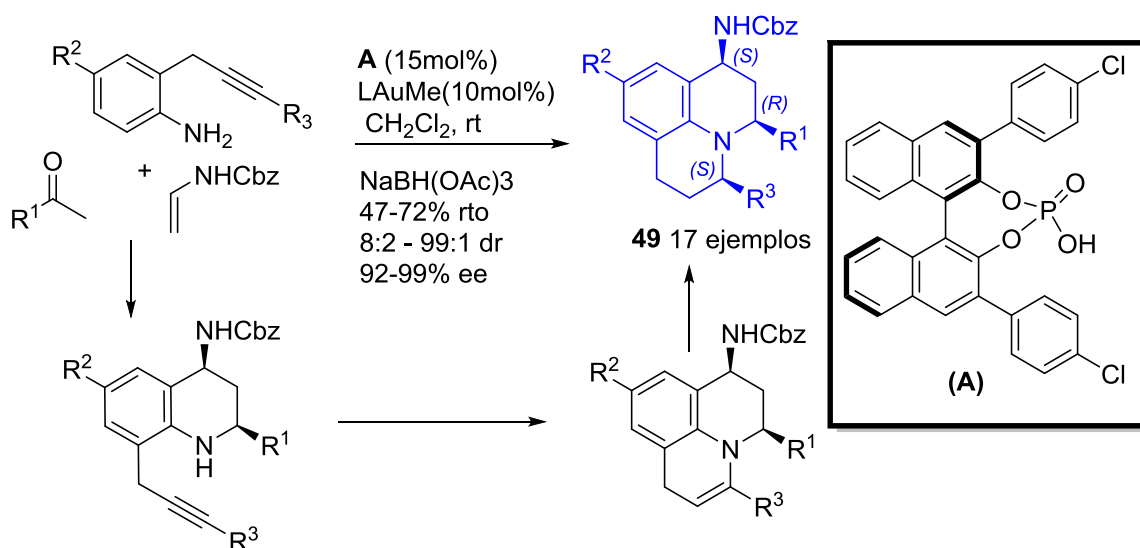
Esquema 19. Síntesis de julolidinas sustituidas mediante una doble reacción de Povarov asistida por microondas.

Seidel y colaboradores emplearon 1,2,3,4-tetrahidroquinolina, 2-propanal y *N*-vinil-2-pirrolidona como precursores para una reacción de Povarov catiónica, con el objeto de acceder a julolidinas asimétricas. La reacción de Povarov catiónica se llevó a cabo empleando tioureas quirales como organocatalizadores, las cuales actúan como ácidos de Brønsted. Dicho reporte tiene especial relevancia gracias al hecho de que la julolidina (**48**) fue obtenida con muy buen rendimiento de reacción y elevado exceso enantiomérico (Min, Mittal, Sun, & Seidel, 2013) (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis enantioselectiva de julolidinas vía reacción de Povarov.

Finalmente, vale la pena mencionar que la síntesis enantioselectiva de julolidinas 3,5-sustituídas, como es el caso del derivado (**49**), también fue posible mediante una metodología de reacciones en cascada, donde está involucrada la reacción de Povarov y, empleando catalizadores derivados de oro y ligandos quirales orgánicos (Esquema 21) (Masson, Lalli, Benohoud, & Dagousset, 2013, págs. 902–923).

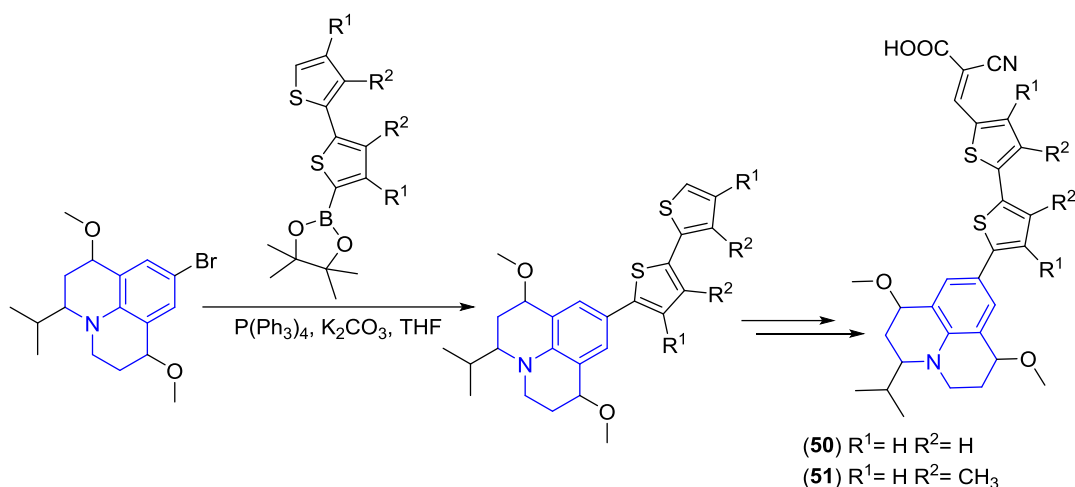


Esquema 21. Síntesis enantioselectiva de julolidinas 3,5-sustituídas catalizada por catalizadores de oro.

2.5 Reacción de Suzuki en la síntesis de julolidinas con propiedades optoelectrónicas

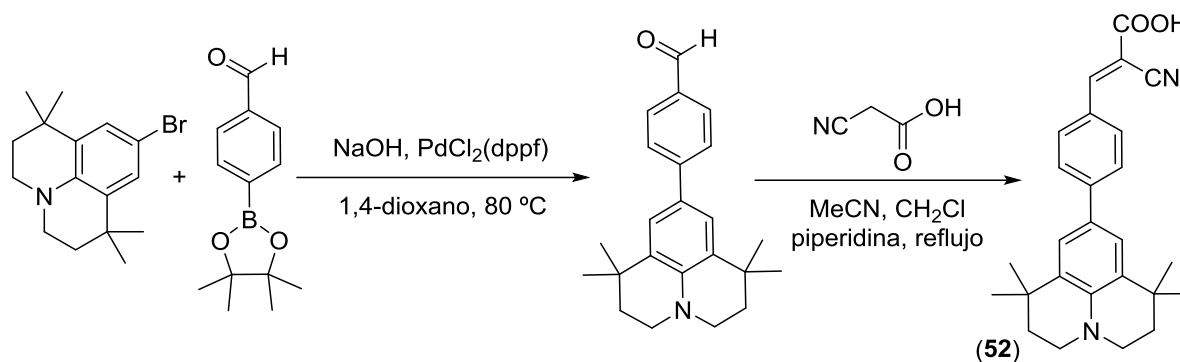
La reacción de Suzuki dirigida a la síntesis de compuestos julolidínicos con propiedades optoelectrónicas ha sido ampliamente estudiada por el grupo del profesor Jaejung Ko, quienes han realizado importantes avances en este campo que pretende la obtención de la síntesis de compuestos julolidínicos sustituidos con grupos espaciadores altamente conjugados y con grupos

electroaceptores tipo ácido carboxílico y nitrilo, que poseen propiedades optoelectrónicas. En primer lugar, en el año 2007 reportaron la síntesis de algunos compuestos a partir de julolidinas, en las que se incluyeron derivados del bitiofeno como grupos espaciadores mediante una reacción de Suzuki, generando los compuestos **(50)** y **(51)**, con una eficiencia de conversión de energía de 2.47 y 2.95% respectivamente al ser dispuestos en un prototipo de celda solar (Esquema 22) (Choi, y otros, 2007).



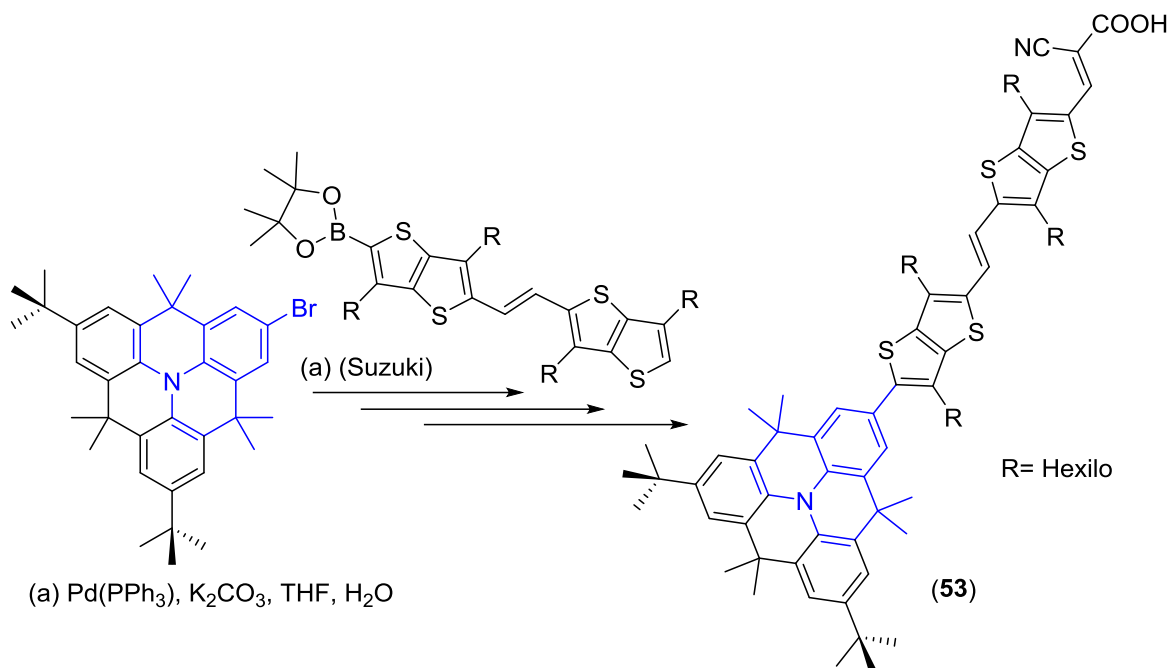
Esquema 22. Síntesis de derivados optoelectrónicos julolidínicos con grupo espaciador bitiofeno.

Un reporte posterior realizado por el mismo grupo de investigación empleó julolidinas 1,7-tetrametil sustituidas con un grupo espaciador fenilo que incluye al grupo carboxaldehído, el cual tras una reacción de condensación de Knoevenagel permite acceder al derivado optoelectrónico **(52)**, el cual además presentó una eficiencia de conversión de energía de 8.35% (Esquema 23).



Esquema 23. Síntesis del derivado optoelectrónico julolidínico (52) con un grupo espaciador fenilo.

Finalmente, en un reporte publicado en el año 2011, se presentó la síntesis de un compuesto híbrido a partir de un precursor que contiene en su estructura el núcleo julolidínico, además de la presencia de dos anillos aromáticos más, los cuales le confieren un mayor grado de conjugación y planaridad. A continuación, mediante una reacción de Suzuki empleando como grupo espaciador dos unidades tieno[3,2-*b*]tiofeno, se generó el derivado optoelectrónico (53), el cual presentó una eficiencia de conversión de energía de 7.86% (Esquema 24) (Kim, y otros, 2011).



Esquema 24. Síntesis derivado optoelectrónico con mayor conjugación y planaridad.

3. Planteamiento del problema

El cáncer es una grave amenaza para la salud global que además constituye uno de los problemas más serios que actualmente enfrenta la humanidad. Esta enfermedad cobra anualmente un importante número de vidas humanas y de acuerdo con GLOBOCAN la agencia internacional para la investigación del cáncer asociada a la organización mundial de la salud, en su informe GLOBOCAN para el año 2012 se presentaron 14.1 millones de nuevos casos y 8.2 millones de muertes a causa del cáncer en todo el mundo, afectando especialmente personas pertenecientes a poblaciones con problemas socio-económicos (57% de nuevos casos y 65% de muertes) (Ferlay, y otros, 2015). Entre los tipos de cáncer de mayor incidencia en el mundo, se encuentran el cáncer

de pulmón, próstata, colorrectal, estómago e hígado en hombres y cáncer de seno, colon rectal, pulmón, cérvix y estómago en las mujeres. Por su parte, en nuestro país se ha tenido un aumento considerable en la incidencia de cáncer durante los últimos 30 años. De acuerdo con las estadísticas, en el 2012 fueron reportados 71.442 nuevos casos de cáncer y 37.884 muertes asociadas a esta enfermedad y además entre los años 2007 y 2011 alrededor de 17.600 personas fueron diagnosticadas con cáncer (Ferlay, y otros, 2015). Sin embargo, en los últimos años se ha avanzado en términos de la supervivencia, esto como consecuencia de avances en la diagnosis, que permiten una detección temprana de la enfermedad y con ello un mejor tratamiento, además del empleo de nuevos agentes anti cancerígenos altamente efectivos y de baja toxicidad. Pese a lo alentador de lo anteriormente señalado, en estados avanzados de la enfermedad la tasa de mortalidad continúa siendo considerablemente alta, tanto en hombres como en mujeres. Es por ello que durante los últimos años se ha despertado un gran interés por el desarrollo de nuevas estrategias dirigidas hacia la obtención de nuevos compuestos heterocíclicos con elevada especificidad y con muy baja toxicidad, de modo que sean inocuos para ser empleados como fármacos anticáncer.

Dentro de la amplia gama de sistemas heterocíclicos vale la pena mencionar los compuestos que contienen en su estructura el núcleo tetrahydroquinolínico, los cuales han venido cobrando gran importancia gracias a su amplia variedad de propiedades farmacológicas demostradas, algunas de ellas con la capacidad de contrarrestar adecuadamente los efectos de diferentes enfermedades. Dentro de la gama de actividades biológicamente relevantes se encuentran la actividad antiparasitaria (Wiesner, Ortmann, Jomaa, & Schlitzer, 2003, págs. 5274–5293), antifúngica y antitumoral (Afzal, y otros, 2015, págs. 871–910), entre otras. Considerando el problema abordado, el desarrollo de nuevos agentes antineoplásicos es de vital importancia y es

por ello que esta investigación se dirige hacia la búsqueda de nuevos compuestos que exhiban este tipo de bioactividad, involucrando rutas sintéticas versátiles que conlleven a la economía atómica y permitan acceder de manera eficiente a estos heterociclos de interés farmacológico, permitiendo así acceder a modelos moleculares simples, que a su vez pueden ser empleados como precursores de moléculas de mayor complejidad como es el caso de las julolidinas, otro sistema heterocíclico de remarcado interés químico y medicinal (Sinha, y otros, 2009). Estos compuestos han sido reportados como sensores fluorescentes del ADN (Kalel, y otros, 2016, págs. 9843–9853), contribuyendo en la detección de patologías, y como materia prima para el desarrollo de celdas solares sensibilizadas por compuestos orgánicos (DSSC) (Biswas, A. K.; Das, A.; Ganguly, B., 2015), permitiendo avanzar en el desarrollo de energías alternativas y avances que permitan dejar atrás el elevado consumo de combustibles fósiles con sus efectos tóxicos sobre la salud humana y las peligrosas fuentes de energía nuclear que presentan un muy alto riesgo para la salud pública.

Es por esta razón que el presente trabajo de grado se propuso dar respuesta a la siguiente pregunta de investigación: ¿Es posible realizar la síntesis simple, eficiente y económica de una nueva quimioteca de compuestos hidropirido[3,2,1-*ij*]quinolínicos mediante la reacción de Povarov catiónica, compuestos con potencial actividad sobre enzimas involucradas en la proliferación de células cancerígenas y ampliamente estudiados por sus propiedades optoelectrónicas?

4. Objetivos

4.1 Objetivo General

Desarrollar una metodología sintética eficiente, que involucre la reacción de Povarov catiónica como etapa clave para acceder a una nueva serie de compuestos tipo 1,7-diaril julolidinas polisustituidas, compuestos con potenciales propiedades anticancerígenas u optoelectrónicas.

4.2 Objetivos Específicos

- Sintetizar los distintos derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas a través de la Reacción de Povarov Catiónica, empleando *N*-bencilanilinas preformadas, formaldehído y propenilbencenos.
- Obtener las diferentes 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de interés empleando la reacción de desbencilación catalítica, a partir de las *N*-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas previamente sintetizadas.
- Sintetizar una pequeña quimioteca de nuevos derivados julolidínicos 1,7-diaril sustituidos simétricos y asimétricos, vía la reacción de Povarov Catiónica reiterativa.
- Establecer las condiciones de la reacción de Povarov catiónica en cascada que mediante una metodología “*one-pot*” permitan acceder de forma eficiente a los derivados julolidínicos 1,7-diaril sustituidos simétricos.

- Estudiar la deshidrogenación catalítica de los compuestos julolidínicos obtenidos para acceder a las 2,6-dimetil-1,7-diaril-3,5-dihidropirido[3,2,1-*ij*]quinolinas.
- Establecer condiciones de la reacción para la reacción de acoplamiento de Suzuki que permitan acceder a al menos un precursor que sirva para la obtención del ácido (*E*)-2-ciano-3-(4-(1,7-difenil-2,6-dimetil-1,2,3,5,6,7-hexahidropyrido[3,2,1-*ij*]quinolin-9-il)fenil)acrílico, compuestos con potencial aplicación como modificadores interfaciales.
- Caracterizar estructuralmente por métodos instrumentales (IR, EM-ESI-IT, ¹H-RMN, ¹³C-RMN y experimentos de Resonancia Magnética Nuclear bidimensionales) para cada uno de los nuevos compuestos obtenidos en cada etapa sintética.
- Preparar muestras representativas de los productos finales sintetizados para enviar a estudios de sus propiedades ópticas y ensayos como agentes bioactivos.

5. Sección experimental

5.1 Consideraciones generales

El monitoreo del avance de las reacciones y el análisis preliminar de la pureza de cada compuesto obtenido fue realizado por cromatografía en capa delgada (CCD) con placas cromatográficas de sílica gel PF₂₅₄ en hojas de aluminio marca Merck. Cada patrón de elución en las cromatoplasas se reveló mediante el uso de una cámara UV-VIS marca Spectroline Model CM-10 a 366 o 254 nm. Los reactivos precursores y disolventes de reacción empleados para la síntesis de cada una de las moléculas propuestas correspondían a las marcas Merck, Sigma-Aldrich y J.T. Baker y fueron utilizados con o sin purificación previa.

La separación y purificación de cada compuesto se llevó a cabo por cromatografía en columna sobre sílica gel (60 -120 mesh) y como eluente se utilizaron mezclas de acetato de etilo-éter de petróleo (hexanos) de polaridades adecuadas. Los puntos de fusión fueron determinados en un fusiómetro marca FISHER-JOHNS. Los valores no fueron corregidos y se reportaron como un intervalo de mediciones.

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó mediante las distintas técnicas instrumentales: los espectros infrarrojo (IR) fueron obtenidos mediante un espectrómetro infrarrojo por transformada de Fourier BRUKER ALPHA FT-IR ATR ZNSE. Las observaciones se registraron en la escala de número de onda (cm⁻¹). Los espectros de masas se realizaron mediante inyección directa de los compuestos (solubilizados en MeOH) a un espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonis) con nebulización por electrospray (ESI) y analizador de trampa

iónica (IT). El equipo operó en modo *Full scan* positivo a temperatura de 300 °C y potencial en el capilar de 4500 V, empleando nitrógeno como gas nebulizador con flujo de 8 L/min y presión de 30 psi. Los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135, COSY, HSQC) se obtuvieron en un espectrómetro BRUKER Ultrashield-400 utilizando Cloroformo deuterado (CDCl_3) o dimetilsulfóxido deuterado (DMSO) como disolvente y como referencia.

5.2 Preparación de *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

Comp.	R ¹	R ²	R ³
<u>2a</u>	Me	OMe	OH
<u>2b</u>	OMe	OMe	OH
<u>2c</u>	Cl	OMe	OH
<u>2d</u>	Br	OMe	OH
<u>2d'</u>	Br	OMe	OH
<u>2e</u>	Me	H	OMe
<u>2f</u>	OMe	H	OMe
<u>2g</u>	Cl	H	OMe
<u>2h</u>	Br	H	OMe
<u>2i</u>	Me	H	H
<u>2j</u>	OMe	H	H
<u>2k</u>	Cl	H	H
<u>2l</u>	Br	H	H
<u>2m</u>	F	H	H
<u>2n</u>	Me	-OCH ₂ O-	
<u>2o</u>	OMe	OMe	OMe

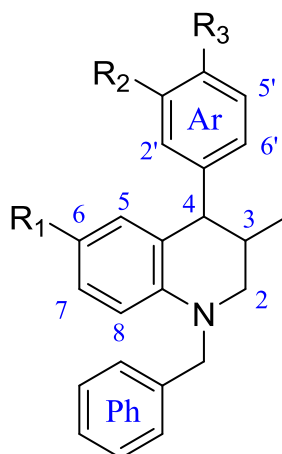


Figura 8. La síntesis de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2a-m mediante la reacción de Povarov catiónica, entre las *N*-bencilanilinas 4-sustituidas 1a-e previamente formadas, formaldehído y los respectivos propenilbencenos (β -metil estireno, *trans*-anetol, isoeugenol e isosafrol).

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionó la *N*-bencilamina 4-sustituida (3,8 mmol) y se disolvió en acetonitrilo (5 mL) con agitación constante, pasados 10 minutos fue agregada una solución de ácido *p*-toluenosulfónico (1.9 mmol, 0,36 g) en acetonitrilo (7 mL). Finalmente, luego de 20 minutos, se adicionaron la formalina (formaldehído al 40% en metanol) (5,7 mmol, 0,46 g, 0,42 mL) y el respectivo propenilbenceno (5,7 mmol), disuelto en acetonitrilo (7 mL) y se dejó en agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (CC) usando como disolventes de elución, éter de petróleo-acetato de etilo (50:1) para obtener finalmente las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2a-o**.

2a. 1-Bencil-6-metil-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-metilanilina **1a** (1,60 g, 8,2 mmol), Isoeugenol 1,84 mL (12,16 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,91 mL (12,16 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (1,57 g, 8,24 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-metil-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2a** (2,8 g, 7,49 mmol).

Estado: sólido blanco, P.F. 127-129 °C, Rendimiento: 90%.

Fórmula: C₂₅H₂₇NO₂, Peso molecular: 373,50 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **2a** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación(Bohórquez, Romero-Daza, & Acelas, 2016).

2b. 1-Bencil-6-metoxi-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-metoxianilina **1b** (0,75 g, 3,5 mmol), isoeugenol 1,1 mL (7,1 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,5 mL (7,0 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,33

g, 1,76 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-metoxi-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2b** (1,15 g, 3,08 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 114-115 °C, Rendimiento: 84%.

Fórmula: $C_{25}H_{27}NO_3$, Peso molecular: 389,50 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **2b** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación(Bohórquez et al., 2016).

2c. 1-bencil-6-cloro-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-cloroanilina **1c** (0,75 g, 3,3 mmol), isoeugenol 1,0 mL (6,64 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,5 mL (6,64 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,33 g, 1,76 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-cloro-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2c** (1,27 g, 3,22 mmol).

Estado: sólido blanco, P.F. 136-138 °C, Rendimiento: 93%.

Fórmula: $C_{24}H_{24}ClNO_2$, Peso molecular: 393,91 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **2c** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación(Bohórquez et al., 2016).

2d. 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-bromoanilina **1d** (1,00 g, 3,8 mmol), isoeugenol 0,86 mL (5,66 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,42 mL (5,66 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,36 g, 1,9 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2d** (1,5 g, 3,44 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 143-145 °C, Rendimiento: 90%.

Fórmula: $C_{24}H_{24}BrNO_2$, Peso molecular: 438,37 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 3534_(v O-H), 1498_(v C=C), 1350_(v N-C), 1270_(v C-O-C), 730_(v C-Br).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.31 (2H, dd, $J = 9.1, 5.6$ Hz, Ph-H), 7.25 (3H, d, $J = 7.3$ Hz, Ph-H), 7.04 (1H, dd, $J = 8.8, 2.3$ Hz, 7-H), 6.85 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 5-Ar-H), 6.77 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, 5-H), 6.57 (2H, d, $J = 8.1$ Hz, 2,6-Ar-H), 6.43 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 8-H), 4.49 (2H, s, Ph- CH_2), 3.81 (3H, s, OCH_3), 3.56 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 4-H), 3.31 (1H, dd, $J = 11.7, 3.9$ Hz, 2b-H), 3.09 (1H, dd, $J = 11.6, 8.2$ Hz, 2a-H), 2.24 – 2.13 (1H, m, 3-H), 0.90 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

146.76, 144.33, 144.24, 138.27, 136.49, 134.61, 132.80, 130.15, 129.88, 129.12, 128.82, 127.19, 126.94, 126.71, 122.19, 114.34, 112.73, 111.06, 56.08, 55.59, 54.73, 51.18, 34.29, 18.26.

ESI-EM (m/z , %): 438 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 460 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

2d'. **6-Bromo-1-(4-metoxibencil)-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina**

A partir del *N*-(*p*-metoxibencil)-4-bromoanilina **1d'** (1,70 g, 5,8 mmol), isoeugenol 1,3 mL (8,7 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,64 mL (8,7 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (1 g, 5,8 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-bromo-1-(4-metoxibencil)-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2d'** (1,5 g, 3,44 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 146-149 °C, Rendimiento: 93%.

Fórmula: $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{BrNO}_3$, Peso molecular: 468,39 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 3540_(v O-H), 1511_(v C=C), 1352_(v N-C), 1260_(v C-O-C), 727_(v C-Br).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, o-Ph-H), 7.08 (1H, ddd, $J = 8.8, 2.5, 0.5$ Hz, 7-H), 6.91 – 6.86 (3H, m, Arom-H), 6.79 (1H, dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 5'-H), 6.63 – 6.57 (2H, m, Arom-H), 6.49 (1H, d, $J = 8.8$

Hz, 8-H), 5.59 (1H, s, OH), 4.45 (2H, s, Ph-CH₂), 3.83 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.58 (1H, d, J = 8.1 Hz, 4-H), 3.31 (1H, dd, J = 11.6, 3.9 Hz, 2b-H), 3.08 (1H, dd, J = 11.6, 8.1 Hz, 2a-H), 2.25 – 2.12 (1H, m, 3-H), 0.92 (3H, d, J = 6.7 Hz, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

158.81, 146.76, 144.45, 144.33, 136.61, 132.80, 130.28, 130.11, 127.90 (2), 126.84, 122.20, 114.32, 114.21 (2), 112.59, 111.08, 107.79, 56.07, 55.42, 54.84, 54.52, 51.23, 34.36, 18.29.

ESI-EM (m/z, %): 468 [M+H]⁺, 491 [M+Na]⁺.

2e. 3,6-Dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-metilanilina **1a** (0,8 g, 4,06 mmol), *trans*-anetol 1,21 mL (8,11 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,55 mL (8,11 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,39 g, 2,02 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-metil-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2e** (1,30 g, 3,65 mmol).

Estado: sólido blanco, P.F. 91-92 °C, Rendimiento: 90%.

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **2e** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

Fórmula: C₂₅H₂₇NO, Peso molecular: 357,5 g/mol

2f. 1-Bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-metoxianilina **1d** (1,20 g, 5,6 mmol), *trans*-anetol 1,68 mL (11,25 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,83 mL (11,25 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,54 g, 2,8 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2f** (1,05 g, 2,8 mmol).

Estado: sólido blanco, P.F. 119-120 °C, Rendimiento: 50%.

Fórmula: $C_{25}H_{27}NO_2$, Peso molecular: 373,5 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **2f** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

2g. 1-Bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-cloroanilina **1c** (1,3 g, 5,9 mmol), *trans*-anetol 1,34 mL (8,96 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,6 mL (8,96 mmol) y ácido clorhídrico 4,00 mL (8,96 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2g** (1,5 g, 3,97 mmol).

Estado: sólido blanco, P.F. 90-92 °C, Rendimiento: 67%.

Fórmula: $C_{24}H_{24}ClNO$, Peso molecular: 377,9 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **2g** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

2h. 1-Bencil-6-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-bromoanilina **1d** (0,45 g, 1,7 mmol), *trans*-anetol 0,38 mL (2,6 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,23 mL (2,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,16 g, 0,85 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2h** (0,58 g, 1,37 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 117-120 °C, Rendimiento: 80%.

Fórmula: $C_{24}H_{24}BrNO$, Peso molecular: 422,37 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 1520_(v C=C), 1356_(v N-C), 1247_(v C-O-C), 720_(v C-Br).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.33 – 7.22 (5H, m, Ph-H), 7.05 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 7-H), 6.97 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, *o*-Ar-H), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, *m*-Ar-H), 6.75 (1H, dd, $J = 2.4, 0.9$ Hz, 5-H), 6.48 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 8-H), 4.48 (2H, s, Ph-CH₂), 3.78 (3H, s, OCH₃), 3.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 4-H), 3.28 (1H, dd, $J = 11.7, 3.8$ Hz, 2b-H), 3.07 (1H, dd, $J = 11.7, 8.2$ Hz, 2a-H), 2.22 – 2.11 (1H, m, 3-H), 0.89 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

158.41 (2), 136.56, 132.98 (2), 130.20 (2), 130.00 (3), 128.89 (3), 127.42, 127.05, 114.08 (3), 55.39, 54.47 (2), 50.58, 34.15, 18.21.

ESI-EM (m/z , %): 424 [M+H]⁺.

*2i. 1-bencil-6-metil-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina*

A partir del *N*-bencil-4-metilanilina **1a** (1,3 g, 6,5 mmol), *meta*-metilestireno 1,7 mL (13,2 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,97 mL (13,2 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,63 g, 3,3 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-metoxi-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2i** (1,7 g, 5,1 mmol) como mezcla de diastereoisómeros.

Estado: Aceite marrón, Rendimiento: 80%, *dr* = no identificado.

Fórmula: C₂₄H₂₅N, Peso molecular: 327,47 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2919_(v C-H), 1508_(v C=C), 1348_(v N-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.41 – 7.23 (6H, m, Arom-H), 7.16 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.07 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, Ar-H), 7.02 – 6.93 (1H, m, Ar-H), 6.89 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 8-H), 6.69 (1H, s, 5-H), 6.57 (1H, dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz, 2-H), 4.57 – 4.51 (2H, m, Ph-CH₂), 4.17 (1H, t, $J = 5.3$ Hz, 4-H), 3.34 – 3.27 (2H, m, 2-

H), 2.38 (3H, d, $J = 3.5$ Hz, CH₃), 2.35 – 2.27 (1H, m, 3b-H), 2.17 (3H, s, CH₃), 2.15 – 2.08 (1H, m, 3a-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

143.69, 143.57, 139.23, 130.80, 129.09, 128.68, 128.63, 128.25, 126.88, 126.81, 126.78, 125.06, 111.34, 55.57, 55.54, 46.71, 46.63, 43.46, 43.06, 31.01, 30.97, 21.65, 21.17, 20.37, 20.34.

ESI-EM (m/z , %): 328 [M+H]⁺.

*2j. 1-Bencil-6-metoxi-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina*

A partir del *N*-bencil-4-metoxianilina **1b** (1,20 g, 5,6 mmol), *meta*-metilestireno 1,46 mL (11,25 mol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,83 mL (11,25 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,53 g, 5,8 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-metoxi-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2j** (0,4 g, 1,17 mmol) como mezcla de diastereoisómeros.

Estado: aceite marrón, Rendimiento: 20%, $dr = 53:47$.

Fórmula: C₂₄H₂₅NO, Peso molecular: 343,47 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2917_(v C-H), 1502_(v C=C), 1350_(v N-C), 1249_(v C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.26 (6H, s, Arom-H), 7.14 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, Ar-H), 7.06 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, Ar-H), 7.00 – 6.94 (1H, m, Arom-H), 6.67 (1H, dt, $J = 8.9, 2.7$ Hz, 7-H), 6.59 (1H, dd, $J = 8.9, 4.1$ Hz, 8-H), 6.46 (1H, d, $J = 2.9$ Hz, 5-H), 4.51 (2H, d, $J = 4.9$ Hz, Ph-CH₂), 4.19 – 4.10 (1H, m, 4-H), 3.65 (3H, d, $J = 1.9$ Hz, OCH₃), 3.33 – 3.20 (2H, m, 2-H), 2.36 (3H, d, $J = 3.9$ Hz, CH₃), 2.34 – 2.25 (1H, m, 3b-H), 2.14 (1H, dtd, $J = 12.8, 6.4, 2.2$ Hz, 3a-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

150.86, 150.85, 146.06, 143.11, 140.51, 140.48, 139.29, 139.28, 137.87, 135.69, 129.38,

129.04, 128.59, 128.57, 128.21, 127.00, 126.85, 126.83, 125.84, 125.81, 125.72, 116.13, 116.07, 113.19, 112.37, 112.36, 77.40, 77.08, 76.76, 56.07, 56.03, 55.72, 46.93, 46.88, 43.74, 43.37, 31.10, 31.04, 21.54, 21.05.

ESI-EM (m/z, %): 344 [M+H]⁺, 339 [M-4H]⁺.

2k. *1-Bencil-6-cloro-4-(m-tolil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina*

A partir del *N*-bencil-4-cloroanilina **1c** (1,2 g, 5,5 mmol), *meta*-metilestireno 1,43 mL (11,03 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,81 mL (11,03 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,5 g, 2,8 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-cloro-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2k** (1,59 g, 4,57 mmol) como mezcla de diastereoisómeros.

Estado: aceite marrón, Rendimiento: 83%, *dr* = no identificado.

Fórmula: C₂₃H₂₂ClN, Peso molecular: 347,89 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2920_(v C-H), 1496_(v C=C), 1350_(v N-C), 727_(v C-Cl).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.26 (10H, s, Arom-H), 7.01 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, 5-H), 6.73 (1H, dd, *J* = 8.8, 4.8 Hz, 8-H), 4.75 (2H, d, *J* = 4.5 Hz, Ph-CH₂), 4.34 (1H, t, *J* = 5.6 Hz, 4-H), 3.62 – 3.47 (2H, m, 2-H), 2.58 (3H, d, *J* = 3.5 Hz, CH₃), 2.53 – 2.44 (1H, m, 3b-H), 2.40 – 2.30 (1H, m, 3a-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

145.39, 144.32, 144.29, 142.43, 138.41, 138.14, 136.10, 129.61, 129.28, 128.82, 128.53, 127.49, 127.33, 127.11, 126.62, 125.99, 125.78, 120.56, 112.30, 55.41, 55.38, 46.86, 43.40, 43.04, 30.57, 30.49, 21.65, 21.16.

ESI-EM (m/z, %): 383 [(M-4H) + K]⁺, 345 [M-2H]⁺, 343 [M-4H]⁺.

2l. *1-Bencil-6-bromo-4-(m-tolil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina*.

A partir del *N*-bencil-4-bromoanilina **1d** (1,00 g, 3,8 mmol), *meta*-metilestireno 0,75 mL (5,7 mol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,43 mL (5,7 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,36 g, 1,9 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-bromo-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2l** (0,38 g, 0,97 mmol) como mezcla de diastereoisómeros.

Estado: aceite marrón, Rendimiento: 45%, *dr* = no identificado.

Fórmula: C₂₃H₂₂BrN, Peso molecular: 392,34 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2921_(v C-H), 1508_(v C=C), 1352_(v N-C), 727_(v C-Br).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.45 – 6.85 (11H, m, Arom-H), 6.46 (1H, dd, *J* = 8.8, 4.9 Hz, 8-H), 4.52 (2H, d, *J* = 3.8 Hz, Ph-CH₂), 4.19 – 4.00 (1H, m, 4-H), 3.41 – 3.20 (2H, m, 2-H), 2.35 (3H, d, *J* = 3.5 Hz, CH₃), 2.30 – 2.18 (1H, m, 3b-H), 2.16 – 2.04 (1H, m, 3a-H).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

145.38, 138.32, 138.14, 132.44, 130.41, 129.33, 129.28, 128.82, 128.52, 128.44, 127.33, 127.14, 126.64, 126.61, 125.77, 112.82, 107.69, 55.31, 46.78, 43.34, 42.98, 30.42, 21.63, 21.15.

ESI-EM (*m/z*, %): 410 [(M-4H) + K]⁺, 390 [M-2H]⁺, 388 [M-4H]⁺.

2m. 1-bencil-6-fluoro-4-(m-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

A partir del *N*-bencil-4-fluoroanilina **1e** (1,20 g, 6,0 mmol), *meta*-metilestireno 1,16 mL (8,9 mol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,53 mL (7,2 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,57 g, 5,9 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-fluoro-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2m** (1,84 g, 5,5 mmol) como mezcla de diastereoisómeros.

Estado: Aceite rojizo, Rendimiento: 93%, *dr* = 60:40.

Fórmula: C₂₃H₂₂FN, Peso molecular: 331,17 g/mol.

IR (ATR) (cm⁻¹): 2920_(v C-H), 1501_(v C=C), 1352_(v N-C), 1202_(v C-F).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.41 – 7.20 (5H, m, Arom-H), 7.17 – 7.03 (3H, m, Arom-H), 6.99 – 6.92 (1H, m, Arom-H), 6.78 – 6.68 (1H, m, Arom-H), 6.58 – 6.47 (2H, m, Arom-H), 4.50 (2H, d, $J = 6.6$ Hz, Ph- CH_2), 4.13 (1H, t, $J = 5.9$ Hz, 4-H), 3.40 – 3.23 (2H, m, 2-H), 2.36 (3H, d, $J = 3.6$ Hz, CH_3), 2.34 – 2.22 (1H, m, 3b-H), 2.21 – 2.08 (1H, m, 3a-H).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

156.09, 145.57, 142.62, 142.31, 138.88, 138.15, 136.09, 129.40, 129.27, 128.78, 128.71, 128.58, 128.44, 127.33, 127.05, 126.79, 126.77, 125.83, 116.53, 116.36, 116.31, 114.07, 113.85, 112.01, 111.94, 77.16, 55.99, 55.96, 47.24, 47.20, 43.75, 43.39, 30.92, 30.85, 21.63, 21.16.

ESI-EM (m/z , %): 354 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 370 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

2n. 4-(3,4-Metilendioxfenil)-1-bencil-3,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

A partir del *N*-bencil-4-metilanilina **1a** (1,00 g, 5,0 mmol), isosafrol 1,1 mL (7,6 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,52 mL (7,6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,50 g, 2,5 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 4-(3,4-metilendioxfenil)-1-bencil-3,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2n** (1,4 g, 3,77 mmol).

Estado: sólido anaranjado, P.F. 115-117 °C, Rendimiento 75%.

Fórmula: $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{NO}_2$, Peso molecular: 371,19 g/mol.

IR (ATR) (cm^{-1}): 2911(ν C-H), 1507(ν C=C), 1350(ν N-C), 1350(ν C-O-C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.40 – 7.22 (5H, m, Ph-H), 6.83 (1H, dd, $J = 8.3, 2.0$ Hz, 8-H), 6.78 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 2'-H), 6.66 – 6.60 (2H, m, Arom-H), 6.54 (1H, d, $J = 1.7$ Hz, 5-H), 6.51 (1H, d, $J = 8.3$ Hz, 5'-H), 5.96 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.51 (2H, s, Ph- CH_2), 3.63 (1H, d, $J = 8.0$ Hz, 4-H), 3.30 (1H, dd, $J = 11.4, 3.7$

Hz, 2b-H), 3.07 (1H, dd, $J = 11.4, 8.1$ Hz, 2a-H), 2.27 – 2.14 (1H, m, 3-H), 2.12 (3H, s, CH₃), 0.95 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

147.80, 146.00, 143.37, 139.87, 139.33, 131.15, 128.69 (2), 128.04, 126.90, 126.80 (2), 125.25, 124.43, 122.53, 111.20, 109.21, 107.98, 100.97, 55.74, 54.69, 51.39, 34.98, 20.41, 18.42.

ESI-EM (m/z , %): 372 [M+H]⁺, 394 [M+Na]⁺.

2o. 1-Bencil-6-bromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir del *N*-bencil-4-metoxianilina **1b** (0,80 g, 4 mmol), metil isoeugenol 1,00 mL (6,0 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 1,10 mL (6 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,80 g, 4,0 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-bencil-6-bromo-4-(3,4-dimetoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2o** (1,40 g, 3,5 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 110-112 °C, Rendimiento: 87%.

Fórmula: C₂₆H₂₉NO₃, Peso molecular: 403,21 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2832_(v C-H), 1511_(v C=C), 1352_(v N-C), 1251_(v C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.39 – 7.26 (5H, m, Ph-H), 6.84 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 5'-H), 6.71 (1H, dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 6'-H), 6.68 (1H, d, $J = 1.9$ Hz, 2'-H), 6.64 (1H, dd, $J = 8.9, 3.0$ Hz, 7-H), 6.56 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H), 6.35 (1H, dd, $J = 2.9, 0.7$ Hz, 5-H), 4.51 (2H, d, $J = 1.3$ Hz, Ph-CH₂), 3.91 (3H, s, OCH₃), 3.86 (3H, s, OCH₃), 3.66 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 3.63 (3H, s, OCH₃), 3.32 (1H, dd, $J = 11.4, 3.7$ Hz, 2b-H), 3.10 (1H, dd, $J = 11.3, 8.6$ Hz, 2a-H), 2.34 – 2.23 (1H, m, 3-H), 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

150.97, 149.00, 147.56, 140.17, 139.40 (2), 137.78, 128.66 (2), 126.88 (2), 126.36, 121.66,

116.61, 112.73, 112.01, 111.85, 110.95, 56.21, 55.99, 55.94, 55.74, 55.27, 51.76, 34.87, 18.32.

ESI-EM (*m/z*, %): 404 [M+H]⁺, 426 [M+Na]⁺, 399 [M-4H]⁺.

5.3 Desbencilación catalítica de los derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

Comp.	R ¹	R ²	R ³
3a	Me	OMe	OH
3b	OMe	OMe	OH
3c	Cl	OMe	OH
3d	Br	OMe	OH
3e	Me	H	OMe
3f	OMe	H	OMe
3g	Cl	H	OMe
3h	Br	H	OMe
3i	Me	-OCH ₂ O-	
3j	OMe	OMe	OMe

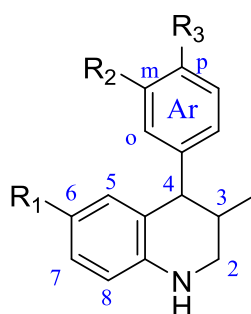


Figura 9. 4-Aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas obtenidas mediante desbencilación catalítica con paladio e hidrógeno.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL se adicionó la las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina 4-sustituida (2,3 mmol) en metanol (20 mL) y se colocó todo el sistema en baño de hielo a 0 °C, a continuación, fue agregado paladio soportado en carbón al 10% (15% w/w) y el sistema fue dejado bajo atmósfera de hidrógeno gaseoso. Una vez confirmado la conversión total mediante cromatografía de capa delgada, se filtró la solución mediante una columna de sílica gel o alúmina para retirar el paladio sobre carbón (Pd/C) y la fase orgánica obtenida fue secada

sobre Na₂SO₄ anhidro, concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (CC) usando como disolventes de elución, éter de petróleo-acetato de etilo (50:1), para finalmente obtener las respectivas 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **3a-i**.

3a. 6-Metil-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

A partir de la 1-bencil-6-metil-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2a** (1,00 g, 2,7 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,1 g, 15% w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-metil-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3a** (0,66 g, 2,33 mmol).

Estado: sólido amarillo, P.F. 140-141 °C, Rendimiento: 87%.

Fórmula: C₁₈H₂₁NO₂, Peso molecular: 283,36 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **3a** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

3b. 6-Metoxi-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

A partir de la 1-bencil-6-metoxi-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2b** (0,5 g, 1,28 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,05 g, 10%w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-metoxi-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3b** (0,30 g, 1,0 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 118-120 °C, Rendimiento: 79%.

Fórmula: C₁₈H₂₁NO₃, Peso molecular: 299,36 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **3b** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

3c. 6-Cloro-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

A partir de la 1-bencil-6-cloro-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2c** (0,5 g, 1,3 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,05 g, 10%w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-cloro-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3c** (0,28 g, 0,9 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 112-114 °C, Rendimiento: 73%.

Fórmula: C₁₇H₁₈ClNO₂, Peso molecular: 303,78 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **3c** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

3d. 6-Bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

A partir de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2d** (1,00 g, 2,3 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,15 g, 15% w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3d** (0,55 g, 1,6 mmol).

Estado: sólido rosado, P.F. 100-103 °C, Rendimiento: 70%.

Fórmula: C₁₇H₁₈BrNO₂, Peso molecular: 348,24 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 3335_(ν N-H), 1512_(ν C=C), 1361_(ν N-C), 1258_(ν C-O-C), 751_(ν C-Br).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

6.98 (1H, dd, J = 7.3, 0.6 Hz, 7-H), 6.86 (1H, d, J = 8.0 Hz, 5'-H), 6.68 – 6.64 (1H, m, Arom-H), 6.61 (1H, d, J = 1.7 Hz, 2'-H), 6.58 – 6.53 (2H, m, Arom-H), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.58 (1H, d, J = 8.9 Hz, 4-H), 3.30 (1H, dd, J = 11.2, 3.5 Hz, 2b-H), 3.05 (1H, dd, J = 11.1, 9.1 Hz, 2a-H), 2.20 – 2.08 (1H, m, 3-H), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

146.67, 144.67, 144.10, 137.52, 130.73, 127.05, 124.54, 122.48, 117.37, 114.06, 114.00, 111.15, 56.02, 51.20, 47.60, 35.04, 18.11.

ESI-EM (m/z , %): 269 $[(\text{M-Br})+\text{H}]^+$, 291 $[(\text{M-Br})+\text{Na}]^+$, 538 $[2(\text{M-Br})+\text{H}]^+$.

3e. 3,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A partir de 1-bencil-3,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2e** (1 g, 2,8 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,1 g, 10%w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 3,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3e** (0,69 g, 2,6 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 77-79 °C, Rendimiento: 92%.

Fórmula: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$, Peso molecular: 331,06 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **3c** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

3f. 6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina

A partir de 1-bencil-6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **2f** (0,8 g, 2,14 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,08 g, 10% w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-metoxi-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3f** (0,55 g, 1,9 mmol).

Estado: sólido amarillo, P.F. 70-72 °C, Rendimiento: 90%.

Fórmula: $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$, Peso molecular: 283,37 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **3c** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.;

Acelas, M., 2016).

3g. 6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir de 1-bencil-6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2g** (1,5 g, 3,97 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,15 g, 10%w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-cloro-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3g** (0,22 g, 0,66 mmol).

Estado: sólido beige, P.F. 108-110 °C, Rendimiento: 86%.

Fórmula: C₁₇H₁₈ClNO, Peso molecular: 287,8 g/mol

Nota: Los datos de caracterización estructural para el compuesto **3c** coincidieron con los reportados anteriormente por el grupo de investigación (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016).

3h. 6-Bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir de 1-bencil-6-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2h** (0,5 g, 1,2 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,075 g, 10%w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 6-bromo-4-(4-metoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3h** (0,22 g, 0,66 mmol).

Estado: sólido blanco, P.F. 106-108 °C, Rendimiento: 56%.

Fórmula: C₁₇H₁₈BrNO, Peso molecular: 331,06 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 3411_(ν N-H), 1507_(ν C=C), 1237_(ν C-O-C), 1033_(ν C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.05 (2H, d, J = 8.7 Hz, o-Ar-H), 7.02-6.96 (1H, m, 7-H), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz, m-Ar-H), 6.65 (1H, d, J = 7.9 Hz, 5-H), 6.57-6.53 (1H, m, 8-H), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.61 (1H, d, J = 8.5 Hz, 4-

H), 3.29 (1H, dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 2b-H), 3.04 (1H, dd, $J = 11.2, 8.7$ Hz, 2a-H), 2.18 – 2.06 (1H, m, 3-H), 0.93 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

158.10, 144.68, 137.89, 130.80, 130.16 (2), 127.04, 124.50, 117.31, 114.06, 113.75 (2), 55.34, 50.52, 47.30, 35.07, 18.13.

ESI-EM (m/z , %): 250 [(M-Br)-3H] $^+$, 275 [(M-Br)+Na] $^+$.

3i. 4-(3,4-Metilendioxfenil)-3,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir de 1-bencil-4-(3,4-metilendioxfenil)-3,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina. **2n** (0,50 g, 1,34 mmol), empleando paladio soportado en carbón activado (0,075 g, 10%w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 4-(3,4-metilendioxfenil)-3,6-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3i** (0,26 g, 0,93 mmol).

Estado: aceite naranja, Rendimiento: 70%.

Fórmula: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_2$, Peso molecular: 281,35 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 3407(ν N-H), 1482(ν C=C), 1227(ν C-O-C), 1035(ν C-O-C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6.80 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 7-H), 6.75 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 6.61 (1H, d, $J = 7.9, 1.5$ Hz, Ar-H), 6.59 (1H, d, $J = 1.6$ Hz, Ar-H), 6.50-6.46 (2H, m, 8-H y 5-H), 5.94 (2H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 4-H), 3.26 (1H, dd, $J = 11.2, 3.5$ Hz, 2b-H), 2.98 (1H, dd, $J = 11.1, 8.7$ Hz, 2a-H), 2.10 (3H, s, 6- CH_3) 2.10 – 2.01 (1H, m, 3-H), 0.92 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 3- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

147.77, 146.00, 142.29, 139.92, 131.16, 127.83, 126.66, 124.25, 122.60, 114.40, 109.25, 107.91, 100.96, 51.12, 47.40, 35.44, 20.62, 18.16.

ESI-EM (m/z , %): 277 [M-4H] $^+$, 280 [M-H] $^+$.

3j. 4-(3,4-Dimetoxifenil)- 3-metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina

A partir de 1-bencil-4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **2o** (0,4 g, 1 mmol), empleando Paladio soportado en carbón activado (0,075 g, 10%w/w). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 4-(3,4-dimetoxifenil)-6-metoxi-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3j** (0,27 g, 0,9 mmol).

Estado: sólido amarillo pálido, P.F. 117-119 °C, Rendimiento: 87%.

Fórmula: C₁₉H₂₃NO₂, Peso molecular: 297,40 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 3384_(ν N-H), 1502_(ν C=C), 1223_(ν C-O-C), 1136_(ν N-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

6.79 (1H, d, J = 8.1 Hz, 5'-H), 6.68 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 6'-H), 6.61 (2H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz, Arom-H), 6.53 (1H, d, J = 8.7 Hz, 8-H), 6.24 (1H, d, J = 2.8 Hz, 5-H), 3.56 (1H, d, J = 9.2 Hz, 4-H), 3.87 (3H, s, OCH₃), 3.81 (3H, s, OCH₃), 3.59 (3H, s, OCH₃), 3.27 (1H, dd, J = 11.1, 3.1 Hz, 2b-H), 3.00 (1H, t, J = 10.2, 2a-H), 2.16 – 2.08 (1H, m, 3-H), 0.91 (3H, d, J = 6.6 Hz, CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

152.42, 149.02, 147.61, 138.11, 137.76, 126.50, 121.79, 116.06, 115.78, 113.35, 111.81, 110.85, 56.00, 55.96, 55.81, 51.48, 48.12, 35.35, 18.08.

ESI-EM (m/z, %): 336 [M+K]⁺.

5.4 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas

Comp.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵
4a	Me	OMe	OH	H	OMe
4b	OMe	OMe	OH	H	OMe
4c	Cl	OMe	OH	H	OMe
4d	Br	OMe	OH	H	OMe
4e	Me	OMe	OH	-OCH ₂ O-	
4f	Me	H	OMe	-OCH ₂ O-	
4g	OMe	OMe	OMe	OMe	OH
4h	OMe	OMe	OMe	H	OMe

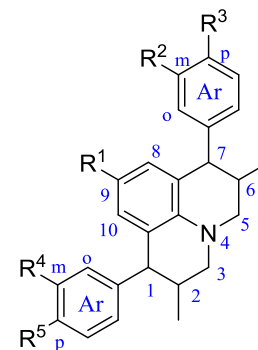


Figura 10. La síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-sustituidas asimétricas **4a-h** mediante la reacción de Povarov Catiónica.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL se adicionó una solución de la respectiva 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 4-sustituida (1,5 mmol) y se disolvió en acetonitrilo (7 mL), el sistema se colocó en baño de hielo a 0 °C, y se procedió a añadir bajo agitación vigorosa el ácido trifluoroacético o ácido *p*-toluenosulfónico (1.5 mmol, 0,17 g, 0,11 mL). Pasados 20 minutos fueron agregados a la masa de reacción el formaldehído (40% en metanol, 3 mmol, 0,2 mL) y el respectivo propenilbenceno (3 mmol), ambos disueltos en acetonitrilo (8 mL). La reacción se mantuvo en agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (CC) usando como disolventes de elución, éter de petróleo-acetato de etilo (30:1), (20:1), (14:1) para obtener finalmente las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-sustituidas **4a-h**.

4a. 1-(3-Metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina

A partir de la 6-metil-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3a** (0,4 g, 1,5 mmol), *trans*-anetol 0,44 mL (3 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 1,1 mL (3 mmol) y ácido trifluoroacético 0,11 mL (1,5 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina **4a** (0,39 g, 0,88 mmol).

Estado: sólido amarillo, P.F. 139-141 °C, Rendimiento: 60%.

Fórmula: C₂₉H₃₃NO₃, Peso molecular: 443,59 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2948_(v C-H), 1513_(v C=C), 1233_(v C-O-C), 1031_(v Ar-O-R).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz, 7-(2'-H y 6'-H)), 6.90 – 6.84 (3H, m, 1-(5'-H), 7-(3'-H) y 7-(5'-H)), 6.70 (1H, dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1-(6'-H)), 6.66 (1H, d, J = 1.9 Hz, 1-(2'-H)), 6.33 (2H, d, J = 8.7 Hz, 8-H y 10-H), 3.86 (3H, s, 1-(3'-OCH₃)), 3.82 (3H, s, 7-(4'-OCH₃)), 3.59 (2H, dd, J = 12.6, 9.3 Hz, 1-H y 7-H), 3.15 (2H, dt, J = 11.1, 3.7 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.83 (2H, dd, J = 11.0, 9.5 Hz, 3a-H y 5a-H), 2.32 – 2.20 (2H, m, 2-H y 6-H), 1.94 (3H, s, 9-CH₃), 0.94 (3H, d, J = 1.9 Hz, 6-CH₃), 0.93 (3H, d, J = 1.9 Hz, 2-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

158.06, 146.60, 144.06, 140.96, 138.40, 138.12, 130.21 (2), 129.26, 129.19, 125.83, 125.25, 125.19, 122.44, 114.09, 113.74 (2), 111.47, 56.66, 56.58, 56.07, 55.34, 52.21, 51.59, 35.50, 35.43, 20.52, 18.33, 18.28.

ESI-EM (m/z, %): 442 [M-H]⁺, 918 [2(M-4H)+K]⁺.

4b. 1-(3-Metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina

A partir de la 6-metoxi-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3b** (0,30 g, 1,0 mmol), *trans*-anetol 0,38 mL (2,5 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol

0,17 mL (2,5 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,19 g, 1,0 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina **4b** (0,32 g, 0,7 mmol).

Estado: sólido rojo, P.F. >200 °C, Rendimiento: 70%

Fórmula: C₂₉H₃₃NO₄, Peso molecular: 459,59 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2952_(v C-H), 1509_(v C=C), 1241_(v C-O-C), 1033_(v Ar-O-R).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

No se reportaron datos debido a la persistente impureza del compuesto y la baja calidad del espectro.

ESI-EM (m/z, %): 456 [M-3H]⁺.

4c. 9-Cloro-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de la 6-cloro-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **3c** (0,28 g, 0,92 mmol), *trans*-anetol 0,35 mL (2,3 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,16 mL (2,3 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico (0,18 g, 0,9 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-cloro-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4c** (1,80 g, 3,44 mmol).

Estado: sólido naranja, Rendimiento: 42%.

Fórmula: C₂₈H₃₀ClNO₃, Peso molecular: 464 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2956_(v C-H), 1509_(v C=C), 1245_(v C-O-C), 1033_(v Ar-O-R).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

No se reportaron datos debido a la persistente impureza del compuesto y la baja calidad del espectro.

ESI-EM (m/z, %): 460 [M-4H]⁺.

4d. 9-Bromo-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3d** (0,3 g 0.86 mmol), *trans*-anetol 0,258 mL (1,7 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,11 mL (1,7 mmol) y ácido trifluoroacético 0.06 ml (5,8 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-bromo-1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4d** (0,01 g, 0,19 mmol).

Estado: Aceite amarillo, Rendimiento: 22%.

Fórmula: C₂₈H₃₀BrNO₃, Peso molecular: 508,46 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2956_(v C-H), 1509_(v C=C), 1241_(v C-O-C), 1031_(v Ar-O-R).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

No se reportaron datos debido a la persistente impureza del compuesto y la baja calidad del espectro.

ESI-EM (m/z, %): 506 [M-2H]⁺.

4e. 1-(3-Metoxi-4-hidroxifenil)-7-(3,4-metilendioxfenil)- 2,6,9-trimetiljulolidina

A partir de la 3,6-dimetil-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3a** 0,44 g (1,55 mmol), *iso*-safrol 0,46 mL (3,1 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,211 mL (3,1 mmol) y ácido trifluoroacético 0,12 mL (1,55 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(3,4-metilendioxfenil)- 2,6,9-trimetiljulolidina **4e** (0,392 g, 0,82 mmol).

Estado: sólido rojizo, P.F. 145-148 °C, Rendimiento: 53%.

Fórmula: C₂₉H₃₁NO₄, Peso molecular: 457,57 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2958_(v C-H), 1505_(v C=C), 1237_(v C-O-H), 1033_(v C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

No se reportaron datos debido a la persistente impureza del compuesto y la baja calidad del espectro.

ESI-EM (m/z , %): 454 $[M-4H]^+$.

4f. 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina

A partir de 3,6-dimetil-4-(4-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3e** (0,7 g, 2,6 mmol), isosafrol 0,76 mL (5,2 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,36 mL (5,2 mmol) y ácido Trifluoroacético 0,2 mL (2,6 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-(3,4-metilendioxfenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina **4f** (0,363 g, 0,82 mmol).

Estado: sólido cristalino blanco, P.F. 99-102 °C, Rendimiento: 32%.

Fórmula: $C_{29}H_{31}NO_3$, Peso molecular: 441,57 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2947_(v C-H), 1505_(v C=C), 1239_(v C-O-H), 1033_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.10 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 1-(2'-H) y 1-(6'-H)), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 1-(3'-H) y 1-(5'-H)), 6.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz, 7-(5'-H)), 6.68 (1H, dd, $J = 7.9, 1.6$ Hz, 7-(6'-H)), 6.66 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, 7-(2'-H)), 6.32 (1H, s, $J = 8.1$ Hz, 8-H), 6.30 (1H, s, 10-H), 5.95 (2H, dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, $-OCH_2O-$), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.57 (2H, dd, $J = 9.5, 6.2$ Hz, 1-H y 7-H), 3.13 (2H, dd, $J = 11.1, 3.3$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.86 – 2.78 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.24 (2H, tdt, $J = 9.9, 6.8, 3.4$ Hz, 2-H y 6-H), 1.94 (3H, s, 9- CH_3), 0.92 (6H, t, $J = 6.2$ Hz, 2- CH_3 y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

158.04, 147.77, 145.99, 141.17, 140.15, 138.29, 130.26 (2), 129.28, 129.14, 125.81, 125.58, 125.14, 122.70, 113.73 (2), 109.31, 107.85, 100.93, 56.78, 56.73, 55.33, 52.23, 51.66, 35.65, 35.63, 20.52, 18.21 (2).

ESI-EM (m/z , %): 438 $[M-3H]^+$.

4g. 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 6-metoxi-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3i** (0,27 g, 0,86 mmol), isoeugenol 0,26 mL (1,72 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,12 mL (1,72 mmol) y ácido Trifluoroacético 0,07 mL (0,86 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina **4g** (0,24 g, 0,49 mmol).

Estado: sólido naranja, P.F. 88-91, Rendimiento: 57%.

Fórmula: $C_{30}H_{35}NO_5$, Peso molecular: 489,25 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2929_(v C-H), 1511_(v C=C), 1257_(v C-O-H), 1027_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

6.86 – 6.77 (4H, m, Arom-H), 6.19 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.87 (3H, s, OCH_3), 3.82 (6H, s, OCH_3), 3.82 (3H, s, OCH_3), 3.64 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, 1-H y 7-H), 3.11 (2H, dd, $J = 11.2, 3.8$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.85 (2H, dd, $J = 11.2, 7.1$ Hz, 3a-H y 5a-H), 2.22 – 2.12 (2H, m, 2 y 6-H), 1.02 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 2- CH_3), 1.01 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

150.50, 148.91, 146.55, 144.02, 138.84, 138.19, 136.86, 124.57, 124.40, 122.56, 122.20, 121.49, 114.70, 114.62, 114.07, 111.94, 111.24, 110.91, 57.37, 56.05, 56.01, 55.98, 55.65, 54.63, 54.55, 51.43, 51.32, 34.72, 34.64, 18.81, 18.24.

ESI-EM (m/z , %): 486 $[M-3H]^+$, 487 $[M-2H]^+$.

4h. 1-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-7-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina.

A partir de 6-metoxi-4-(3,4-dimetoxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina **3i** (0,27 g, 0,86 mmol), *trans*-anetol 0,26 mL (1,72 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,12 mL (1,72 mmol) y ácido Trifluoroacético 0,07 mL (0,86 mmol). Luego de cromatografía en columna

fue obtenida la 1-(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-7-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4h** (0,16 g, 0,34 mmol).

Estado: sólido amarillo, P.F. 135-137, Rendimiento: 40%.

Fórmula: $C_{30}H_{35}NO_4$, Peso molecular: 473,26 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2902_(v C-H), 1502_(v C=C), 1235_(v C-O-C), 1027_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.02 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 7-(2'-H) y 7-(6'-H)), 6.83 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 7-(3'-H) y 7-(5'-H)), 6.80 (1H, d, $J = 7.9$ Hz, 1-(Ar-H)), 6.68 – 6.61 (2H, m, 1-(Ar-H)), 6.18 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.87 (3H, s, OCH_3), 3.83 (3H, s, OCH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.65 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, 1-H y 7-H), 3.47 (3H, s, OCH_3), 3.14 – 3.06 (2H, m, 3b-H y 5b-H), 2.91 – 2.78 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.18 (2H, dqd, $J = 13.9, 7.0, 3.8$ Hz, 2-H y 6-H), 1.02 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 6- CH_3), 1.01 (3H, d, $J = 6.7$ Hz, 2- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

157.98, 150.51, 148.88, 147.43, 138.82, 138.61, 136.96, 130.00 (3), 124.59, 121.52, 114.73, 114.54, 113.69 (2), 111.92, 110.87, 55.99, 55.95, 55.59, 55.33, 54.69, 54.31, 51.43, 50.79, 34.82, 34.68, 18.80, 18.76.

ESI-EM (m/z , %): 470 $[M-3H]^+$, 474 $[M+H]^+$.

5.5 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas vía un proceso “one-pot”

Comp.	R ₁	R ₂	R ₃
4i	Me	OMe	OH
4j	OMe	OMe	OH
4k	Cl	OMe	OH
4l	Br	OMe	OH
4m	Me	H	OMe
4n	OMe	H	OMe
4o	Cl	H	OMe
4p	Br	H	OMe
4q	Br	-OCH ₂ O-	
4r	Me	-OCH ₂ O-	
4s	Me	OMe	OMe
4t	OMe	OMe	OMe
4u	Cl	OMe	OMe
4v	Br	OMe	OMe

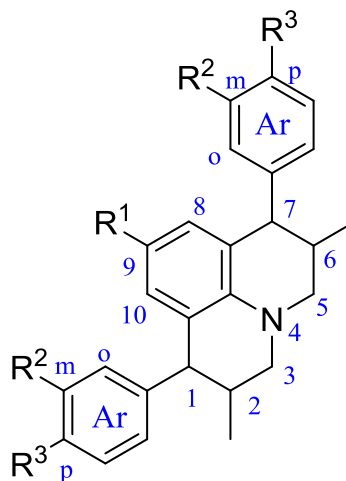


Figura 11. La síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-sutituidas simétricas 4i-v mediante la reacción de Povarov catiónica en cascada.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL se adicionó una solución de la respectiva anilina 4-sustituida (4 mmol) y se disolvió en acetonitrilo (5 mL), el sistema se colocó en baño de hielo a 0 °C, y se procedió a añadir bajo agitación vigorosa el ácido trifluoroacético (4 mmol, 0,46 g, 0,31 mL). Pasados 20 minutos fueron agregados a la masa de reacción el formaldehído (40% en metanol, 12,2 mmol, 0,83 mL) y el respectivo propenilbenceno (12 mmol), ambos disueltos en acetonitrilo (10 mL). La reacción se mantuvo en agitación vigorosa y a temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (CC) usando como disolventes de

elución, éter de petróleo-acetato de etilo (30:1), (20:1), (14:1), (7:1), (3:1) para obtener finalmente las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-sustituidas **4i-r**.

4i. 1,7-Bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina

A partir de 4-metilanilina (0,5 g, 4,6 mmol), isoeugenol 2,128 mL (14 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,95 mL (14 mmol) y ácido Trifluoroacético 0,357 mL (4,6 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina **4i** (1,66 g, 3,6 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido beige, P.F. 175-178 °C, Rendimiento: 80%, *dr* = 68:32.

Fórmula: C₂₉H₃₃NO₄, Peso molecular: 459,24 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 3409_(ν O-H), 1507_(ν C=C), 1231_(ν C-O-C), 1033_(ν C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

6.85 (2H, dd, *J* = 8.3, 1.8 Hz, 1-(4'-H) y 7-(4'-H)), 6.67 (1H, d, *J* = 1.9 Hz, 1-(2'-H)), 6.63 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 7-(2'-H)), 6.60 (2H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 1-(5'-H) y 7-(5'-H)), 6.40 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.83 (6H, s, OCH₃), 3.62 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, 1-H y 7-H), 3.15 (2H, dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.88 (2H, dd, *J* = 11.3, 7.0 Hz, 3a-H y 5a-H), 2.16 (2H, ddd, *J* = 13.5, 6.8, 3.9 Hz, 2-H y 6-H), 1.99 (3H, s, 9-CH₃), 1.01 (6H, d, *J* = 6.7 Hz, 2-CH₃ y 6-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

146.56 (2), 143.97 (2), 139.84, 138.58 (2), 129.39 (2), 124.53, 122.95 (2), 122.17 (2), 114.08 (2), 111.30 (2), 56.07 (2), 54.32 (2), 51.09 (2), 34.47 (2), 20.49, 18.85 (2).

ESI-EM (*m/z*, %): 456 [M-3H]⁺, 460 [M+H]⁺, 482 [M+Na]⁺.

4j. 1,7-Bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 4-metoxianilina (0,5 g, 4,06 mmol), isoeugenol 1,85 mL (12,18 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,83 mL (12,18 mmol) y ácido Trifluoroacético 0,31 mL (4,6 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina **4i** (1,77 g, 3,7 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del Diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido gris, P.F. 136-138 °C, Rendimiento: 92%, $dr = 93:7$.

Fórmula: $C_{29}H_{33}NO_5$, Peso molecular: 475,58 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 3417_(v O-H), 1502_(v C=C), 1229_(v C-O-C), 1031_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

6.84 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, 1-(3'-H) y 7-(3'-H)), 6.61 (2H, s, Arom-H), 6.59 (2H, d, $J = 1.9$ Hz, 1-(5'-H) y 7-(5'-H)), 6.20 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.82 (6H, s, OCH_3), 3.63 (2H, d, $J = 7.1$ Hz, 1-H y 7-H), 3.49 (3H, s, 9- OCH_3), 3.11 (2H, dd, $J = 11.2, 3.8$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.85 (2H, dd, $J = 11.1, 7.2$ Hz, 3a-H y 5a-H), 2.17 (2H, ddd, $J = 13.9, 7.0, 3.9$ Hz, 2-H y 6-H), 1.02 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, 2-CH y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

150.48, 146.55 (2), 144.01 (2), 138.21 (2), 136.87, 124.51 (2), 122.17 (2), 114.66 (2), 114.08 (2), 111.25 (2), 56.03 (2), 55.64, 54.55 (2), 51.38 (2), 34.70 (2), 18.81 (2).

ESI-EM (m/z , %): 476 $[M+H]^+$, 472 $[M-3H]^+$.

4k. 9-Cloro-1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 4-cloroanilina (0,50 g, 3,9 mmol), isoeugenol 1,8 mL (11,8 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,8 mL (11,8 mmol) y ácido trifluoroacético 0,3 mL (3,9 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-cloro-1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6-

dimetiljulolidina **4k** (1,412 g, 2,9 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido amarillo pálido, P.F. 169-171 °C, Rendimiento: 75%, *dr* = 65:35.

Fórmula: C₂₈H₃₀ClNO₄, Peso molecular: 480 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 3415_(ν O-H), 1505_(ν C=C), 1229_(ν C-O-C), 1031_(ν C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

6.85 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, Ar-H), 6.66 – 6.62 (1H, m, Ar-H), 6.58 (3H, s, Ar-H), 6.54 (2H, s, 8-H y 10-H), 6.47 (1H, s, Ar-H), 5.59 (2H, s, OH), 3.83 (6H, s, OCH₃), 3.59 (2H, d, *J* = 7.0 Hz, 1-H y 7-H), 3.15 (2H, d, *J* = 3.9 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.90 (2H, dd, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 3a-H y 5a-H), 2.15 (2H, ddd, *J* = 13.6, 6.9, 4.0 Hz, 2-H y 6-H), 0.99 (6H, d, *J* = 6.7 Hz, 2-CH₃ y 6-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

146.67 (2), 144.23 (2), 140.50, 137.44 (2), 128.35 (2), 124.46 (2), 122.03 (2), 119.96, 114.28 (2), 111.13 (2), 77.16, 56.06 (2), 54.09 (2), 50.88 (2), 33.91 (2), 18.66 (2).

ESI-EM (*m/z*, %): 476 [M-4H]⁺, 503 [M+Na]⁺.

4l. 9-Bromo-1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 4-bromoanilina (0,50 g, 2,9 mmol), isoeugenol 1,33 mL (8,72 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,59 mL (8,72 mmol) y ácido trifluoroacético 0,22 mL (2,9 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-bromo-1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4l** (1,3 g, 2,48 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido naranja, P.F. 170-172 °C, Rendimiento: 86%.

Fórmula: C₂₈H₃₀BrNO₄, Peso molecular: 524,46 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 3408_(ν O-H), 1507_(ν C=C), 1231_(ν C-O-C), 1031_(ν C-O-C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 6.68 (2H, s, 8-H y 10-H), 6.60 – 6.53 (4H, m, Ar-H), 5.57 (2H, s, OH), 3.83 (6H, s, OCH_3), 3.60 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, 1-H y 7-H), 3.17 (2H, dd, $J = 11.6, 3.9$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.90 (2H, dd, $J = 11.6, 6.9$ Hz, 3a-H y 5a-H), 2.14 (2H, ddd, $J = 13.6, 6.8, 4.0$ Hz, 2-H y 6-H), 0.99 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, 2- CH_3 y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

146.66 (2), 144.22 (2), 140.90, 137.44 (2), 131.19 (2), 124.85 (2), 122.00 (2), 114.28 (2), 111.11 (2), 107.16, 56.08 (2), 53.98 (2), 50.79 (2), 33.86 (2), 18.68 (2).

ESI-EM (m/z , %): 522 $[\text{M}-2\text{H}]^+$, 727 $[(\text{M}-\text{Br})-\text{H}_2\text{ONa}]^+$.

4m. 1,7-Bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina

A partir de 4-metilanilina (0,30 g, 2,8 mmol), *trans*-anetol 1,26 mL (8,4 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,57 mL (8,4 mmol) y ácido trifluoroacético 0,21 mL (2,8 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina **4m** (0,425 g, 1 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido cristalino amarillo pálido, P.F. 109-111 °C, Rendimiento: 36%, $dr = 80:20$.

Fórmula: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_2$, Peso molecular: 427,59 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2917_(v C-H), 1508_(v C=C), 1235_(v C-O-C), 1033_(v C-O-C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.10 (4H, d, $J = 8.7$ Hz, o-Ar-H), 6.87 (4H, d, $J = 8.6$ Hz, m-Ar-H), 6.30 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.82 (6H, s, OCH_3), 3.59 (2H, d, $J = 9.5$ Hz, 1-H y 7-H), 3.13 (2H, dd, $J = 11.0, 3.6$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.86-2.79 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.31-2.19 (2H, m, 2-H y 6-H), 1.92 (3H, s, 9- CH_3), 0.92 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, 2- CH_3 y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

158.03 (2), 138.35 (2), 130.27 (2), 130.19, 130.03 (2), 129.18 (2), 125.75, 125.46 (2), 113.72 (2), 113.65 (2), 56.74 (2), 55.33 (2), 51.65 (2), 35.63 (2), 20.51, 18.24 (2).

ESI-EM (m/z , %): 424 $[\text{M}-4\text{H}]^+$.

4n. 9-Metoxi-1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 4-metoxianilina (0,30 g, 2,44 mmol), *trans*-anetol 1,096 mL (7,3 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,49 mL (7,3 mmol) y ácido trifluoroacético 0,19 mL (2,44 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-metoxi-1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4n** (0,47 g, 1,0 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del Diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido amarillo, P.F. 113-115 °C, Rendimiento: 44%, *dr* = 81:19.

Fórmula: $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{NO}_3$, Peso molecular: 443,59 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2941(ν C-H), 1504(ν C=C), 1233(ν C-O-C), 1035(ν C-O-C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

7.10 (4H, d, J = 8.7 Hz, o-Ar-H), 6.85 (4H, d, J = 8.7 Hz, m-Ar-H), 6.07 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.81 (6H, s, OCH_3), 3.58 (2H, d, J = 10.0 Hz, 1-H y 7-H), 3.40 (3H, s, 9- OCH_3), 3.11 (2H, dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.80 (2H, t, J = 10.5 Hz, 3a-H y 5a-H), 2.31- 2.22 (2H, m, 2-H y 6-H), 0.91 (6H, d, J = 6.6 Hz, 2- CH_3 y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

158.12 (2), 151.18, 138.07, 137.85 (2), 130.30 (2), 130.20 (2), 127.22 (2), 116.68 (2) 114.33 (2), 113.78 (2), 57.32, 55.45 (2), 55.34 (2), 52.13 (2), 35.83 (2), 18.16 (2).

ESI-EM (m/z , %): 444 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 440 $[\text{M}-3\text{H}]^+$.

4o. 9-Cloro-1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 4-cloroanilina (0,30 g, 2,4 mmol), *trans*-anetol 1,06 mL (7 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,5 mL (7 mmol) y ácido trifluoroacético 0,18 mL (2,4 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-cloro-1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4o** (0,85 g, 3,6 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido rojizo, P.F. 118-121 °C, Rendimiento: 80%, *dr* = 85:15.

Fórmula: C₂₈H₃₀ClNO₂, Peso molecular: 448 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2935_(v C-H), 1509_(v C=C), 1243_(v C-O-C), 1031_(v C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

7.06 (4H, d, *J* = 8.6 Hz, o-Ar-H), 6.86 (4H, d, *J* = 8.6 Hz, m-Ar-H), 6.41 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.81 (6H, s, OCH₃), 3.54 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, 1-H y 7-H), 3.14 (2H, dd, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.87 (2H, dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 3a-H y 5a-H), 2.26 – 2.19 (2H, m, 2-H y 6-H), 0.90 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, 2-CH₃ y 6-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

158.25 (2), 141.68, 137.20 (2), 130.14 (2), 129.92 (2), 128.14 (2), 126.71 (2), 120.98 (2), 114.95, 113.93 (2), 77.16, 56.17 (2), 55.37 (2), 51.37 (2), 34.85 (2), 18.13 (2).

ESI-EM (*m/z*, %): 460 [M+Na]⁺, 444 [M-4H]⁺.

4p. 9-Bromo-1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 4-Bromoanilina (0,5 g, 2,9 mmol), *trans*-anetol 1,3 mL (8,7 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,6 mL (8,7 mmol) y ácido sulfúrico al 5% 0,57 ml (0,29 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-bromo-1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4p** (0,84 g, 1,9 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del Diastereoisómero mayoritario.

Estado: aceite rojo, Rendimiento: 36%, $dr = 92:8$.

Fórmula: $C_{28}H_{30}BrNO_2$, Peso molecular: 492,46 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2956_(v C-H), 1492_(v C=C), 1239_(v C-O-C), 1031_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.05 (1H, dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, Ar-H), 7.01 (3H, d, $J = 8.6$ Hz, Ar-H), 6.85 (4H, d, $J = 8.7$ Hz, m-Ar-H), 6.74 (1H, d, $J = 1.5$ Hz, Ar-H), 6.41 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, Ar-H), 3.81 (6H, s, OCH_3), 3.55 (2H, d, $J = 8.2$ Hz, 1-H y 7-H), 3.27 (2H, dd, $J = 11.4, 3.6$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.99 (2H, dd, $J = 11.4, 8.3$ Hz, 3a-H y 5a-H), 2.08 (2H, ddd, $J = 14.8, 8.1, 3.7$ Hz, 2-H y 6-H), 0.91 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, 2- CH_3 y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

158.30 (2), 143.68, 137.04 (2), 133.14 (2), 130.03 (2), 129.84 (2), 126.26 (2), 115.50 (2), 113.96 (2), 108.65, 55.36 (2), 50.24 (2), 46.80 (2), 34.53 (2), 18.06 (2).

ESI-EM (m/z , %): 490 $[M-2H]^+$, 530 $[M+K]^+$.

4q. 1,7-Bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina.

A partir de 4-metilanilina (0,5 g, 4,7 mmol), isosafrol 2,0 mL (14,0 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,95 mL (14 mmol) y ácido trifluoroacético 0,36 mL (4,7 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina **4q** (1,06 g, 2,33 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido amarillo, P.F. 136-139 °C, Rendimiento: 50%, $dr = 68:32$.

Fórmula: $C_{29}H_{29}NO_4$, Peso molecular: 455,55 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2894_(v C-H), 1484_(v C=C), 1237_(v C-O-C), 1035_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

6.76 (2H, d, $J = 7.8$ Hz, Ar-H), 6.68 – 6.63 (4H, m, Ar-H), 6.32 (2H, s, 8-H y 10-H), 5.95 (4H, dd, $J = 2.7, 1.4$ Hz, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.55 (2H, d, $J = 9.7$ Hz, 1-H y 7-H), 3.11 (2H, dd, $J = 11.1, 3.5$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.86 – 2.76 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.23 (2H, ddq, $J = 16.4, 9.8, 3.2$ Hz, 2-H y 6-H), 1.95 (3H, s, CH_3), 0.92 (6H, d, $J = 6.6$ Hz, 2- CH_3 y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

147.77 (2), 145.99 (2), 141.14, 140.04 (2), 129.21 (2), 125.89, 125.31 (2), 122.70 (2), 109.30 (2), 107.86 (2), 100.93 (2), 56.80 (2), 52.25 (2), 35.62 (2), 20.52, 18.16 (2).

ESI-EM (m/z , %): 452 $[\text{M}-3]^+$, 456 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

4r. 1,7-Bis(3,4-metilendioxfenil)-9-bromo-2,6-dimetiljulolidina.

A partir de 4-bromoanilina (0,7 g, 4 mmol), isosafrol 1,8 mL (12,2 mmol); empleando formaldehído al 40% en metanol 0,9 mL (12,2 mmol) y ácido trifluoroacético 0,31 mL (4 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-9-bromo-2,6-dimetiljulolidina **4r** (1,25 g, 2,4 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido amarillo, P.F. 138-140 °C, Rendimiento: 60%, $dr = 57:43$.

Fórmula: $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{BrNO}_4$, Peso molecular: 520,42 g/mol

UV-Vis (nm): 234, 280, 326, Concentración: 3.07×10^{-4} M en etanol.

IR (ATR) (cm^{-1}): 2902_(v C-H), 1484_(v C=C), 1237_(v C-O-C), 1035_(v C-O-C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, Ar-H), 6.65 (2H, s, 8-H y 10-H), 6.61 (1H, d, $J = 1.4$ Hz, Ar-H), 6.58 (1H, s, Ar-H), 6.55 (2H, d, $J = 1.7$ Hz, Ar-H), 5.95 (4H, s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 3.59 (2H, d, $J = 7.0$ Hz, 1-H y 7-H), 3.12 (2H, d, $J = 3.8$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.93 – 2.87 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.11 (2H, ddd, $J = 13.7, 6.9, 3.8$ Hz, 2-H y 6-H), 0.98 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, 2- CH_3 y 6- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

147.84 (2), 146.13 (2), 141.03, 139.53 (2), 131.22 (2), 124.95 (2), 122.32 (2), 109.03 (2), 108.10 (2), 107.34, 101.04 (2), 53.92 (2), 50.80 (2), 33.96 (2), 18.55 (2).

ESI-EM (m/z , %): 543 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 521 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 518 $[\text{M}-2\text{H}]^+$.

Metodología general para los compuestos 4s-v.

En un balón de fondo redondo de 50 mL fueron adicionadas las respectivas 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6-dimetil julolidinas (1,0 mmol) y el yoduro de metilo (2,7 mmol, 0,73g, 0,22 mL) en dimetilformamida (5 mL). A continuación, fue agregado el carbonato de potasio (7.6 mmol, 1,0 g) y se dejó en agitación vigorosa y temperatura ambiente durante toda la noche. La fase orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 anhidro, concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en columna (CC) usando como disolventes de elución, éter de petróleo-acetato de etilo (30:1), (20:1), (14:1). 1,7-bis(3,4-dimetoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina 4s-v.

4s. 1,7-Bis(3,4-dimetoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina.

A la 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina 4i (0,5 g, 1 mmol), yoduro de metilo (0,73 g, 2,7 mmol); empleando carbonato de potasio (1,0 g, 7,6 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(3,4-dimetoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina 4s (0,144 g, 0,3 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: aceite rojo, Rendimiento: 27%, dr = 64:36.

Fórmula: $\text{C}_{31}\text{H}_{37}\text{NO}_4$, Peso molecular: 487,64 g/mol

IR (ATR) (cm^{-1}): 2927_(v C-H), 1511_(v C=C), 1258_(v C-O-C), 1027_(v C-O-C).

^1H RMN (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm):

6.69 – 6.56 (6H, m, Arom-H), 6.39 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.87 (3H, s, OCH₃), 3.85 (3H, s, OCH₃), 3.83 (6H, s, OCH₃), 3.61 (2H, d, J = 7.3 Hz, 1-H y 7-H), 3.14 (2H, ddd, J = 11.2, 3.7, 1.8 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.91 – 2.83 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.17 – 2.11 (2H, m, 2-H y 6-H), 1.97 (3H, s, 9-CH₃), 1.00 (6H, dd, J = 6.7, 3.0 Hz, 2-CH₃ y 6-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

148.85 (2), 146.53 (2), 143.93 (2), 139.82, 129.37 (2), 124.51, 122.16 (2), 121.44 (2), 114.03 (2), 111.22 (2), 56.05 (2), 55.94 (2), 54.29 (2), 51.07 (2), 34.44 (2), 20.50, 18.85 (2).

ESI-EM (m/z, %): 484 [M-3H]⁺, 470 [M-H₂O]⁺, 456 [M-OCH₃]⁺.

4t. 1,7-Bis(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina.

A partir de la 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina **4i** (0,20 g, 0,42 mmol), yoduro de metilo (0,28 g, 1,05 mmol); empleando carbonato de potasio (0,40 g, 2,9 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(3,4-dimetoxifenil)-9-metoxi-2,6-dimetiljulolidina **4t** (0,095 g, 0,19 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido amarillo pálido, P.F. 140-142 °C, Rendimiento: 45%, *dr* = 95:5.

Fórmula: C₃₁H₃₇NO₅, Peso molecular: 503,64 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2931_(v C-H), 1515_(v C=C), 1231_(v C-O-C), 1026_(v C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

6.79 (2H, d, J = 8.0 Hz, 1-(5'-H) y 7-(5'-H)), 6.68 – 6.59 (4H, m, Arom-H), 6.18 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.86 (6H, s, OCH₃), 3.82 (6H, s, OCH₃), 3.64 (2H, d, J = 7.0 Hz, 1-H y 7-H), 3.47 (3H, s, 9-OCH₃), 3.11 (2H, dd, J = 11.2, 3.7 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.85 (2H, dd, J = 11.2, 7.2 Hz, 3a-H y 5a-H), 2.18 (2H, ddd, J = 13.9, 7.0, 4.0 Hz, 2-H y 6-H), 1.01 (6H, d, J = 6.7 Hz, 2-CH₃ y 6-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

150.50, 148.92 (2), 147.47 (2), 138.80 (2), 136.84, 124.44 (2), 121.49 (2), 114.66 (2), 111.97 (2), 110.94 (2), 56.00 (2), 55.96, 55.63 (2), 54.59 (2), 51.34 (2), 34.63 (2), 18.80 (2).

ESI-EM (m/z, %): 504 [M+H]⁺, 500 [M-3H]⁺, 526 [M+Na]⁺.

4u. 9-cloro-1,7-bis(3,4-dimetoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina.

A partir de la 9-cloro-1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4k** (0,25 g, 0,52 mmol), yoduro de metilo (0,34 g, 1,3 mmol); empleando carbonato de potasio (0,50 g, 3,6 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-cloro-1,7-bis(3,4-dimetoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4u** (0,198 g, 0,39 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido amarillo, P.F. 185-187 °C, Rendimiento: 75%, *dr* = 88:12.

Fórmula: C₃₀H₃₄ClNO₄, Peso molecular: 508,05 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2954_(v C-H), 1513_(v C=C), 1254_(v C-O-C), 1025_(v C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

6.81 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 1-(5'-H) y 7-(5'-H)), 6.70 – 6.64 (4H, m, Arom-H), 6.44 (2H, s, 8-H y 10-H), 3.88 (6H, s, OCH₃), 3.85 (6H, s, OCH₃), 3.54 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, 1-H y 7-H), 3.16 (2H, dd, *J* = 11.3, 3.5 Hz, 3b-H y 5b-H), 2.88 (2H, dd, *J* = 11.2, 9.3 Hz, 3a-H y 5a-H), 2.31 – 2.21 (2H, m, 2-H y 6-H), 0.91 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, 2-CH₃ y 6-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

149.04 (2), 147.72 (2), 137.49 (2), 128.17 (2), 126.38 (2), 121.56 (2), 112.00 (2), 111.08 (2), 77.16, 56.13 (2), 56.04 (2), 55.98 (2), 51.81 (2), 34.54 (2), 18.19 (2).

ESI-EM (m/z, %): 504 [M-4H]⁺, 528 [(M-3H)+Na]⁺.

4v. 9-bromo-1,7-bis(3,4-dimetoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina.

A partir de la 9-bromo-1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4l** (0,25 g, 0,47 mmol), yoduro de metilo (0,32 g, 1,19 mmol); empleando carbonato de potasio (0,46 g, 3,34 mmol). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 9-bromo-1,7-bis(3,4-dimetoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **4v** (0,183 g, 0,3 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: sólido amarillo pálido, P.F. 174-176 °C, Rendimiento: 70%, *dr* = 61:39.

Fórmula: C₃₀H₃₄BrNO₄, Peso molecular: 552,51 g/mol

IR (ATR) (cm⁻¹): 2952_(v C-H), 1513_(v C=C), 1233_(v C-O-C), 1025_(v C-O-C).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

6.80 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 1-(5'-H), 7-(5'-H)), 6.66 (2H, s, 8-H y 10-H), 6.62 – 6.57 (4H, m, Arom-H), 3.87 (6H, s, OCH₃), 3.83 (6H, s, OCH₃), 3.61 (2H, d, *J* = 6.8 Hz, 1-H y 7-H), 3.19 – 3.13 (2H, m, 3b-H y 5b-H), 2.94 – 2.86 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.15 (2H, ddd, *J* = 13.6, 6.8, 4.0 Hz, 2-H y 6-H), 0.99 (6H, d, *J* = 6.7 Hz, 2-CH₃ y 6-CH₃).

¹³C RMN (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm):

149.02 (2), 147.63 (2), 140.86, 137.96 (2), 131.17 (2), 124.77 (2), 121.33 (2), 111.73 (2), 111.05 (2), 107.13, 56.02 (2), 55.98 (2), 53.99 (2), 50.71 (2), 33.74 (2), 18.66 (2).

ESI-EM (*m/z*, %): 550 [M-2H]⁺, 548 [M-4H]⁺.

5.6 Deshidrogenación catalítica de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas

Se probaron diferentes condiciones de reacción sin obtener un producto el cual pudiera ser caracterizado satisfactoriamente. Los detalles serán descritos a profundidad en la sección 6.5 de la discusión de resultados.

5.7 Obtención de los derivados julolidínicos con potencial actividad optoelectrónica

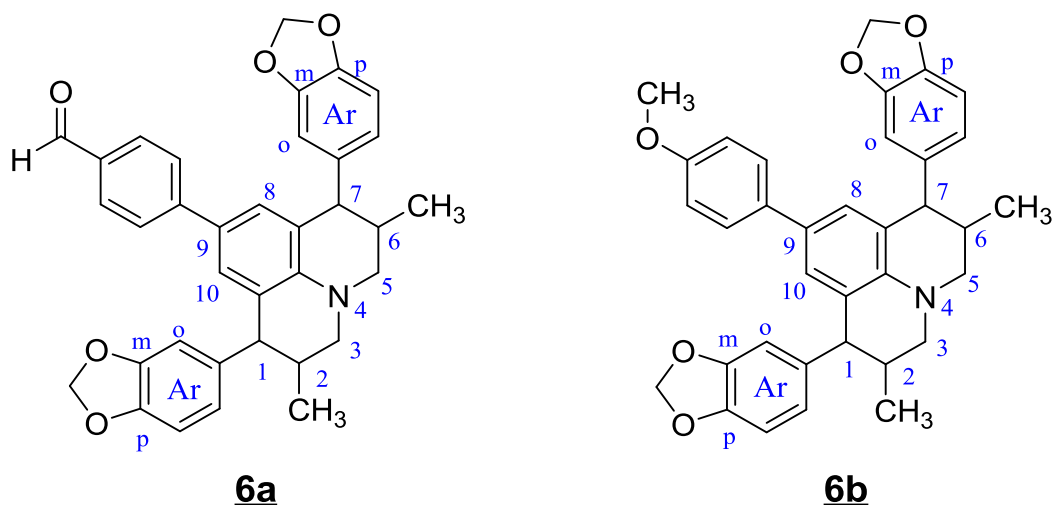


Figura 12. La síntesis de dos ejemplos de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-aril sustituidas **6a-b** mediante la reacción de Suzuki.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 50 mL se adicionaron las 9-bromo-1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (0,1 mmol), el compuesto fenil-borónico (0,2 mmol), trifenilfosfina (8 mg), acetato de paladio (3 mg) y carbonato de potasio (0,7 mmol), a los cuales se les agregó una mezcla de *n*-propanol (3 mL) y agua (0,2 mL). Se introdujo el balón en un horno microondas convencional (800 watt), equipado con un sistema de condensación refrigerado. La reacción transcurrió por la acción de una potencia de 80 %, durante 60 minutos. La fase orgánica fue secada sobre Na₂SO₄ anhidro, concentrada al vacío y el producto crudo fue purificado por cromatografía en cromatoplasmas preparativas, usando como disolventes de elución éter de petróleo-acetato de etilo (7:1) y (5:1) para obtener finalmente las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas-9-aril sustituidas **6a-b**.

6a. 9-(4-Formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina

A partir de 1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-9-bromo-2,6-dimetiljulolidina **4r** (0,05 g, 0,01 mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (0,044 g, 0,19 mmol), acetato de paladio (0,003 g), trifenilfosfina (0,008 g), carbonato de potasio (0,093 g). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 4-(1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-2,6-dimetil-julolidin-9-il)benzaldehído **6a** (0,0263 g, 0,048 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: aceite amarillo fosforescente, Rendimiento: 50%, $dr = 58:42$.

Fórmula: $C_{35}H_{31}NO_5$, Peso molecular: 545,63 g/mol

UV-Vis (nm): 212, 390, **Concentración:** 1.83×10^{-4} M en etanol.

IR (ATR) (cm^{-1}): 2925_(v C-H), 1692_(v C=O), 1591_(v C=C), 1229_(v C-O-C), 1037_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

9.90(1H, s, CHO), 7.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz, 9-(3'-H) y 9-(5'-H)), 7.44 (2H, d, $J = 8.3$ Hz, 9-(2'-H) y 9-(6'-H)), 6.95 (2H, s, 8-H y 10-H), 6.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 1-(2'-H) y 7-(2'-H)), 6.67 (2H, d, $J = 7.5$ Hz, 1-(6'-H) y 7-(6'-H)), 6.61 (2H, dd, $J = 6.3, 1.6$ Hz, 1-(3'-H) y 7-(3'-H)), 5.94 (4H, dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, -OCH₂O-), 3.72 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, 1-H y 7-H), 3.22 (2H, dd, $J = 11.6, 3.8$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.97 (2H, dd, $J = 11.8, 7.4$ Hz, 3a-H y 5a-H), 2.21 – 2.13 (2H, m, 2-H y 6-H), 1.03 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, 1-CH₃ y 7-CH₃).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

191.98, 147.84 (2), 146.07 (2), 143.42, 142.64, 139.92 (2), 130.28 (2), 127.93 (2), 126.13 (2), 125.99 (2), 124.57, 123.02 (2), 122.28 (2), 109.08, 108.12 (2), 101.03 (2), 53.87 (2), 50.93 (2), 34.02 (2), 18.66 (2).

ESI-EM (m/z , %): 568 $[M+Na]^+$, 545 $[M]^+$.

6b. 1,7-Bis(3,4-metilendioxfenil)-9-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina.

A partir de 1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-9-bromo-2,6-dimetiljulolidina **4r** (0,05 g, 0,01 mmol), ácido (4-metoxifenil)borónico (0,029 g, 0,19 mmol), acetato de paladio (0,003 g), trifenilfosfina (0,008 g), carbonato de potasio (0,093 g). Luego de cromatografía en columna fue obtenida la 1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-9-(4-metoxifenil)-2,6-dimetiljulolidina **6a** (0,035 g, 0,048 mmol) como mezcla diastereomérica y se presentan los datos del diastereoisómero mayoritario.

Estado: aceite amarillo fosforescente, Rendimiento: 67 %, $dr = 57:43$.

Fórmula: $C_{35}H_{33}NO_5$, Peso molecular: 547,65 g/mol

UV-Vis (nm): 210, 290, **Concentración:** 2.56×10^{-4} M.

IR (ATR) (cm^{-1}): 2955_(v C-H), 1607_(v C=C), 1233_(v C-O-C), 1033_(v C-O-C).

1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

7.21 (2H, d, $J = 8.8$ Hz, Arom-H), 6.81 – 6.73 (6H, m, Arom-H), 6.68 (2H, s, Arom-H), 6.61 (2H, d, $J = 1.7$ Hz, Arom-H), 5.93 (4H, dd, $J = 3.3, 1.4$ Hz, $-OCH_2O-$), 3.76 (3H, s, OCH_3), 3.70 (2H, d, $J = 6.8$ Hz, 1-H y 7-H), 3.17 (2H, dd, $J = 11.5, 3.6$ Hz, 3b-H y 5b-H), 2.97-2.85 (2H, m, 3a-H y 5a-H), 2.17 (2H, ddd, $J = 13.6, 6.8, 3.6$ Hz, 2-H y 6-H), 1.03 (6H, d, $J = 6.7$ Hz, 1- CH_3 y 7- CH_3).

^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm):

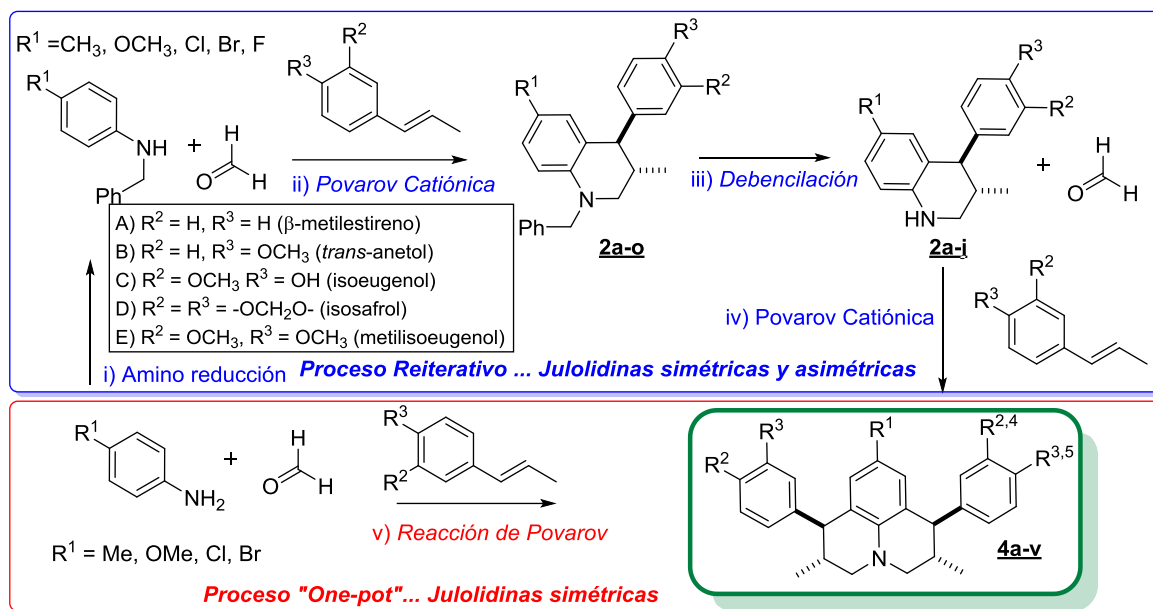
158.00, 147.74 (2), 145.93, 140.42 (2), 127.24, 127.14 (2), 125.18, 123.19 (2), 122.40 (2), 116.17 (2), 114.86 (2), 113.96 (2), 109.25 (2), 108.00 (2), 100.96 (2), 56.39, 54.14 (2), 51.15 (2), 34.45 (2), 18.72 (2).

ESI-EM (m/z , %): 548 $[M+H]^+$, 545 $[M-2H]^+$.

6. Discusión de resultados

Antes de entrar en la discusión detallada de cada una de las etapas sintéticas involucradas en este trabajo de investigación y con el objetivo de ilustrar los alcances de la ruta sintética desarrollada, se muestra a modo de resumen el esquema general que se llevó a cabo a lo largo del proceso sintético que tenía como objeto obtener una serie de derivados julolidínicos simétricos y asimétricos (Esquema 25).

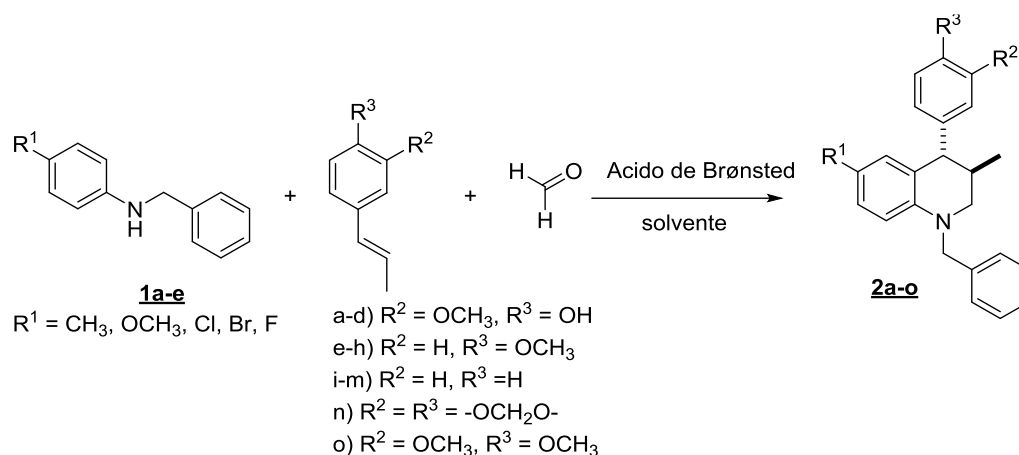
Dicho proceso involucró reacciones conocidas, como la aminoreducción para la obtención de *N*-bencilanilinas a través de bases de Schiff preparadas *in situ* y la reacción de Povarov catiónica, donde los precursores claves empleados para la obtención de las *N*-benciltetrahidroquinolinas y las respectivas julolidinas simétricas y asimétricas fueron las *N*-bencilanilinas y las 3-metil-4-ariltetrahidroquinolinas previamente sintetizadas. En todos los casos el proceso sintético siguió una metodología “*one-pot*” y además en varios casos dicho proceso empleado resultó ser un proceso reiterativo. En este último caso el precursor empleado fue la tetrahidroquinolina obtenida producto de una reducción catalítica o *N*-desbencilación de las respectivas *N*-benciltetrahidroquinolinas sintetizadas vía la reacción de Povarov catiónica. Además, fue posible acceder a una serie de julolidinas simétricas a partir de anilinas en un único paso sintético.



Esquema 25. Ruta sintética diseñada para la síntesis de las 1,7-diariljulolidinas simétricas y asimétricas (**4a-v**).

Una vez obtenidas las series de compuestos anteriormente mencionadas, se estudiaron diferentes condiciones de reacción para obtener derivados deshidrogenados mediante la oxidación catalítica sobre sus carbonos quirales. Finalmente, mediante reacción de Suzuki se pretendió acceder a por lo menos un derivado julolidínico 9-aryl sustituido con potencial aplicación optoelectrónica, todos los resultados obtenidos relacionados con las reacciones anteriormente mencionadas serán abordados en detalle a continuación.

6.1 Preparación de N-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas



Esquema 26. Preparación de las N-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (1a-o).

De acuerdo con la literatura, la reacción de Povarov catiónica es altamente influenciada por la presencia de protones en el medio de reacción, por tal motivo en este trabajo fueron evaluados, bajo las mismas condiciones de reacción, dos ácidos de Brønsted como catalizadores (Tabla 1), los cuales fueron seleccionados de acuerdo con trabajos previamente reportados (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016). Inicialmente, fue empleado 1 equivalente del ácido *p*-toluenosulfónico (Entrada 1) con un buen rendimiento de reacción (85%); sin embargo, al emplear 0.5 equivalentes (Entrada 2) se observó un leve incremento en el rendimiento de reacción (90%). Si bien el rendimiento de reacción para el ácido clorhídrico (entrada 3) es aún mayor (94%), los perfiles de reacción cuando se emplea ácido *p*-toluenosulfónico son mucho más limpios y facilitan la respectiva purificación del compuesto de interés, por lo cual finalmente estas condiciones de reacción fueron seleccionadas para llevar a cabo la síntesis de los compuestos 2a-o.

Tabla 1.

Estudio del efecto del ácido de Brønsted en la reacción de Povarov catiónica.

Entrada	Comp.	Tiempo	Condiciones de reacción	Rto. (%)
1	<u>2d</u>	16h	1 eq. p-TsOH, MeCN	85
2	<u>2d</u>	16h	0,5 eq. p-TsOH, MeCN	90
3	<u>2d</u>	16h	0,5 eq. HCl 37%, MeCN	94

Para llevar a cabo la síntesis de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2a-o) se emplearon como sustratos de partida *N*-bencilanilinas 4-sustituídas, cuya síntesis ha sido ampliamente reportada (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016), (Romero J. H., 2014). Estos precursores fueron extraídos y purificados mediante cromatografía en columna y en este trabajo no se reporta la respectiva caracterización, toda vez que sus propiedades fisicoquímica coincidieron con los previamente reportados en la literatura. La reacción de Povarov catiónica fue catalizada por ácido *p*-toluenosulfónico (*p*-TsOH) y procedió empleando *N*-bencilanilinas (1a-e), formaldehído (40% en metanol) y los propenilbencenos propuestos (Esquema 26). Desde el punto de vista mecanístico, se cree que en esta oportunidad la reacción entre las *N*-bencilanilinas y formaldehído generan un intermediario aza catiónico que luego reacciona con el respectivo propenilbenceno vía una reacción dominó Mannich/Friedel-Crafts para generar las respectivas *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2a-o), las cuales luego de purificación por cromatografía en columna fueron obtenidas en la mayoría de los casos en altos rendimientos (Tabla 2).

Tabla 2.

Propiedades fisicoquímicas de las N-bencil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2a-o).

Comp. <u>2</u>	R ¹	R ²	R ³	p.m. (g/mol)	Estado Físico	P. F. (°C) ^a	Rto. (%) ^b
a	CH ₃	OCH ₃	OH	374	Sólido blanco	127-129	85
b	OCH ₃	OCH ₃	OH	390	Sólido beige	114-115	90
c	Cl	OCH ₃	OH	394	Sólido blanco	136-138	93
d	Br	OCH ₃	OH	438	Sólido beige	143-145	90
d^c	Br	OCH ₃	OH	468	Sólido beige	146-149	93
e	CH ₃	H	OCH ₃	358	Sólido blanco	91-92	80
f	OCH ₃	H	OCH ₃	374	Sólido blanco	119-120	50
g	Cl	H	OCH ₃	378	Sólido blanco	90-92	67
h	Br	H	OCH ₃	422	Sólido beige	117-120	80
i	CH ₃	H	H	327	Aceite marrón	---	80
j	OCH ₃	H	H	343	Aceite marrón	---	20
k	Cl	H	H	327	Aceite marrón	---	83
l	Br	H	H	392	Aceite marrón	---	45
m	F	H	H	331	Aceite rojizo	---	93
n	CH ₃	-OCH ₂ O-		371	Sólido anaranjado	115-117	75
o	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	403	Sólido beige	110-112	87

^a Rendimiento después de separado por CC. ^b No corregidos ^c obtenido a partir de 4-bromo-*N*-(4-metoxibencil)anilina.

Tal como se puede observar en la Tabla 2, donde se resumen algunas propiedades fisicoquímicas de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas sintetizadas, no existen una diferencias considerablemente significativas en los rendimientos de la reacción de Povarov catiónica, con la excepción de los compuestos tetrahidroquinolínicos obtenidos cuando se empleó el β-metil estireno como propenilbenceno de partida. En resumen, se puede observar en dicha tabla que los rendimientos de reacción variaron entre buenos y excelentes, a pesar de que algunos de los

productos resultaron ser aceites de difícil purificación, a los cuales en alguna oportunidad fueron necesarios varios procesos de purificación por cromatografía en columna.

La completa caracterización estructural de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**2d**, **2d'**, **2h-o**), se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales como el IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, seguido el análisis de ESI-EM. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo por medio de experimentos de RMN mono- (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales (^1H , ^1H -COSY). En este trabajo de investigación se omitieron los análisis estructurales compuestos **2a-c** y **2e-g** pues ya habían sido reportados previamente (Romero J. H., 2014).

Por medio de espectroscopia de infrarrojo (IR) se determinaron las bandas características asociadas a los grupos funcionales más representativos de estos compuestos. En la región entre $3350\text{-}3310\text{ cm}^{-1}$ se logró apreciar una pequeña banda correspondiente a la absorción de la vibración de tensión del grupo O-H, característica en los derivados de *iso*-eugenol (fenoles). Algunas señales características que indican el éxito de la reacción fueron las bandas de absorción correspondientes a la vibración de tensión del enlace C=C ($1496\text{-}1511\text{ cm}^{-1}$) y la vibración de tensión asimétrica del enlace C-O-C ($1247\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$), características de los fragmentos aromáticos, una primera evidencia de que el producto aislado y purificado corresponde a la *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas de interés. En la Tabla 3, se resumen las bandas características de absorción en el espectro infrarrojo para las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**2d**, **2d'**, **2h-o**).

Tabla 3.

Bandas de absorción en los espectros IR de las N-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (2d, 2d', 2h-o).

Comp. 2	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)					
	R ¹	R ³	R ²	Tensión O-H	T. Sim. C=C	T. Asim. C-O-C
d	Br	OCH ₃	OH	3534	1498	1270
d'	Br	OCH ₃	OH	3540	1511	1260
h	Br	H	OCH ₃	---	1520	1247
i	CH ₃	H	H	---	1508	---
j	OCH ₃	H	H	---	1502	1249
k	Cl	H	H	---	1496	---
l	Br	H	H	---	1508	---
m	F	H	H	---	1501	---
n	CH ₃	-OCH ₂ O-		---	1507	1350
o	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	---	1511	1251

A modo de ejemplo, se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR de la *trans*-1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**) (Figura 13). En dicho espectro se observa a 3534 cm⁻¹ la banda correspondiente a la absorción de la vibración de tensión del grupo O-H fenólico. También se observan la vibración de tensión del enlace C=C (1498 cm⁻¹) y la vibración de tensión asimétrica del enlace C-O-C (1270 cm⁻¹) del fragmento metoxilo. Por último, a 1350 cm⁻¹ se observa la banda de vibración de tensión característica del enlace C-N entre un carbono aromático y el nitrógeno piperidínico del anillo tetrahydroquinolínico.

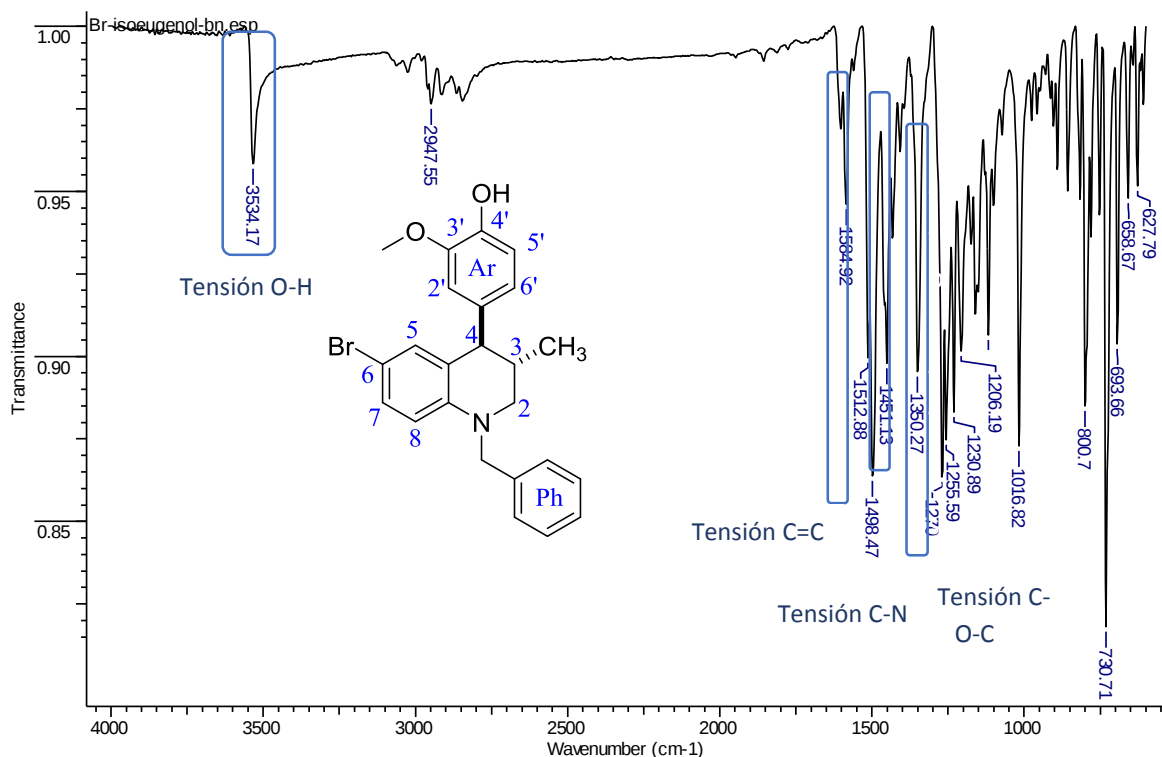


Figura 13. Espectro infrarrojo de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**).

Prosiguiendo con la caracterización y con el objeto de determinar las masas nominales de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2d**, **2d'**, **2h-o**, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS).

El análisis de los espectros ESI-MS permitió identificar las masas nominales correspondientes a las estructuras moleculares de los compuestos **2d**, **2d'**, **2h-o**. El espectro (*full scan*) de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**) (Figura 14), presenta una señal en m/z 438 Da, correspondiente al aducto del ión molecular $[M]^+$ y otra señal en m/z 460 Da, correspondiente al aducto entre el ión molecular y un átomo de sodio $[M+Na]^+$.

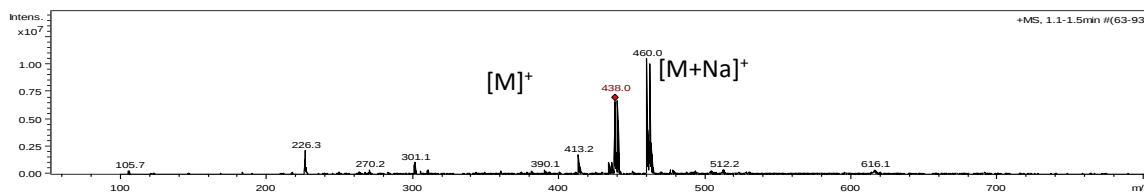


Figura 14. Espectro ESI-MS (*full scan*) de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**).

En la Tabla 4 se resumen los valores de las masas correspondientes a las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**2d**, **2d'**, **2h-o**).

Tabla 4.

Señales correspondientes a la relación (*m/z*) en el espectro ESI-MS de los aductos de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**2d**, **2d'**, **2h-o**).

Comp. 2	R ¹	R ²	R ³	p.m. (g/mol)	Full Scan (<i>m/z</i>)		
					[M] ⁺	[M+Na] ⁺	[M-4H] ⁺
d	Br	OH	OCH ₃	438	438	460	ND
d'	Br	OH	OCH ₃	468	468	491	ND
h	Br	OCH ₃	H	422	424	ND	ND
i	CH ₃	H	H	327	328	ND	ND
j	OCH ₃	H	H	343	344	ND	339
k	Cl	H	H	327	ND	ND	343
l	Br	H	H	392	ND	ND	388
m	F	H	H	331	ND	354	ND
n	CH ₃	-OCH ₂ O-		371	372	394	ND
o	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	403	404	426	399

N.D. (No detectado).

Una de las más importantes evidencias de que la masa molecular obtenida para los compuestos evaluados, corresponde a la masa molecular condensada de dichos compuestos, además de las respectivas fragmentaciones de sus iones moleculares, es el análisis de su patrón isotópico. Los datos calculados de la distribución isotópica (Figura 15a) para la distribución isotópica del ion molecular de las respectivas *N*-bencil-4-aryl-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, presentan una alta correlación con los datos experimentales (Figura 15b), lo cual permite asegurar que las masas moleculares condensadas efectivamente corresponden al respectivo ion molecular, el cual está presente en la mayoría de los aductos de los compuestos **2d**, **2d'**, **2h-o** sintetizados.

La distribución isotópica mostrada anteriormente fue calculada mediante el software Compass IsotopePattern, el cual viene incluido en el espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonics).

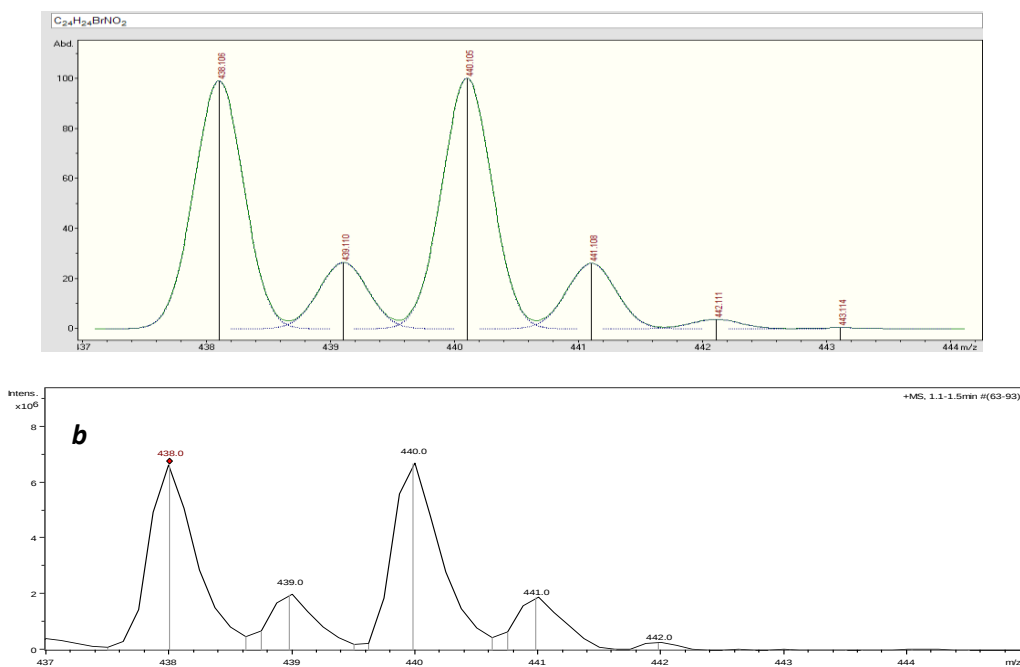


Figura 15. Patrón isotópico del ión molecular de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**) a. calculada. b. experimental.

Finalmente, las estructuras de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2d**, **2d'**, **2h-o** se confirmaron por medio de resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y para algunos casos la asignación de protones se hizo por medio de los experimentos bidimensionales (COSY, HSQC).

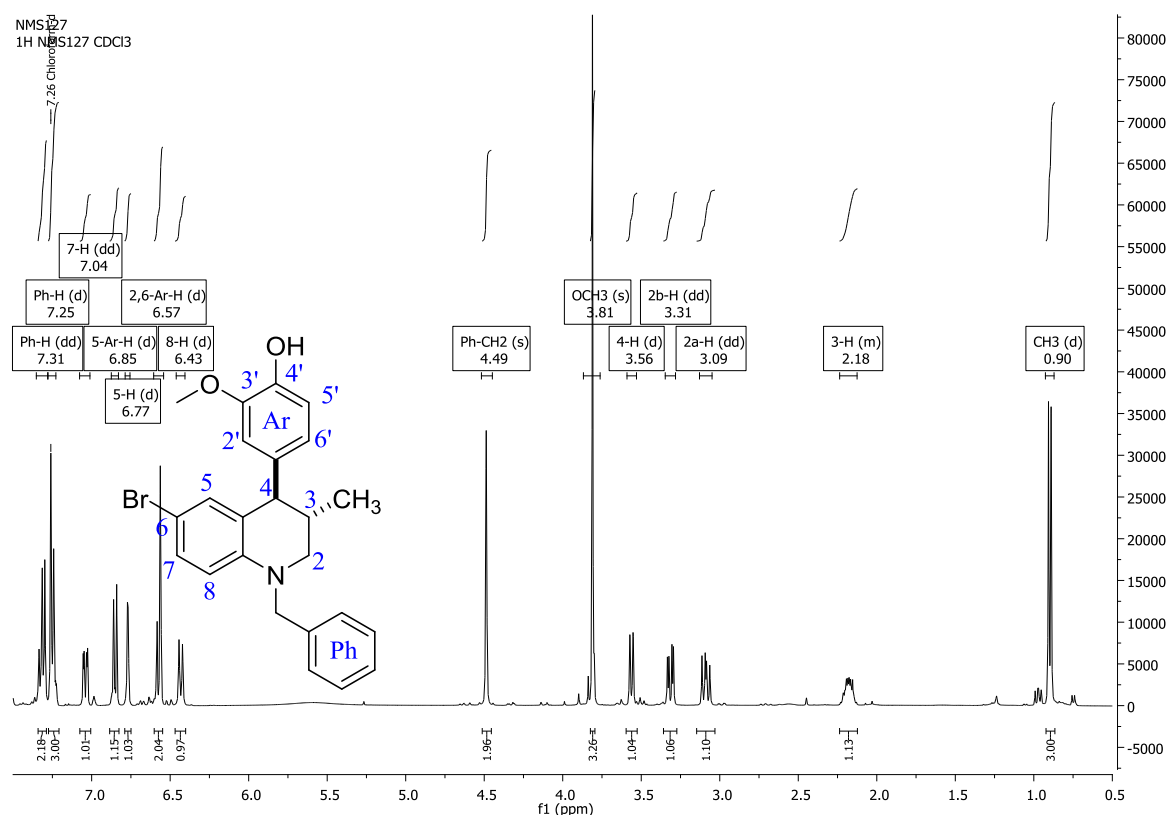


Figura 16. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**).

Con el fin estudiar con detenimiento cada una de las señales en el espectro de ^1H -RMN, se emplea como ejemplo el espectro de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**), en el cual se logran determinar las constantes de acoplamiento de cada una de las señales que presentan desdoblamientos característicos. Desde campos bajos hacia

campos altos, las dos primeras señales están asociadas a los protones aromáticos del anillo fenílico, una doble dupleta a 7.31 ppm con constantes de acoplamiento $J=9.1$ y 5.6 Hz y un doblete 7.25 ppm con constante de acoplamiento $J=7.3$ Hz. A continuación aparece una doble dupleta a 7.04 ppm con constantes de acoplamiento $J=8.8$ y 2.3 Hz asociada al protón 7-H, una dupleta a 6.85 ppm con constante de acoplamiento $J=7.8$ Hz correspondiente al protón en la posición 5' del anillo arílico 5-Ar-H, una dupleta en 6.77 ppm con constante de acoplamiento $J=1.6$ Hz asociada al protón 5-H, una dupleta a 6.5 ppm con constante de acoplamiento $J=8.1$ Hz correspondiente a los protones 2',6' del anillo arílico, 2,6-Ar-H, y una dupleta en 6.43 ppm con constante de acoplamiento $J=8.8$ Hz, asociada al protón 8-H. Seguidamente, se observa un singlete a 4.49 ppm asociado a los protones metilénicos Ph-CH₂, un singlete a 3.81 asociado a los protones del sustituyente metoxilo en la posición 4' del anillo arílico OCH₃. Las cinco señales restantes pertenecientes al anillo saturado de la tetrahydroquinolina, se observan como una dupleta a 3.56 ppm con constantes de acoplamiento $J=8.2$ Hz, asociada al protón metínico 4-H, dos dobletes de dobletes a 3.31 ppm y 3.09 ppm con $J=11.7$ 3.9 Hz y 11.6 y 8.2 Hz que corresponden respectivamente a los protones geminales 2b-H y 2a-H. Hacia campos más altos se encuentran las dos señales restantes, un multiplete 2.24-2.13 correspondiente al protón metínico 3-H, y por último, una dupleta a 0.90 ppm con constante de acoplamiento $J=6.7$ Hz correspondiente a los protones metílicos de la posición 3-CH₃ (Figura 16).

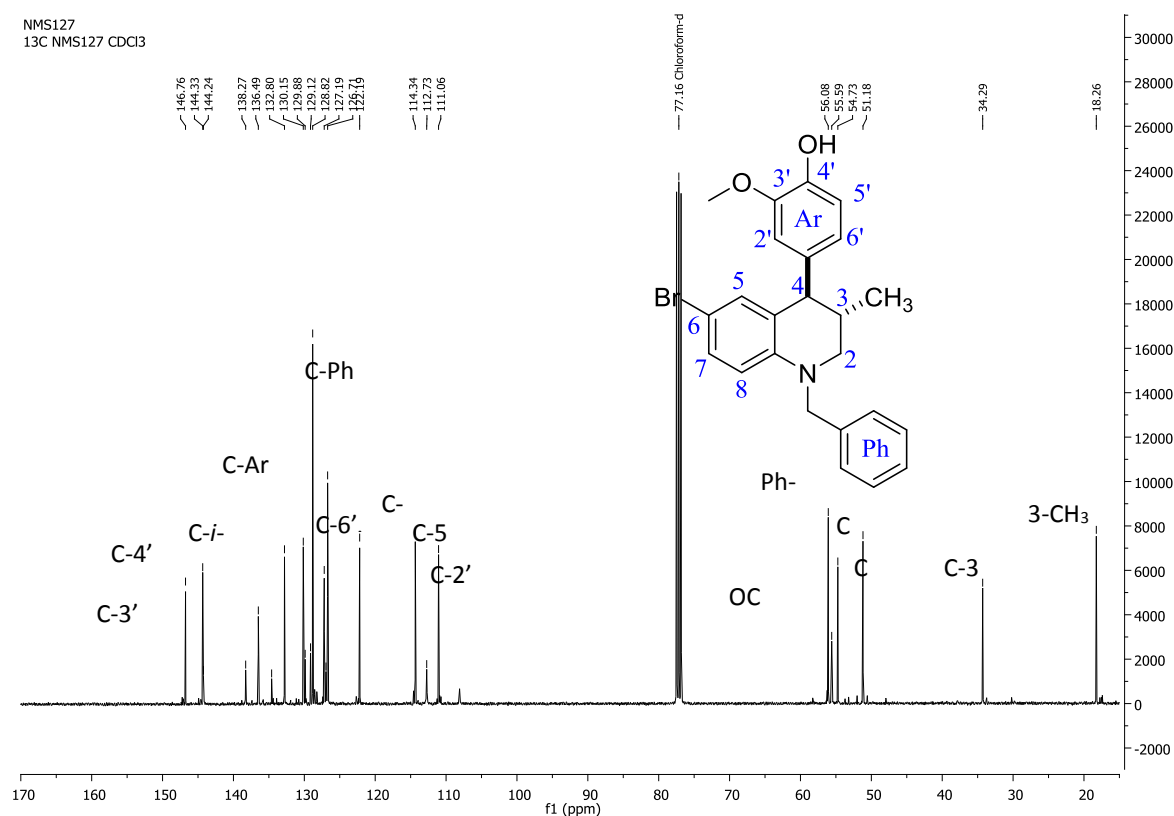


Figura 17. Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**).

Pasando al análisis del espectro ^{13}C -RMN se evidencia que el número de señales en el espectro coincide con el número de carbonos presentes en la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**). En dicho espectro se observan las señales de los carbonos 3-CH₃ (18 ppm), C-3 (34 ppm), C-4 (51 ppm) y C-2 (54 ppm) pertenecientes a los carbonos característicos del núcleo tetrahidroquinolínico. También se observa la señal perteneciente al carbono metilénico a 55 ppm y otra señal a 56 ppm perteneciente al carbono metílico del grupo metoxilo. En el espectro de ^{13}C -RMN se observa además todas las demás señales aromáticas debido a los tres núcleos aromáticos presentes en la molécula (Figura 17).

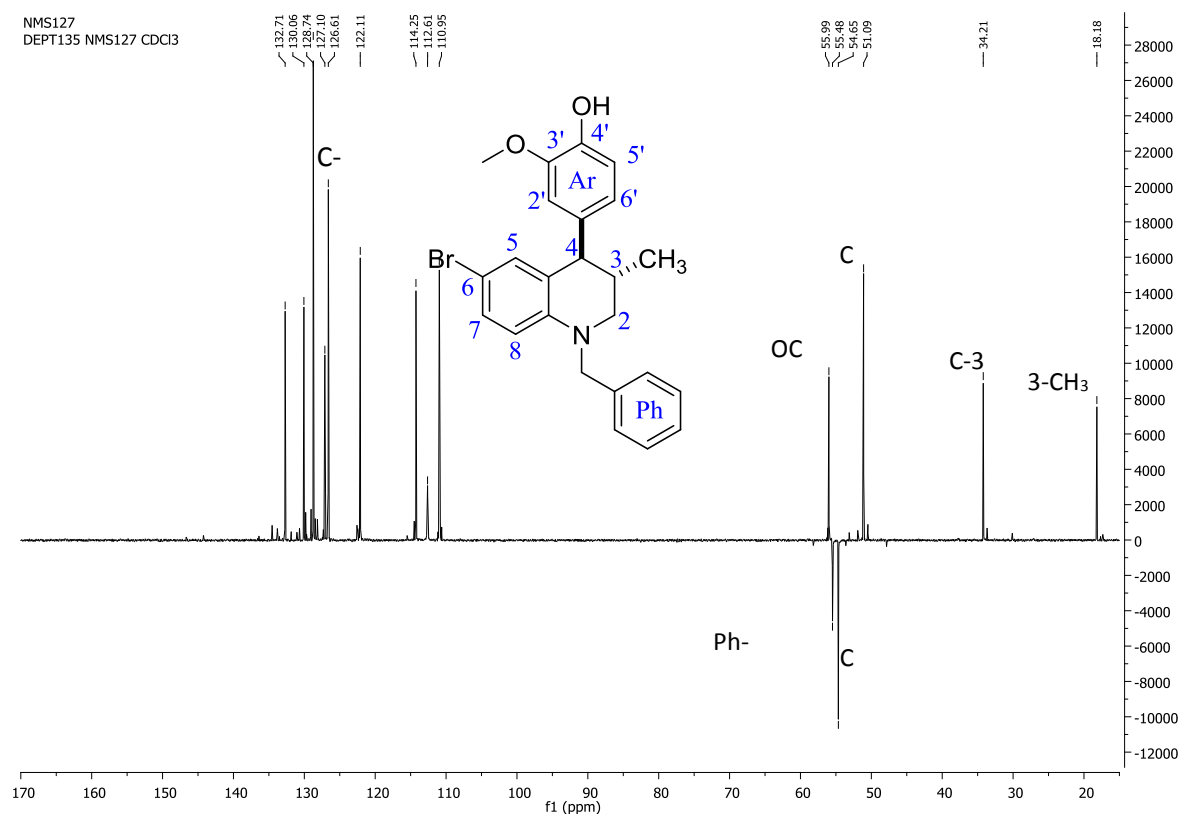
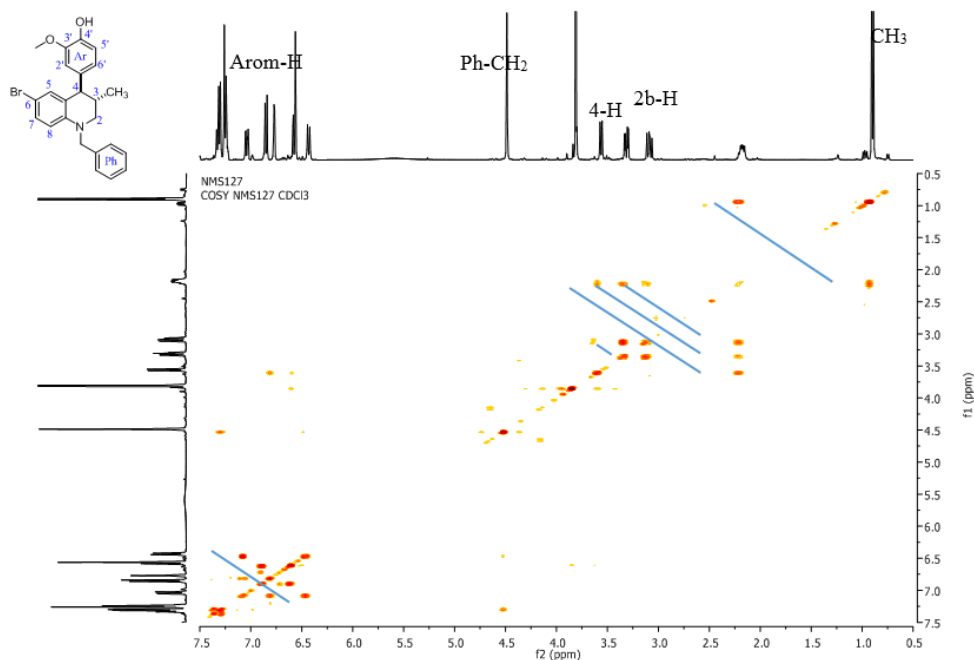


Figura 18. Espectro de DEPT-135 (CDCl₃, 400MHz) y asignación de algunas señales de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**).

Como complemento a la información extraída a partir del espectro de ¹³C-RMN, se realizaron experimentos de DEPT-135 (Figura 18). Éste espectro permitió asignar algunos de los carbonos gracias a la diferencia de fases entre las señales correspondientes. De ésta forma se observa que el número de señales positivas coinciden con el número de carbonos metílicos y metínico presentes en la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**). De la misma manera se puede observar hacia campos altos la aparición de señales negativas correspondientes a los carbonos metilénicos presentes en **2d**.

Con el objeto de realizar una inequívoca elucidación estructural, además del análisis de los espectros unidimensionales, a continuación, se muestra el análisis de un espectro bidimensional de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY.

El espectro del experimento ^1H , ^1H -COSY de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**) ayudó a corroborar la correlación de algunos protones geminales y vecinales. A partir del espectro se observa el respectivo acoplamiento entre los protones 3-H con 3-CH₃, 3-H con 2a-H, 3-H con 2b-H, y 3-H con 4-H, al igual que el acoplamiento entre los protones geminales 2a-H y 2b-H en la sección media del espectro (



). Por último, se presentan las correlaciones pertenecientes a los protones aromáticos en la sección inferior del espectro.

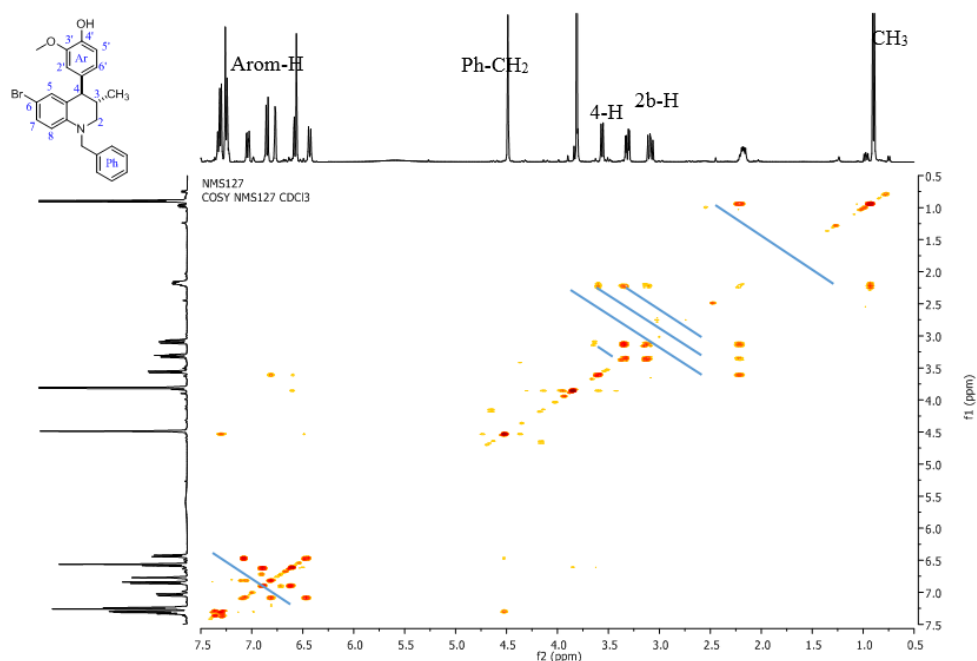


Figura 19. Correlación entre protones en el espectro COSY de la 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2d**)

El análisis estructural descrito anteriormente, sirvió para corroborar de manera inequívoca la estructura molecular de cada uno de los compuestos *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2d**, **2d'**, **2h-o** obtenidos y demostró la efectividad de la metodología empleada. Vale la pena anotar que de acuerdo con los resultados de RMN estos compuestos fueron obtenidos con alta diastereoselectividad, toda vez que teniendo en cuenta que presentan dos átomos de carbono estereogénicos, solo se obtuvo un único diastereoisómero, lo cual es concordante con lo reportado previamente (Kouznetsov, V. V.; Bohórquez, A. R. R.; Stashenko, E. E., 2007).

6.1.1 Discusión sobre la estructura de los derivados del β -metil estireno. Tras realizar la síntesis y caracterización de los derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **2d**, **2d'**, **2h-o**, se pudo observar un comportamiento no consistente para los compuestos preparados a partir de β -metil estireno, que fue claramente evidenciado al revisar detalladamente los espectros RMN protónicos de los compuestos **2i-l**. El análisis del espectro ^1H RMN de la 1-bencil-6-fluoro-4-(*m*-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2m**) permitió evidenciar diferencias considerables en el patrón de señales observado para el resto de las 1-bencil-3-metil-4-aril tetrahidroquinolinas sintetizadas (**2d**, **2d'**, **2h**, **2n** y **2o**) (Figura 20).

Dentro de estas diferencias, se pudo observar una variación en los desplazamientos químicos, así como una duplicidad en las señales que no se presenta en los otros compuestos de esta serie, indicando además la existencia de posibles rotámeros.

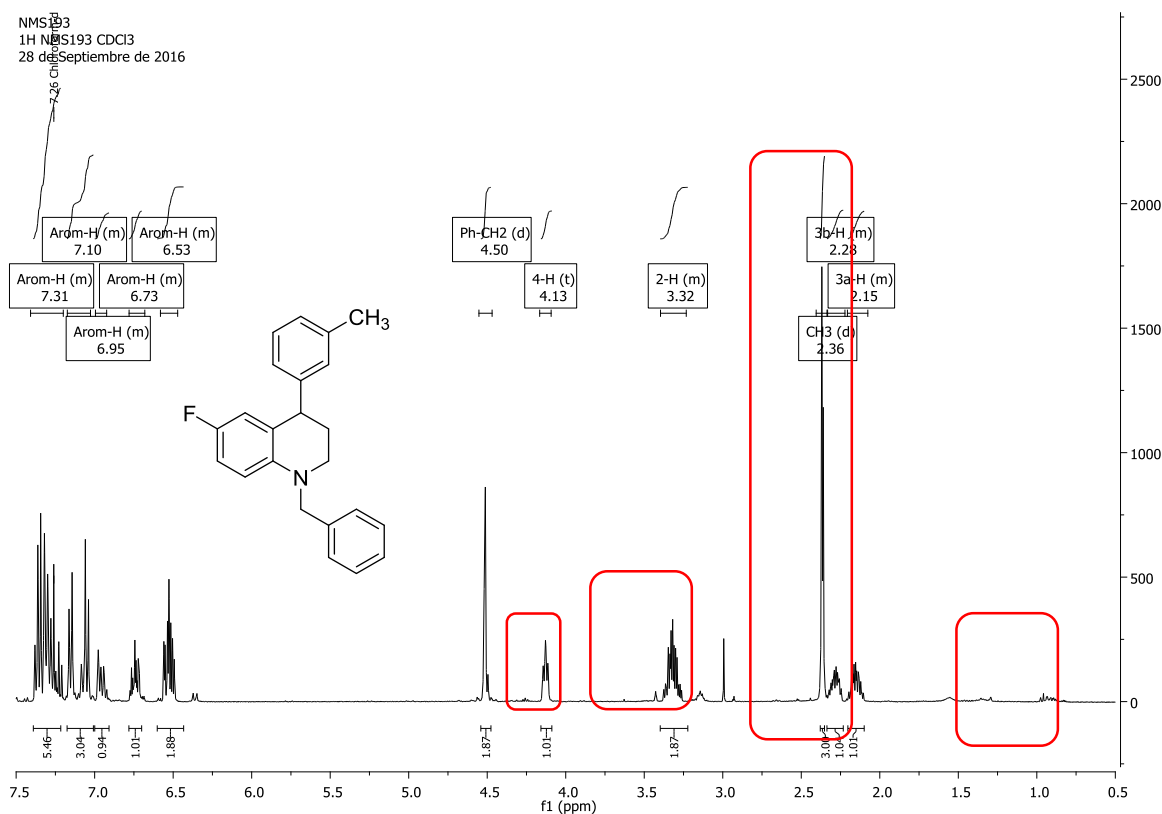


Figura 20. Espectro ^1H RMN de 1-bencil-6-fluoro-4-(m-tolil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2m**).

Al analizar el espectro protónico de la tetrahidroquinolina **2m**, se pueden apreciar algunas variaciones en los desplazamientos químicos, como el caso de los protones CH_3 los cuales aparecen por encima de 2 ppm y no alrededor de 1 ppm como sucedió para las otras tetrahidroquinolinas **2d**, **2d'**, **2h**, **2n** y **2o**. Además, se aprecia la presencia de un protón no aromático extra, que contrastado con lo que muestra el espectro RMN DEPT-135 (ver anexo 2m) se puede apreciar de nuevo tanto la duplicidad de sus señales, como la aparición de una nueva señal en fase negativa que corresponde a un carbono metilénico (CH_2), lo que corrobora definitivamente que en la estructura del compuesto **2m** no posee ningún sustituyente en la posición 3, y por el contrario estaría como sustituyente del anillo arílico. Lo anterior fue corroborado mediante la toma de un espectro ^1H RMN del alqueno precursor (Figura 21).

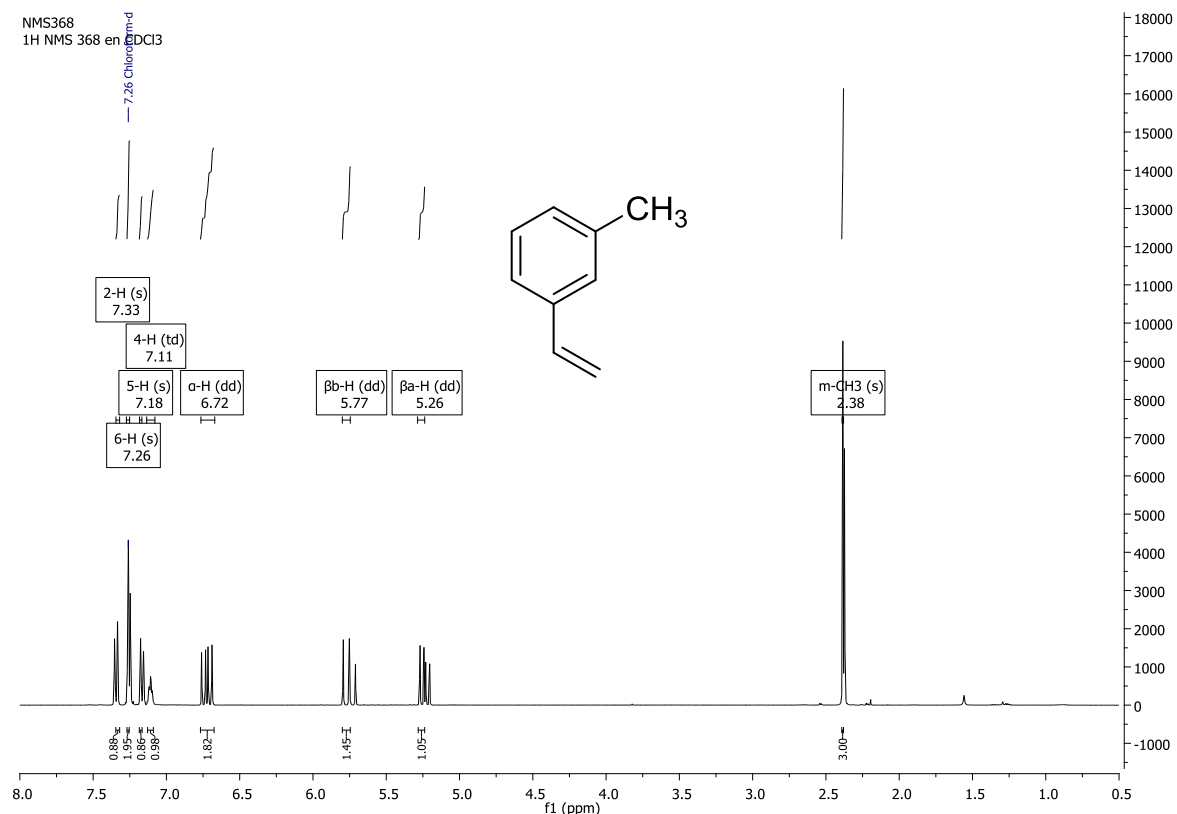


Figura 21. Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz) meta-metil estireno

Lo anteriormente mostrado, nos llevaría a afirmar que, con alta probabilidad, que el reactivo empleado fue *meta*-metil estireno y no *beta*-metil estireno (Figura 21), debido a que además del producto, el precursor también presenta tanto la duplicación de las señales, como el desplazamiento de la señal de los protones CH_3 hacia campo bajo. Considerando que los compuestos **2i-m** presentan la misma masa nominal y composición que los compuesto tetrahydroquinolónicos originalmente esperados, podemos decir que se obtuvo un isómero estructural diferente a las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**2d**, **2d'**, **2h**, **2n** y **2o**), los cuales, además presentan señales duplicadas. Razón por la cual, no se procedió con las siguientes etapas con ninguno de los compuestos **2i-m**.

6.2 Desbencilación catalítica de los derivados *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas

Pese a ser una reacción ampliamente reportada, la reacción de *N*-desbencilación requirió realizar un estudio con el objetivo de encontrar las mejores condiciones de reacción, toda vez que algunos compuestos con sustituyentes halogenados pueden interaccionar con el catalizador de paladio e inhibir su actividad catalítica o generar la obtención de subproductos indeseados. Basados en algunos reportes encontrados (Catalano, y otros, 2010, págs. 2186–2190), (Fjellström, y otros, 2015), (Furuta, y otros, 2010, págs. 7010–7013), (Howarth, Maipass, Smith, & Le, Howarth, N. M., Maipass, J. R., Smith, C. R., & Le, L.), (Wright, Yu, & Spencer, 2001), (Yu, Su, Gao, Yang, & Jin, 2000), se realizó la síntesis del compuesto **2d'** con la intención de evaluar la viabilidad del grupo *p*-metoxifenil como grupo saliente, bajo condiciones de reacción “más suaves” y de este modo acceder al compuesto 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**) (Figura 22).

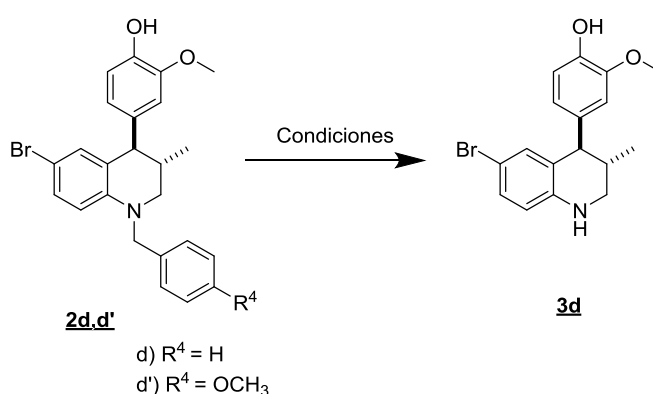


Figura 22. Estudio de las diferentes condiciones de reacción en la síntesis del compuesto 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

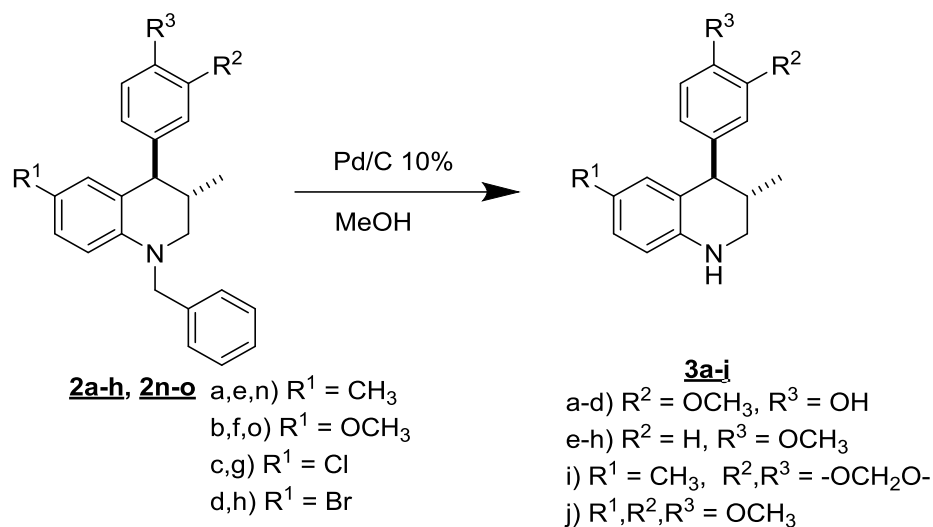
A partir de los ensayos realizados (Tabla 5), se encontró que teniendo ciertas precauciones es posible acceder al producto 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3d**) a partir del precursor 1-bencil-6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2d**). Para tal objetivo, fueron necesarios unos leves ajustes en las metodologías previamente conocidas (empleando paladio sobre carbón activado e hidrógeno) (Bohórquez & Kouznetsov, 2010). Para aumentar la selectividad de la reacción entre el producto deseado y el deshalogenado, se redujo la temperatura con baño de hielo, lo cual minimizó el riesgo de la subsecuente deshalogenación. Además, se aumentó la carga catalítica y se redujo el tiempo de reacción, de modo que se obtuviera el producto deseado de una manera más selectiva, antes que iniciase la formación de productos adversos, tal como sucedió para buena parte de las condiciones estudiadas.

Tabla 5.

Estudio de condiciones de reacción para la desbencilación de los compuestos 2a-h, 2n-o.

Comp.	R ⁴	Condiciones	Rend - resultado	Aspecto
2d	H	H ₂ , 15% Pd(OH) ₂ (10%), MeOH	66% - deshalogenación	Aceite naranja
2d	H	H ₂ , 15% Pd/C(10%), MeOH	45% - deshalogenación	Aceite naranja
2d	H	2.1 eq. CAN, MeCN-H ₂ O	No reaccionó	---
2d	H	1.5 eq. NiCl ₂ ·6H ₂ O, MeOH, 2 eq. NaBH ₃	No reaccionó	---
2d	H	H ₂ , 10% Pd/C (10%), MeOH	87%* - deshalogenación	Aceite naranja
2d	H	4 eq. <i>p</i> -TsOH, Tolueno, reflujo	descomposición	---
2d	H	H ₂ , 10% Pd/C(10%), MeOH-CH ₂ Cl, 0°C	N.D.* -deshalogenación	---
2d	H	10% Pd/C (15%) MeOH, H ₂ , 0 °C, 1,5 h	70%	Sólido rosa
2d'	OCH ₃	4 eq. CAN, H ₂ SO ₄ 5%, MeCN/H ₂ O	No reaccionó.	---
2d'	OCH ₃	1 eq. NBS, H ₂ SO ₄ 5%, MeCN/H ₂ O	<5%	---
2d'	OCH ₃	4 eq. NCS, H ₂ SO ₄ 5%, MeCN/H ₂ O	<5%	---
2d'	OCH ₃	H ₂ , 5% Pd/C (10%), MeOH	N.D.* -deshalogenación	---
2d'	OCH ₃	80 eq. TFA, reflujo	Descomposición	---
2d'	OCH ₃	4 eq. DDQ, DCM, MeOH	No reaccionó	---

N.D. no determinado *ocurre la eliminación del halógeno al tiempo con la desbencilación.



Esquema 27. Preparación de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-j**).

Una vez se establecieron las mejores condiciones para la reacción de *N*-desbencilación y luego de haber obtenido los precursores *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**2d**, **2d'**, **2h-o**), se procedió a preparar las respectivas 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-j**), mediante una reacción de *N*-desbencilación catalítica (Esquema 27). La reacción ocurre en atmósfera de hidrógeno catalizada por paladio soportado en carbón activado (Pd/C). Dicha reacción transcurrió fácilmente en baño de hielo y empleando metanol como disolvente. Luego de la respectiva purificación por cromatografía en columna fueron obtenidas las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **3a-j** deseadas con buenos rendimientos de reacción (56-87%) (Tabla 6).

Tabla 6.

Propiedades fisicoquímicas de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 3a-j.

Comp. <u>3</u>	R ¹	R ²	R ³	p.m. (g/mol)	Estado Físico	Rto. (%) ^a
a	CH ₃	OCH ₃	OH	283	Sólido amarillo	87
b	OCH ₃	OCH ₃	OH	299	Sólido beige	78
c	Cl	OCH ₃	OH	304	Sólido beige	60
d	Br	OCH ₃	OH	348	Sólido rosa	70
e	CH ₃	H	OCH ₃	267	Sólido verde	92
f	OCH ₃	H	OCH ₃	283	Sólido amarillo	91
g	Cl	H	OCH ₃	288	Sólido verde claro	86
h	Br	H	OCH ₃	332	Sólido blanco	56
i	CH ₃	-OCH ₂ O-		281	Aceite naranja	70
j	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	313	Sólido amarillo	87

^a Rendimiento después de separado por CC.

La completa caracterización estructural de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-j**), se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales disponibles. Inicialmente se empleó la espectroscopia IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto y luego se realizó el análisis de ESI-EM. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo por medio de experimentos de RMN mono- (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y bidimensionales (¹H, ¹H-COSY, HMBC y HSQC).

Los datos obtenidos por medio de la espectroscopia infrarroja (IR) de los 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-j**) evidencian la aparición de la banda de absorción entre 3300 y 3400 cm⁻¹ correspondiente a la vibración de tensión del enlace N-H, característica de aminas secundarias presente en las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-j**), lo cual es un primer indicio del éxito de la reacción de *N*-desbencilación.

Tabla 7.

Bandas de absorción características en el IR de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (3d, 3h-j).

Comp. <u>3</u>	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)						
	R ¹	R ²	R ³	p.m. (g/mol)	Tensión N-H	Tensión C=C	Tensión C-O-C
d	Br	OCH ₃	OH	348	3335	1512	1258
h	Br	H	OCH ₃	332	3411	1507	1237
i	CH ₃	-OCH ₂ O-		281	3407	1482	1227
j	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	313	3384	1502	1223

En general, en todos los espectros pudieron apreciar las bandas de absorción asociadas a las vibraciones de tensión y flexión correspondientes a los enlaces C-H aromático y C-H alifático (3080-2850 cm⁻¹) y la banda de absorción correspondiente a la vibración tensión del enlace C=C (1512-1502 cm⁻¹), procedente de los dobles enlaces carbono-carbono presentes en los anillos aromáticos. Adicionalmente se apreció, la banda de absorción correspondiente a la vibración tensión del enlace C-O-C (1258-1223 cm⁻¹) del metil éter (Tabla 7). En la Figura 23, a manera de ejemplo se ilustra la asignación de las bandas de absorción más relevantes en el espectro IR del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

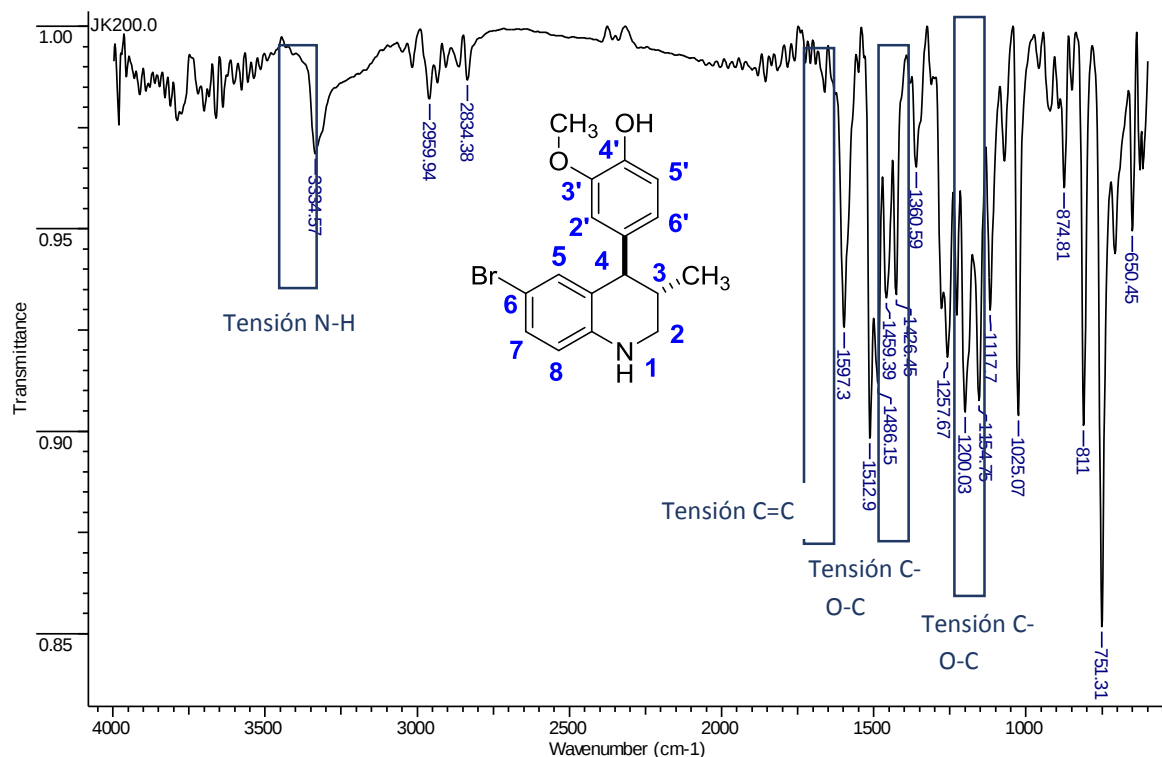


Figura 23. Espectro IR del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

Siguiendo con la caracterización de los derivados 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-i**), se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray (ESI-MS) con el objeto de determinar las masas nominales de dichos compuestos.

El análisis de los espectros ESI-MS permitió identificar las masas nominales correspondientes a las estructuras moleculares de los compuestos **3d**, **3h-i**. El espectro (*full scan*) de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**) (Figura 24), presenta una señal en m/z 270 Da, correspondiente al aducto del ión molecular al perder su átomo de bromo más un protón $[(M-Br)+H]^+$. Además, se observa en el espectro las señales asociadas al aducto del ión molecular menos un átomo de bromo más a un átomo de sodio $[(M-Br)+Na]^+$ y la formación de

un dímero del ión molecular que ha perdido un átomo de bromo más un átomo de sodio $[2(M-\text{Br})+\text{Na}]^+$ con unas señales de m/z 322 y 621 Da, respectivamente.

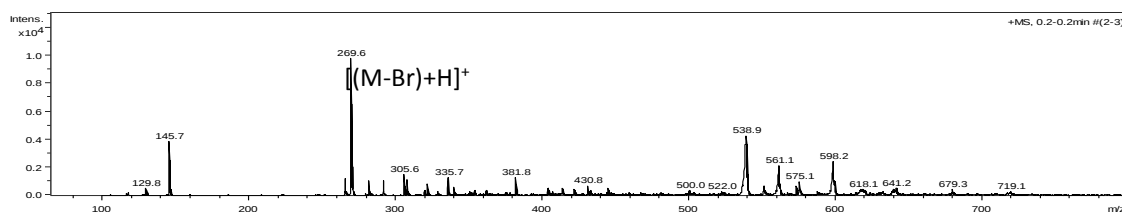


Figura 24. Espectro ESI-MS (full scan) de 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

En la Tabla 8 se resumen los valores de las masas correspondientes a los 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-j**).

Tabla 8.

Señales correspondientes a la relación (m/z) en el espectro ESI-MS de los aductos de los 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-j**).

Comp.	Full Scan (m/z)					
	3	R¹	R²	R³	[(M-Br)+Na]⁺	[M-4H]⁺
d		Br	OCH ₃	OH	291	N.D.
h		Br	H	OCH ₃	275	N.D.
i		CH ₃	-OCH ₂ O-		N.D.	277
j		OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	N.D.	N.D.

N.D. (No detectado).

Una de las más importantes evidencias de que la masa molecular propuesta para los compuestos evaluados corresponde a la masa molecular condensada de dichos compuestos, además de las respectivas fragmentaciones de sus iones moleculares, es el análisis de su patrón isotópico. Los datos calculados de la distribución isotópica (Figura 25a) presentan una alta correlación con los datos experimentales (Figura 25b); con base en lo anterior, podemos asegurar que las masas moleculares condensadas efectivamente corresponden al respectivo ion molecular, el cual está presente en la mayoría de los aductos de los compuestos **3d**, **3h-j** sintetizados.

La distribución isotópica mostrada anteriormente fue calculada mediante el software Compass IsotopePattern, el cual viene incluido en el espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonics).

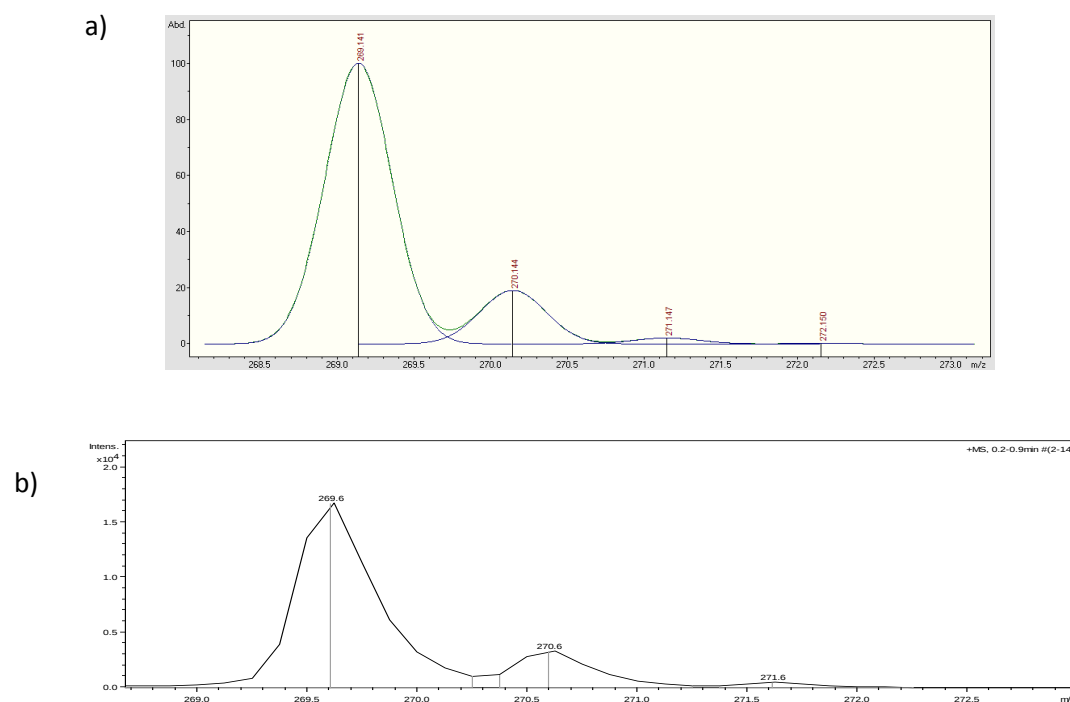


Figura 25. Patrón isotópico del ión molecular menos un átomo de bromo más protón de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**). a. calculada. b. experimental.

Finalmente, las estructuras de los 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-i**) se confirmaron por medio de resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y para confirmar la asignación de protones, en algunos casos se analizaron algunos experimentos bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY.

En el espectro de ^1H -RMN de los 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3d**, **3h-i**) (Figura 26) se aprecian las señales correspondientes a los respectivos protones presentes en la molécula.

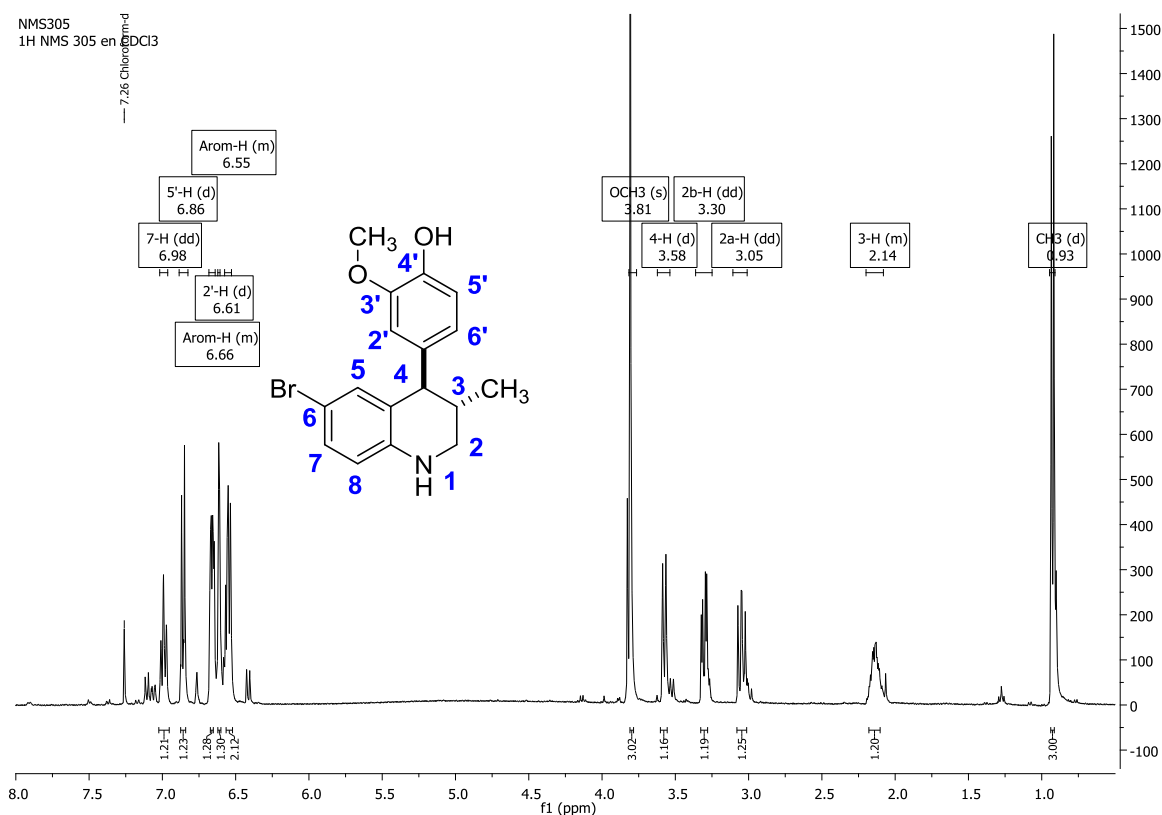


Figura 26. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

Al hacer una ampliación de cada una de las señales del espectro de ^1H -RMN del compuesto **3d** (Figura 27), se logró determinar las constantes de acoplamiento de las señales con desdoblamientos característicos. A campos bajos se observa a 6.98 ppm una doble dupleta con constantes de acoplamiento $J = 7.3, 0.6$ Hz, el cual es asociada al protón 7-H, seguido por una señal correspondiente a un doblete a 6.86 ppm con constante de acoplamiento $J = 8.0$ Hz, asociada al protón 5'-H, a continuación se observa un multiplete a 6.68-6.64 ppm, asociado al protón, una señal correspondiente a un doblete en 6.61 ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.7$ Hz, relacionado al protón 2'-H y entre 6.58-6.53 ppm un multiplete, asociado a dos protones aromáticos. Hacia campos altos se puede ver un singlete a 3.81 ppm correspondiente a la señal del protón OCH_3 . A continuación, a 3.58 ppm aparece una señal doblete que corresponde a los protón 4-H del anillo tetrahydroquinolínico, con una constante de acoplamiento $J = 8.9$ Hz. Luego, se observa a 3.30 ppm y 3.05 ppm dos dobles dupletas con constantes de acoplamiento $J = 11.2, 3.5$ Hz y $J = 11.1, 9.1$ Hz, señal característica de los protones geminales metilénicos (CH_2) en la posición C-2 del anillo tetrahydroquinolínico. La señales restantes son, un multiplete producto de los múltiples acoplamientos del protón 3-H, ubicado entre 2.20-2.08 ppm, y por último, la señal asociada a los protones metílicos del grupo metilo (CH_3) en la posición C-3 del anillo tetrahydroquinolínico, se observa como un doblete a 0.93 ppm, con constante de acoplamiento $J = 6.6$ Hz.

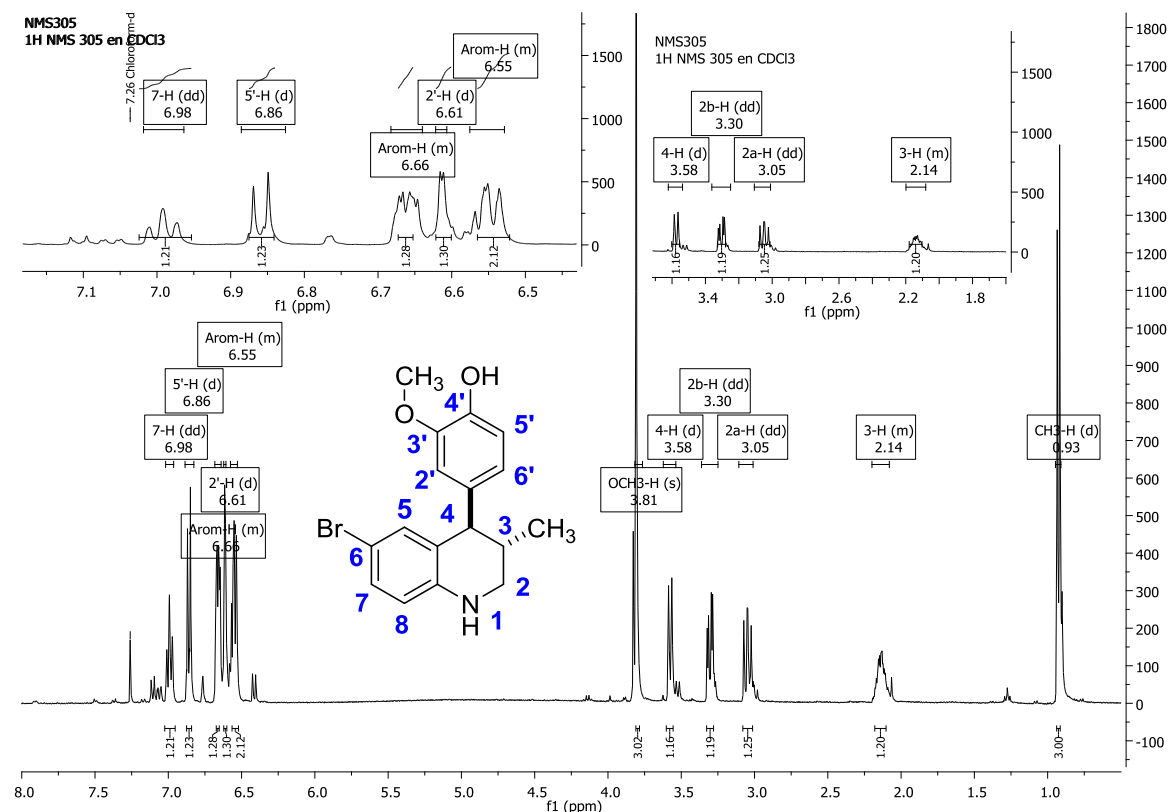


Figura 27. Ampliación de las señales en el espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

El análisis del espectro de ^{13}C -RMN de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**) indicó que el número de señales en el espectro coinciden con el número de señales presentes en la molécula.

De entre todas las señales observadas en el espectro, se destacan la señal presente en 35.04 ppm correspondiente al carbono C-3, la señal presente en 47.60 ppm correspondiente al carbono C-4, así como la señal presente a 51.20 ppm correspondiente al carbono C-2, así como la ausencia de la señal asociada al carbono metilénico del grupo fenilo ($\text{CH}_2\text{-Ph}$), el cual fue removido del nitrógeno tetrahidroquinolínico (Figura 28).

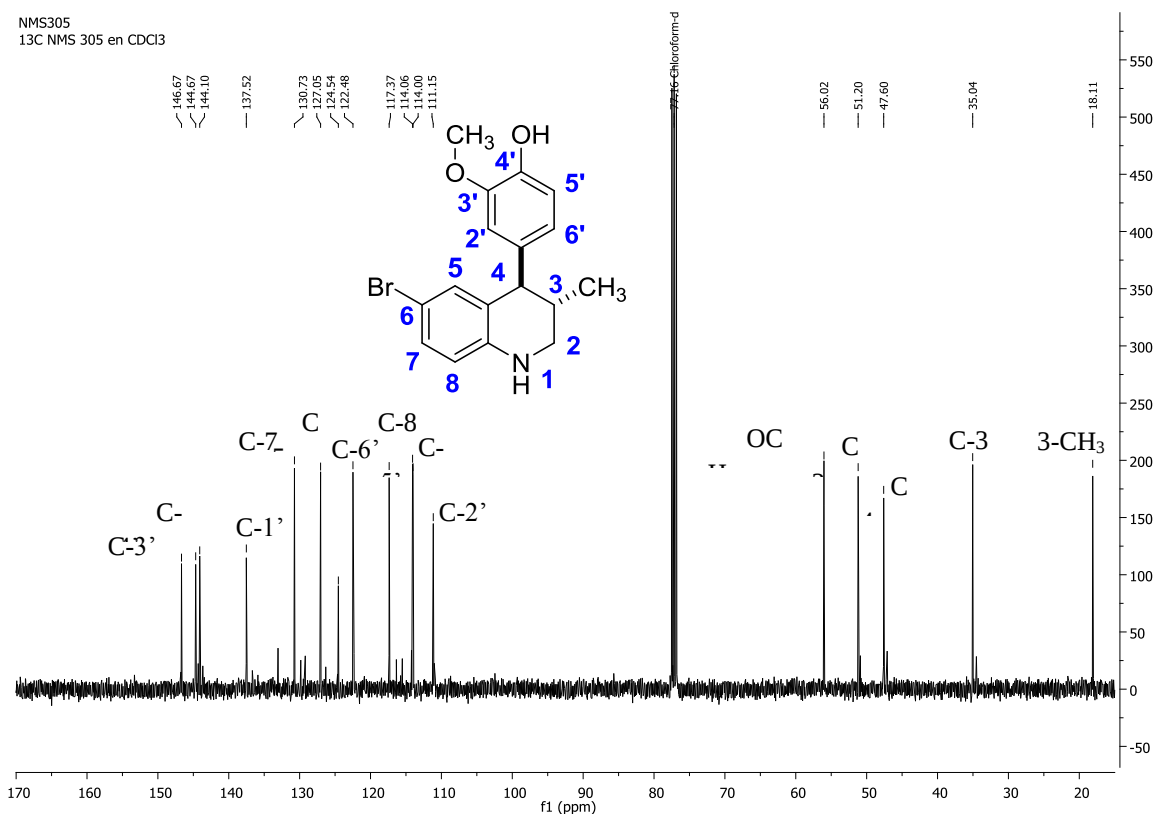


Figura 28. Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

Como complemento de la información extraída a partir del espectro de ^{13}C -RMN se realizaron experimentos de DEPT-135 (Figura 29). Dicho espectro permitió corroborar algunas de las asignaciones realizadas previamente con el espectro de ^{13}C -RMN, gracias a la diferencia de fases entre las señales de los carbonos secundarios con las de los carbonos primarios y terciarios, además de la no aparición de señales de los carbonos cuaternarios. En el espectro DEPT-135 se presenta una señal con fase negativa correspondiente al único carbono metilénico (C-2) presente en la molécula, además de otras diez señales con fase positiva perteneciente a los carbonos metínicos. Algunas de las señales que se observan en el espectro DEPT-135 se encuentran ubicadas a 18.04 ppm, 34.97 ppm, 47.53 ppm, 51.13 ppm y 55.95 ppm, las cuales correspondieron a los carbonos

3-CH₃, C-3, C-2, C-4 y OCH₃, respectivamente. De esta manera, se asignaron señales que aportan significativamente a la elucidación estructural del compuesto tetrahydroquinolínico **3d**.

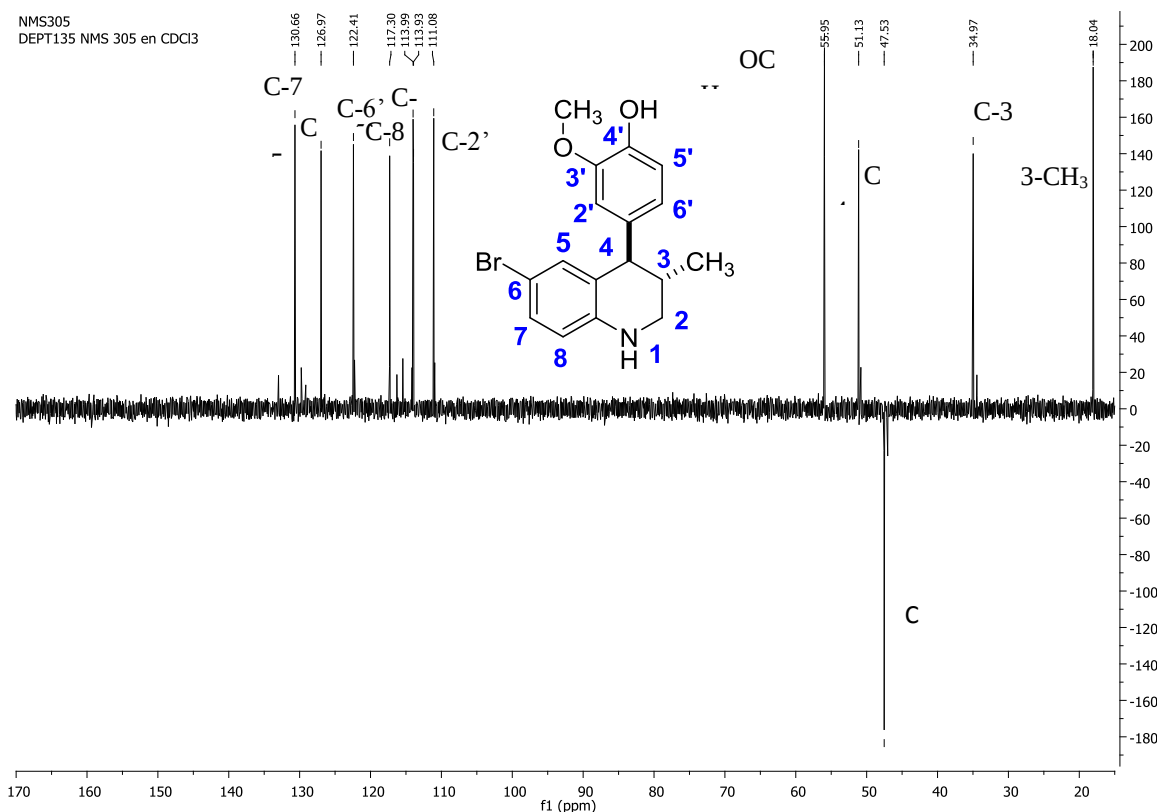


Figura 29. Espectro DEPT-135 y asignación de señales de 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3d**).

Con el objeto de realizar una inequívoca elucidación estructural, además del análisis de los espectros unidimensionales, a continuación, se muestra el análisis del espectro bidimensional de correlación homonuclear ¹H,¹H-COSY.

El espectro del experimento ¹H,¹H-COSY del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**3d**), ayudó a corroborar la correlación de algunos protones geminales y vecinales. A partir de este espectro, se observa el respectivo acoplamiento entre los protones 3-

H con 3-CH₃, 3-H con 2a-H, 3-H con 2b-H, y 3-H con 4-H. de igual forma, se aprecia el acoplamiento entre los protones geminales 2a-H y 2b-H en la sección media del espectro (Figura 30). Por último, se presentan las correlaciones pertenecientes a los protones aromáticos en la sección inferior del espectro.

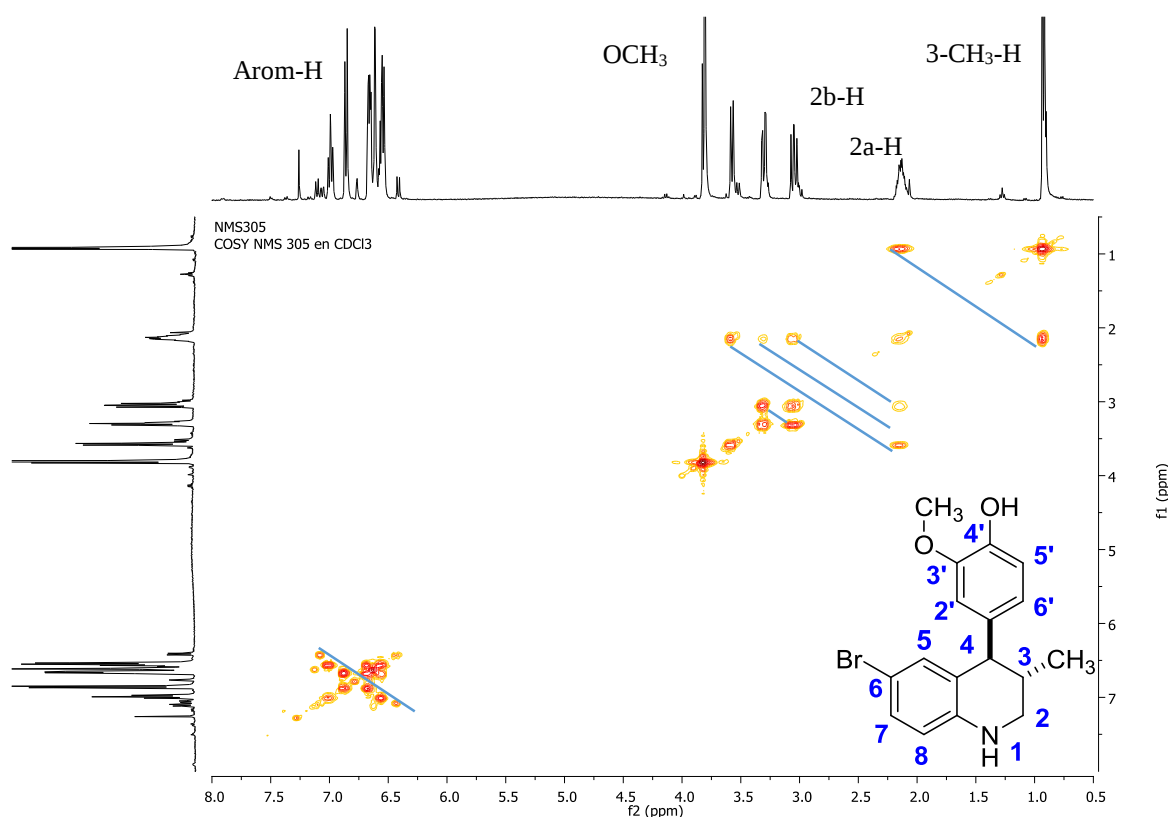
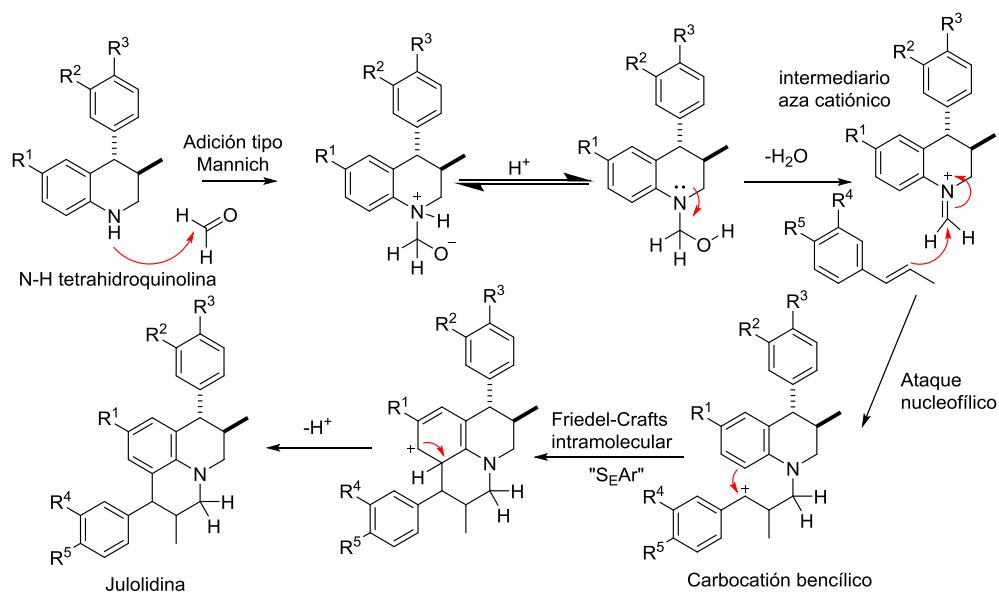


Figura 30. Correlación entre protones en el espectro COSY del 6-bromo-4-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3d**).

Con base en la información estructural obtenida luego de la completa caracterización los compuestos **3d**, **3h-i**, se puede afirmar que la síntesis de los respectivos derivados se llevó a cabo de manera exitosa.

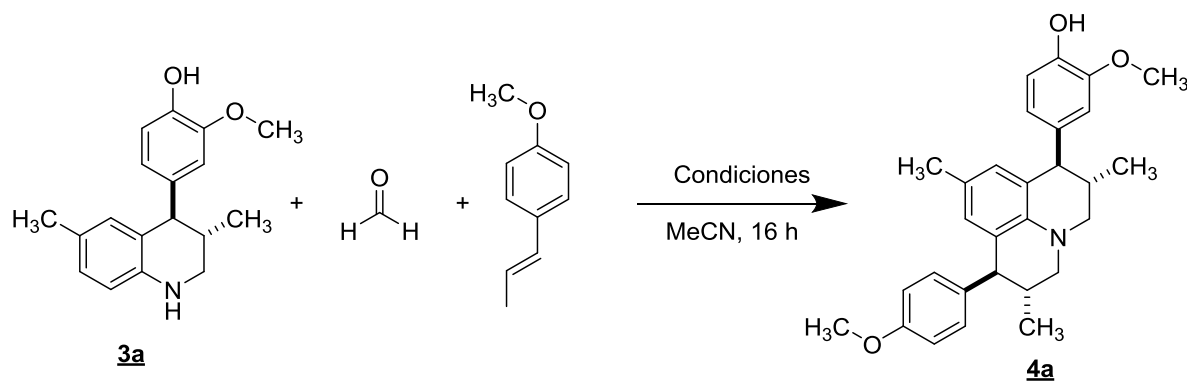
6.3 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas asimétricas

Luego de haber obtenido satisfactoriamente los precursores 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-j**), se procedió a la síntesis de los productos finales de este trabajo de investigación, las 1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina 9-sustituidas (**4a-h**). Para llevar a cabo la síntesis de estos compuestos de interés fue empleada nuevamente en el proceso sintético la reacción de Povarov catiónica (proceso reiterativo). Al igual que en la síntesis del núcleo tetrahidroquinolínico, la reacción es catalizada por diferentes ácidos de Brønsted, entre los cuales se destaca el ácido trifluoroacético (Simões, y otros, 2013), el cual permite que la reacción pueda llevarse con buenos rendimientos y perfiles de reacción más limpios. Una posible ruta mecanística para acceder a dichas julolidinas se resume en el Esquema 28.



Esquema 28. Ruta mecanística propuesta para acceder a las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-h).

Tal como se describió anteriormente, el mecanismo de la reacción de Povarov catiónica involucra un proceso dominó, donde en primer lugar ocurre una reacción de adición tipo Mannich en la cual se obtiene un intermediario aza-catiónico, el cual luego de un ataque nucleofílico permite la formación de un carbocatión bencílico, que a su vez sirve de precursor para una reacción de Friedel-Crafts intramolecular, generando así el sistema tricíclico de interés, las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-h**).



Esquema 29. Evaluación de las condiciones de reacción para acceder a la 1,7-diaril-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**).

Para llevar a cabo la síntesis de los compuestos 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas 9-sustituidas (**4a-i**) (Esquema 29) en este trabajo fueron evaluadas diferentes condiciones de reacción, teniendo en cuenta algunas metodologías previamente reportadas en la literatura (Abranches, De Paiva, De Fátima, Martins, & Fernandes, 2018), (Mellor, Merriman, & Mitchel, 1995), (Muhuhi & Spaller, 2006) así como algunos trabajos propios (Bohórquez, A. R. R.; Romero-Daza, J.; Acelas, M., 2016) en la reacción de Povarov catiónica. En todos los ensayos fue empleado acetonitrilo como disolvente, además se mantuvo una relación estequiometría entre los reactivos y todos los ensayos fueron realizados con un tiempo de reacción de 16 h (toda la noche). En la Tabla 9 se resumen los

resultados obtenidos para el estudio del efecto de diferentes ácidos de Brønsted y de Lewis disponibles en el laboratorio, así como la variación en la temperatura de reacción.

Tabla 9.

Condiciones de reacción ensayadas en la obtención de los compuestos 4a.

Entrada ^a	Aspecto	Rto.	Condiciones
1	Aceite rojo	40	0,5 eq. <i>p</i> -TsOH
2	Aceite rojo	41	1eq. HCl 40%
3	Aceite rojo	45	10% InCl ₃
4	Aceite rojo	39	10% BiCl ₃
5	Aceite rojo	46	1eq. BF ₃ .OEt,
6	Sólido	60	1eq. TFA, 0°C

^a compuesto 4a ^b después de purificación en cromatografía en columna.

Si bien en todos los casos existe conversión al producto deseado, se evidencia la efectividad del ácido trifluoroacético como catalizador para acceder al compuesto **4a**, vale la pena anotar que el producto fue un sólido amarillo, el cual se pudo obtener con mayor nivel de pureza en comparación con los otros catalizadores ensayados, debido a que el perfil de reacción para dicho catalizador resultó ser mucho más limpio.

De esta forma, a partir de las 4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-j**), formaldehído y tres propenilbencenos (*trans*-anetol, *iso*-eugenol, *iso*-safrol), y empleando la reacción de Povarov catiónica, fue posible acceder a las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-h**). Esta reacción transcurre en acetonitrilo como disolvente y es catalizada por el ácido trifluoroacético. Los respectivos productos julolidínicos fueron obtenidos con buenos rendimientos de reacción (Tabla 10).

Tabla 10.

Propiedades fisicoquímicas de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-h).

Comp. 4	R1	R2	R3	R4	R5	Aspecto	Rto. (%) ^a	P. F. (°C)
<u>a</u>	CH ₃	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	Sólido amarillo	60	139- 141
<u>b</u>	OCH ₃	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	Aceite rojo	70 ^b	----
<u>c</u>	Cl	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	Aceite naranja	42 ^b	----
<u>d</u>	Br	OCH ₃	OH	H	OCH ₃	Aceite amarillo	22	----
<u>e</u>	CH ₃	OCH ₃	OH	-OCH ₂ O-		Sólido rojizo	53	145- 149
<u>f</u>	CH ₃	H	OCH ₃	-OCH ₂ O-		Sólido cr. blanco	32	99-102
<u>g</u>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	OH	Sólido naranja	57	88-91
<u>h</u>	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃	H	OCH ₃	Sólido amarillo	40	135- 137

^a después de purificación en cromatografía en columna. ^b catalizado por *p*-TsOH.

La completa caracterización estructural de los productos **4a-h**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales disponibles. Inicialmente se empleó la espectroscopia IR como prueba diagnóstica de la formación del compuesto y luego se realizó el análisis de ESI-MS. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo por medio de experimentos de RMN mono- (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y bidimensionales (¹H, ¹H-COSY, HMBC y HSQC).

El análisis por medio de espectroscopia infrarroja indicó coherencia entre la estructura de cada molécula y las bandas de absorción presentes en cada uno de sus espectros, confirmando grupos funcionales característicos de estos compuestos julolidínicos. A manera de ejemplo se presenta el

espectro del 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**) (Figura 31).

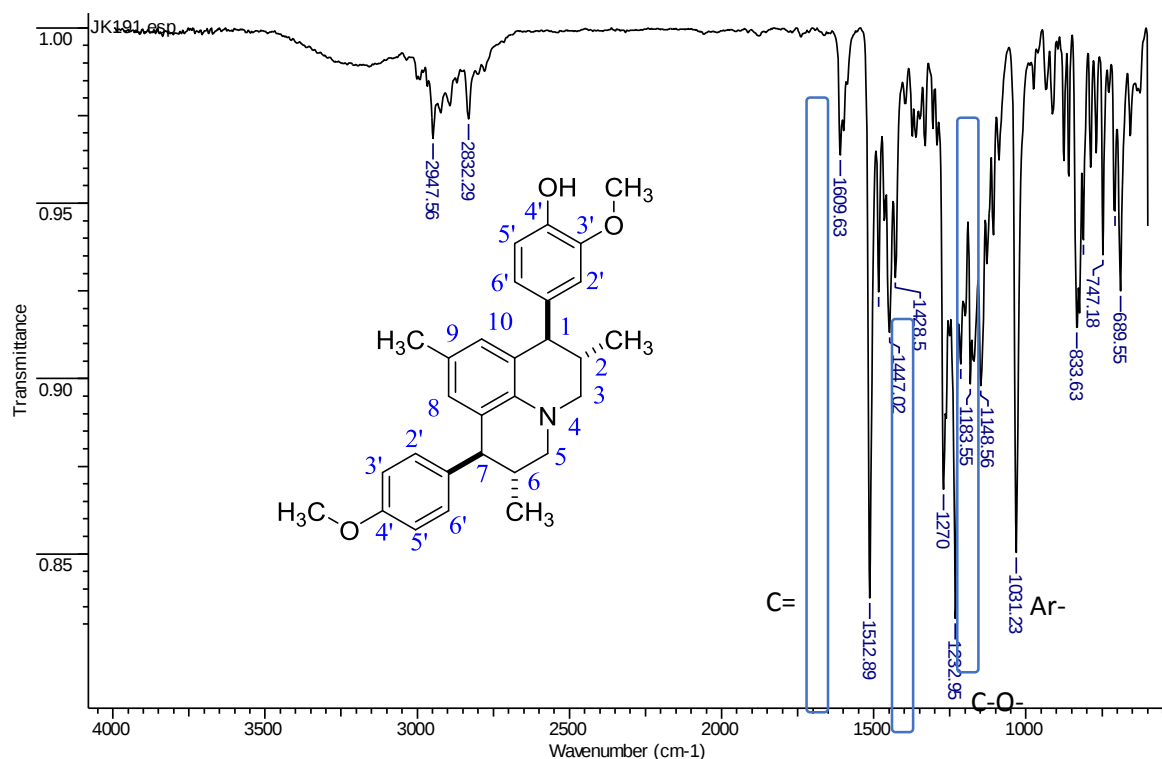


Figura 31. Espectro IR de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**).

En el espectro IR se puede observar alrededor de 1513 cm^{-1} la presencia de una banda vibración de tensión C=C, correspondiente a los fragmentos aromáticos presentes en la molécula y de manera complementaria, se observa la banda vibración de tensión C-O-C a 1233 cm^{-1} . Además, encontramos la banda tensión Ar-O-R del metil éter precursor propenilbencénico a 1031 cm^{-1} , que al agregarse aumenta la intensidad de la señal que ya se presentaba para ese grupo. Otra evidencia de que la reacción de ciclación se llevó a cabo es la desaparición de la banda de absorción correspondiente a la tensión N-H de la amina secundaria a por encima de 3000 cm^{-1} (Figura 31).

Los resultados anteriormente descritos contribuyen a la elucidación de los principales grupos funcionales presentes en la estructura de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-h**). La información de los rendimientos de reacción y las bandas características de cada uno de los compuestos sintetizados en ésta etapa se encuentran resumidos en la Tabla 11.

Tabla 11.

Bandas de vibración en el IR de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-h).

Comp. 4	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)		
	Vib. Tensión	Vib. Tensión	Vib. Tensión
	C=C	C-O-C	Ar-O-R
a	1513	1233	1031
b	1509	1241	1033
c	1509	1245	1033
d	1509	1241	1031
e	1505	1237	1033
f	1505	1239	1033
g	1511	1257	1027
h	1502	1235	1027

Siguiendo con la caracterización estructural de los compuestos de interés (**4a-h**) y particularmente, con el objeto de determinar las masas nominales de dichos compuestos, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray ESI-MS. Vale la pena anotar que no se encontró un patrón de masas consistente asociado a las señales observadas en el espectro de masas (*full scan*); algunos ejemplos de espectro de masas de las respectivas julolidinas se muestran en los respectivos anexos.

A modo de ejemplo, se muestra el espectro *full scan* de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**) (Figura 32), en el cual se observan dos señales

características. La primera señal está a una masa de m/z 442 Da y corresponde al aducto del ión molecular menos un protón $[M-H]^+$ y también se aprecia la formación de un dímero del ión molecular menos cuatro protones más un átomo de potasio $[(2(M-H)-4H)+K]^+$ con una masa m/z 918 Da.

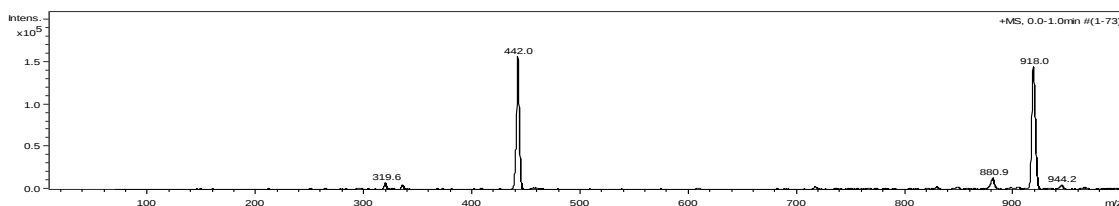


Figura 32. Espectro ESI-MS (*full scan*) de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**).

Una de las más importantes evidencias de que la masa molecular propuesta para los compuestos evaluados corresponde a la masa molecular condensada de dichos compuestos, es el análisis de su patrón isotópico; se seleccionó el patrón isotópico del aducto del ión molecular menos un protón $[M-H]^+$, el cual permite asegurar que los respectivos derivados fueron sintetizados debido a que se encontró el ión molecular menos uno o más átomos de hidrógeno en la mayoría de los compuestos (Figura 33). Los datos calculados de la distribución isotópica (Figura 33a) presentan una alta correlación con los datos experimentales (Figura 33b), lo cual permite asegurar que las masas moleculares condensadas efectivamente corresponden al respectivo ion molecular, el cual es fue suficientemente estable para ser detectado en los aductos de la mayoría de los compuestos **4a-h**.

La distribución isotópica mostrada anteriormente fue calculada mediante el software Compass IsotopePattern, el cual viene incluido en el espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonics).

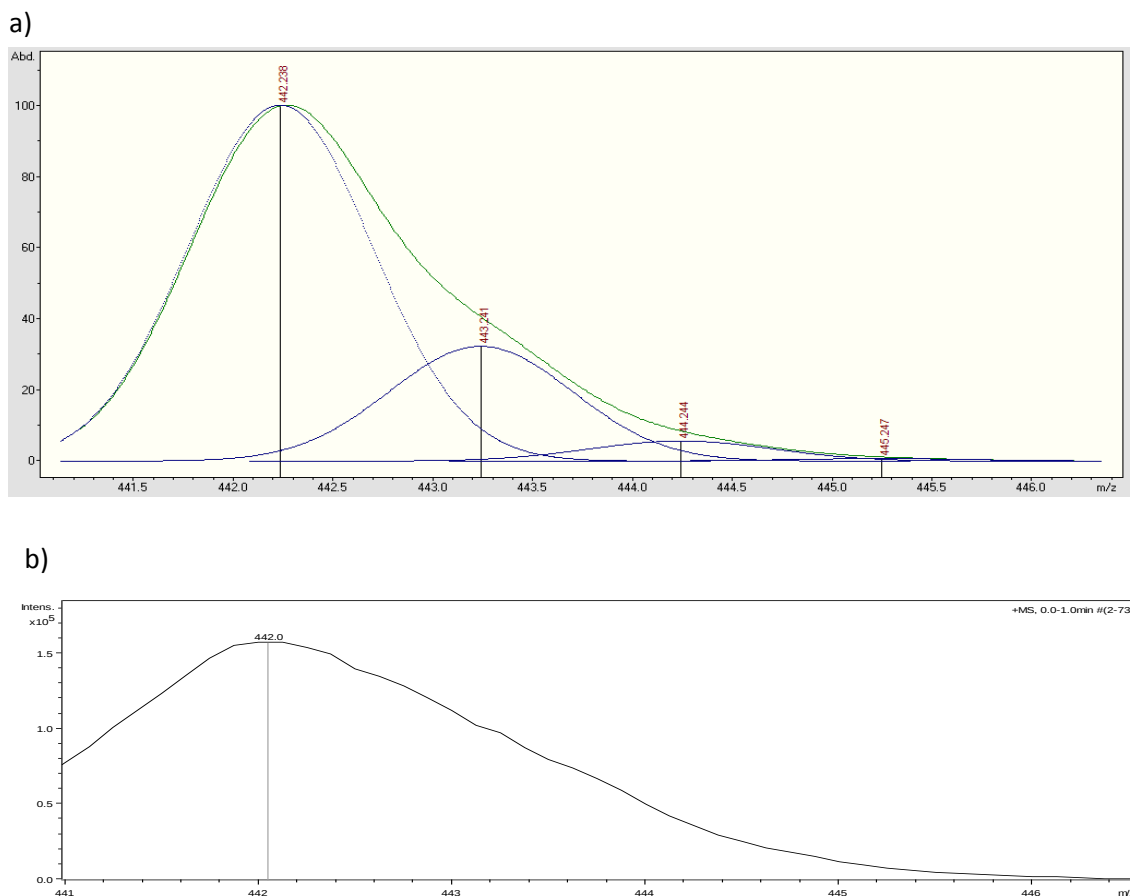


Figura 33. Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más sodio de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**). a. calculada. b. experimental.

Finalmente, las estructuras moleculares de los compuestos 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-h**) fueron estudiadas por medio de resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y para algunos casos, la asignación de los protones se hizo con la ayuda de la interpretación de experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).

De acuerdo con los resultados observados en los espectros de ^1H -RMN de los compuestos 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-h**), fue posible la caracterización inequívoca de los derivados

julolidínicos **4a** y **4f-h**, toda vez que los espectros para los compuestos **4b-e** no pudieron ser caracterizados mediante esta técnica debido que tras la purificación no se logró retirar la fuerte contaminación persistente que no permitió una suficiente resolución en sus espectros; además, se pueden apreciar en los espectros de los compuestos **4a** y **4f-h** las señales provenientes de las tetrahydroquinolinas precursoras más las señales extra aportadas por el otro grupo propenilbencénico incorporado en la estructura (Figura 34).

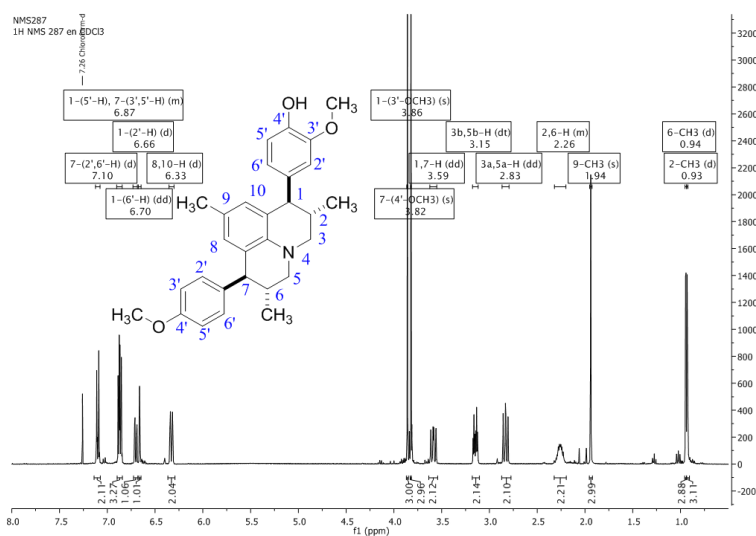


Figura 34. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**).

Al observar detalladamente cada una de las señales en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **4a** (Figura 34), se lograron determinar las constantes de acoplamiento de cada una de las señales que presentan desdoblamientos característicos. Inicialmente, en la región aromática se observan cinco señales: Un doblete ubicado a 7.10 ppm con constante de acoplamiento $J = 8.7$ Hz, correspondiente a los protones ($2',6'$ -H) del grupo aromático unido al carbono C-7 del anillo julolidínico, un multiplete presente entre 6.90-6.84 ppm, correspondiente a los protones ($5'$ -H) del

grupo arilo en unido al carbono C-1 y los protones (3',5'-H) del grupo arilo unido al carbono C-7 de la julolidina. Se observa, además, una doble dobleta a 6.70 ppm con constantes de acoplamiento $J = 8.1, 1.9$ Hz, relacionado con el protón (6'-H) del grupo arilo unido al carbono C-1, al igual que un doblete presente a 6.66 ppm con una constante de acoplamiento $J = 1.9$ Hz, correspondiente al protón (2'-H) unido al mismo grupo arilo que se encuentra en el carbono C-1 de la respectiva julolidina. La quinta señal, que corresponde a un doblete ubicado a 6.33 ppm relacionado a los protones aromáticos 8-H y 10-H. Hacia campo alto, se encuentran dos singletes ubicados a 3.86 ppm y 3.82 ppm, ambos pertenecientes a protones del grupo metoxilo (OCH_3). Una doble dobleta a 3.59 ppm con constantes de acoplamiento $J = 12.6, 9.3$ Hz, corresponde a los protones metínicos 1-H y 7-H del núcleo julolidínico. A 3.15 ppm se observa una doble tripleta con constantes de acoplamiento $J = 11.1, 3.7$ Hz, que corresponde a los protones metilénicos diastereotópicos 3b-H y 5b-H, seguido de una doble dobleta a 2.83 ppm con constantes de acoplamiento $J = 11.0, 9.5$ Hz, que corresponde a los protones metilénicos diastereotópicos 3a-H y 5a-H. Finalmente cuatro grupos de señales: un multiplete entre 2.32-2.20 ppm, relacionada a los protones metínicos 2-H y 6-H del anillo julolidínico, seguido de un singlete a 1.94 ppm, relacionado a los protones metílicos (9- CH_3), además de un doblete a 0.94 ppm con una constante de acoplamiento $J = 6.6$ Hz, perteneciente a los protones metílicos 6- CH_3 . Por último, se aprecia una señal ubicada en 0.93 ppm que corresponde a los otros protones metílicos (2- CH_3), como un doblete con constante de acoplamiento $J = 6.6$ Hz. Vale la pena aclarar Las asignaciones se hicieron con ayuda de los experimentos bidimensionales.

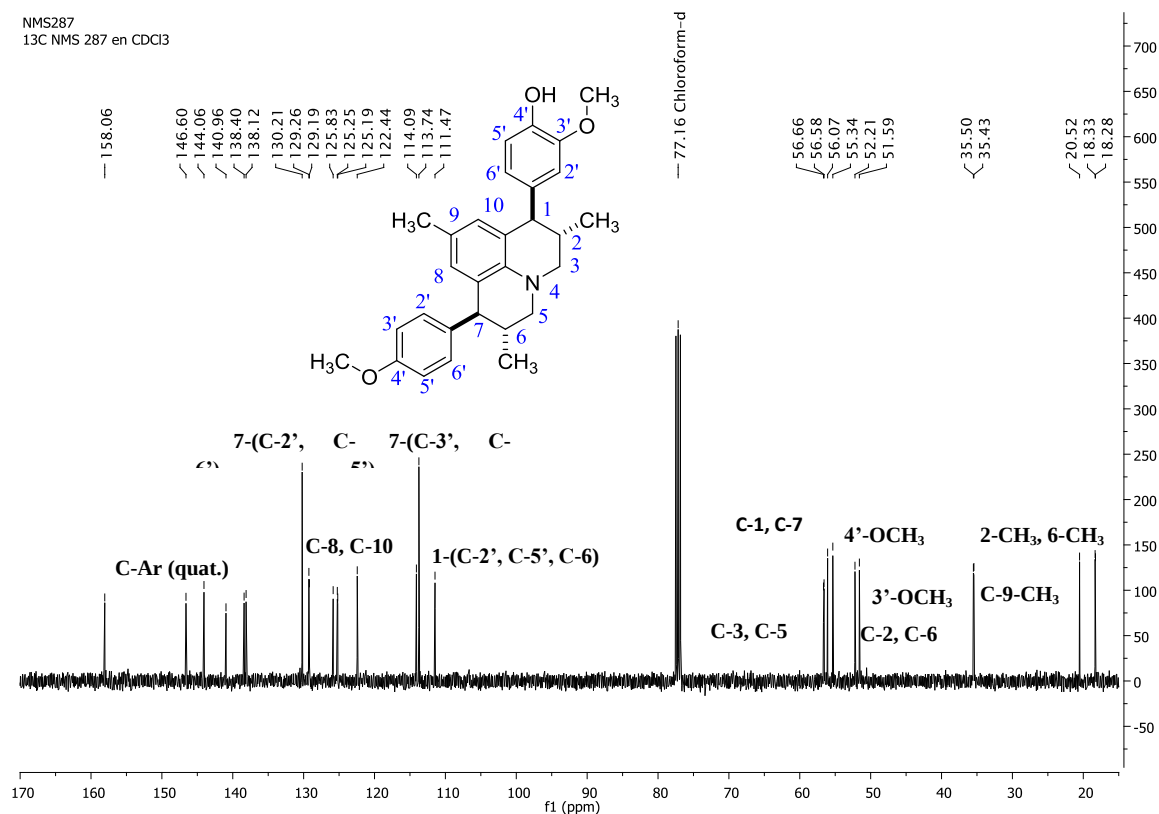


Figura 35. Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4a).

Pasando al análisis del espectro ^{13}C -RMN se evidencia que el número de señales en el espectro coinciden con el número de carbonos presentes la estructura de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**). Comenzando a campos altos, se aprecian las señales pertenecientes a los carbonos alifáticos 2- CH_3 (18 ppm), 6- CH_3 (18 ppm), 9- CH_3 (20 ppm), C-2 (35 ppm), C-6 (35 ppm), 3'- OCH_3 (52 ppm), 4'- OCH_3 (52 ppm), C-1 (55 ppm), C-7 (56 ppm), C-3 (57 ppm) y C-5 (57 ppm). Finalmente, a campos bajos encontramos las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos de los tres anillos presentes en la molécula y hacia la parte final los carbonos cuaternarios de la misma (Figura 35). En el espectro de ^{13}C -RMN se puede apreciar la

cercanía entre muchas de las señales, dando la apariencia de duplicación; esto se debe a la estructura casi simétrica de la molécula.

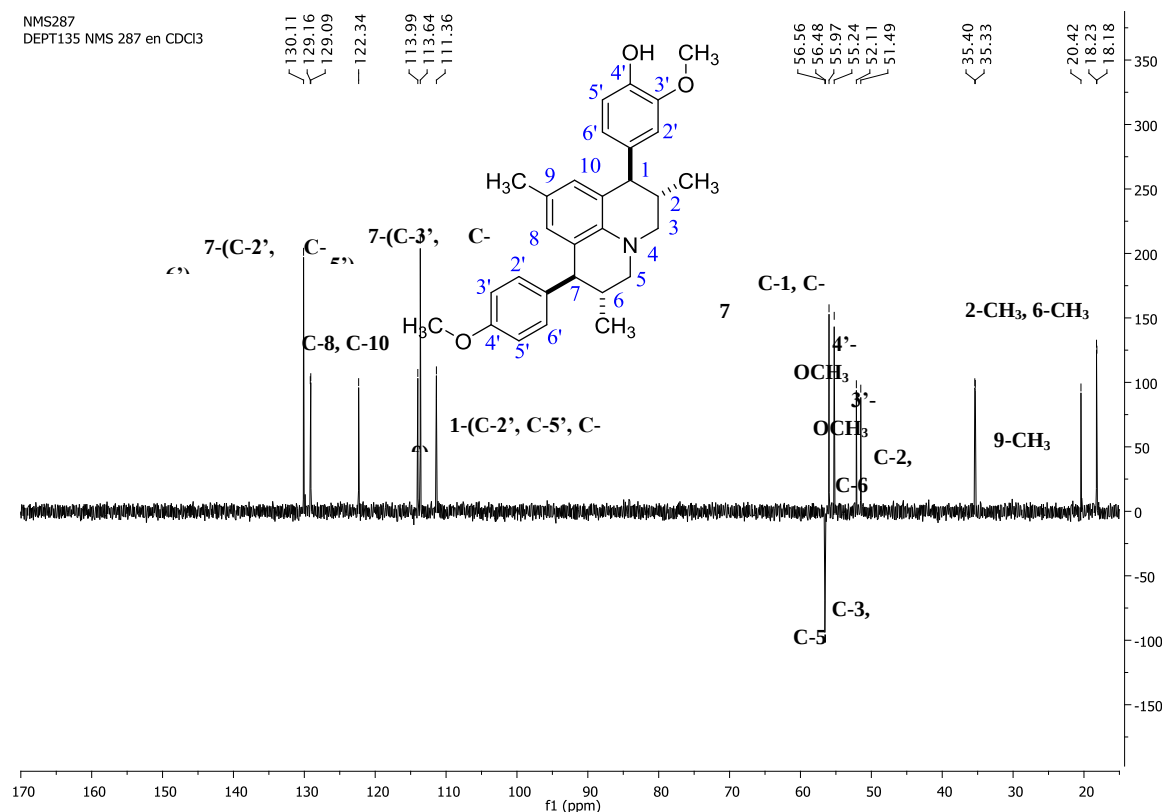


Figura 36. Espectro de DEPT-135 y asignación de señales de 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**).

Como complemento de la información extraída a partir del espectro de ^{13}C -RMN se realizaron experimentos de DEPT-135 (Figura 36). Éste espectro permitió asignar las señales de algunos de los carbonos gracias a la diferencia de fases entre las mismas. De ésta forma se observa que el número de señales positivas corresponden con el número de carbonos metílicos y metínicos presentes en la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**). De la misma manera se puede observar hacia campos altos la aparición de señales negativas

correspondientes a los carbonos metilénicos a 56.58 y 56.66 ppm que corresponden a los carbonos C-3 y C-5 respectivamente, los cuales están presentes en los anillos no aromáticos del compuesto julolidínico.

Para la correcta asignación de los protones presentes en la molécula y por ende la inequívoca elucidación estructural de la julolidina **4a** fue necesario llevar a cabo el análisis de algunos espectros bidimensionales.

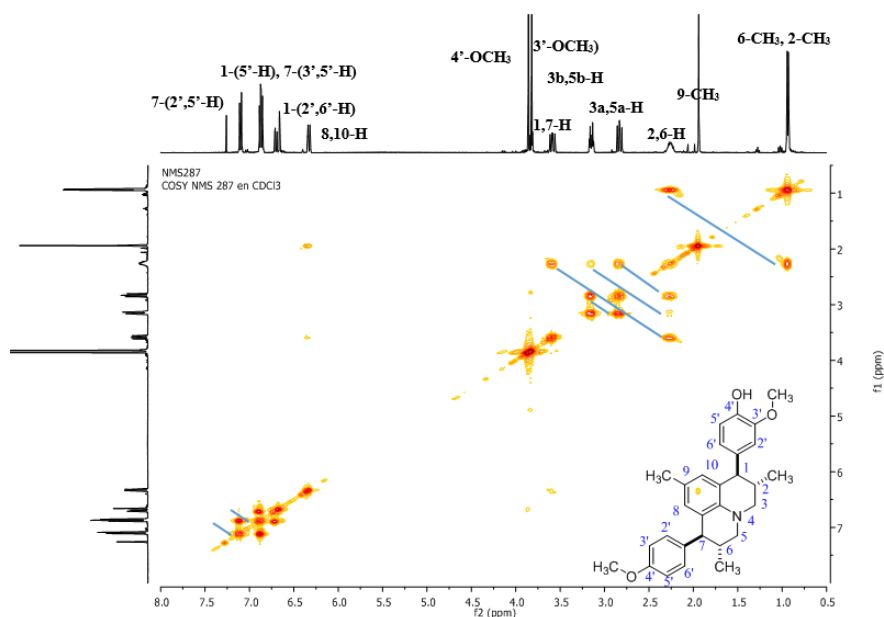


Figura 37. Correlación entre protones en el espectro COSY de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**).

El experimento de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**), ayudó a definir la asignación de algunos protones geminales y vecinales presentes en la molécula y que no pudieron asignarse por medio de las constantes de acoplamiento obtenidas en el experimento unidimensional, esto a causa de la

presencia de varias señales con multiplicidad no definida o la convergencia de más de una señal en un grupo de señales. A partir del espectro se pueden confirmar los respectivos acoplamientos de los protones metínicos 2-H y 6-H con los protones metílicos (2-CH₃ y 6-CH₃) y los protones metilénicos (3a,5a-H y 3b,5b-H), además del acoplamiento de los protones metínicos 2-H y 6-H con protones metínicos (1-H y 7-H). Por otro lado, en la región alifática finalmente se observa el acoplamiento entre los protones geminales 3a,3b-H y 5a,5b-H (Figura 38; **Error! No se encuentra el origen de la referencia.**). En la región aromática se puede ver algunos acoplamientos entre los respectivos protones aromáticos.

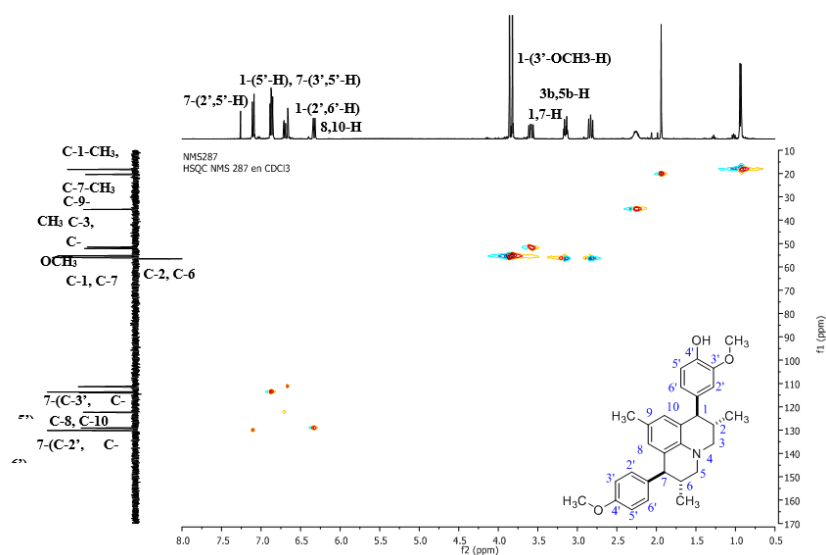
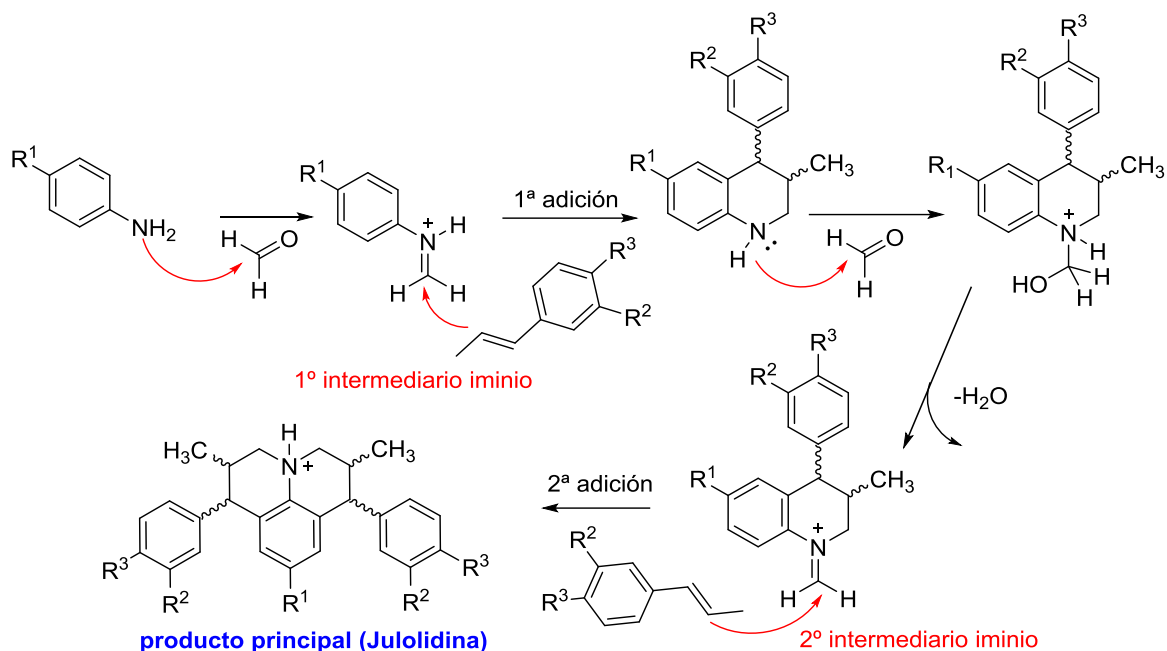


Figura 38. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 1-(3-metoxi-4-hidroxifenil)-7-(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4a**).

A partir del espectro bidimensional ^1H , ^{13}C HSQC (Figura 38) se pudo asignar cada uno de los protones al respectivo carbono presente en la estructura de manera inequívoca. Además, vale la pena resaltar que éste experimento permitió observar los dos pares de protones diastereotópicos anteriormente mencionados 3-H y 5-H de la parte derecha del espectro.

6.4 Síntesis de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas simétricas a través de un proceso “one-pot” vía la reacciones de Povarov catiónica de tres componentes

Luego de haber obtenido satisfactoriamente los productos finales de interés de esta investigación, las 1,7-diaril-2,6-dimetiljulolidina asimétricas, se procedió a la síntesis de una nueva otra serie de compuestos julolidínicos simétricos, las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4i-r**). Para llevar a cabo la síntesis de los estos compuestos **4i-r** de interés se emplearon como precursores las respectivas anilinas 4-sustituidas, y como herramienta sintética reacción de Povarov catiónica reiterativa (*one-pot*) la metodología descrita fue adoptada a partir del trabajo de Fernandes y colaboradores (Simões, y otros, 2013), quienes reportaron que la es catalizada por ácido trifluoroacético y los productos fueron obtenidos buenos rendimientos. En el Esquema 30 se propone un mecanismo para la obtención de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4i-r**).



Esquema 30. Mecanismo propuesto para acceder a las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4i-r).

La reacción de Povarov se llevó a cabo a cabo entre las anilinas 4-sustituidas, formaldehído y los tres propenilbencenos (*trans*-anetol, *iso*-eugenol, *iso*-safrol), iniciando a 0 °C, y permitiendo al sistema reaccionar durante toda la noche para asegurar una reacción completa. Los respectivos productos julolidínicos **4i-r** fueron obtenidos en su mayoría como mezcla de diastereoisómeros, sólidos y con buenos rendimientos de reacción. Tras un breve estudio de las condiciones de reacción (Tabla 12), incluyendo diferentes catalizadores, se escogió el ácido trifluoroacético, el cual mostró mayor capacidad catalítica y selectividad de la reacción.

Tabla 12

*Resumen de las diferentes condiciones de reacción ensayadas en la obtención de los compuestos **4i-r**.*

Entrada	R ¹	R ²	R ³	Aspecto	Rto. (%)	Condiciones
1	Br	OCH ₃	OH	N-metil THO A Sólido	10	1 eq. <i>p</i> -TSOH, CH ₃ CN
2	Br	OCH ₃	OH	blanco	39	1 eq. TFA, MeCN, 1h reflujo
3	Br	OCH ₃	OH	Sólido	41	0,5 eq. HCl 37%, MeCN
4	Br	OCH ₃	OH	narania Aceite	36	H ₂ SO ₄ 10% mol, MeCN
5	Br	OCH ₃	OH	narania Sólido narania	86	1eq. TFA, 0°C, MeCN

Una vez establecidas las mejores condiciones de reacción, se procedió a llevar a cabo la obtención de los respectivos compuestos julolidínicos **4i-r**. En la siguiente tabla se resumen las bandas más importantes observadas en el espectro IR, rendimientos, relación diastereomérica (*dr*) y puntos de fusión para cada uno de ellos (Tabla 13).

La síntesis de los compuestos **4s-v** fue llevada a cabo mediante una *O*-metilación del grupo hidroxilo de las respectivas julolidinas **4i-l**; estas julolidinas una vez sintetizadas y purificadas, se hicieron reaccionar con yodometano en *N,N*-dimetilformamida (DMF) como disolvente. La reacción fue catalizada por carbonato de potasio y Los respectivos productos 1,7-(3',4'-dimetoxi)-julolidínicos (**4s-v**) fueron obtenidos en su mayoría como mezcla de diastereoisómeros, sólidos y con buenos rendimientos de reacción (Tabla 13).

La completa caracterización estructural de los productos **4i-v**, se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales disponibles. Inicialmente se empleó la espectroscopia IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto. Luego se realizó el análisis de ESI-EM. La

confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo por medio de experimentos de RMN mono- (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales (^1H , ^1H -COSY, HMBC y HSQC).

Tabla 13.

Bandas de absorción características en el IR de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4i-v).

Comp. 4	Bandas de absorción en el espectro IR (cm^{-1})					Punto de fusión ($^{\circ}\text{C}$) ^c
	Vib.	Vib.	Vib.	Re		
	Tensión	Tensión	Tensión	nd ^a	<i>dr</i> ^b	
	C=C	C-O-C	Ar-O-R	(%)		
i ^d	1507	1231	1033	80	68:32	175-178
j	1502	1229	1031	92	93:7	136-138
k	1505	1229	1031	75	65:35	169-171
l	1507	1231	1031	86	---	170-172
m	1508	1235	1033	36	80:20	109-111
n	1504	1233	1035	44	81:19	113-115
o	1509	1243	1031	80	85:15	118-121
p	1492	1239	1031	36	92:8	---
q	1484	1237	1035	50	68:32	136-139
r	1484	1237	1035	60	57:43	138-140
s	1511	1258	1027	27	64:36	---
t	1515	1231	1026	45	95:5	140-142
u	1513	1254	1025	75	88:12	185-187
v	1513	1233	1025	70	61:39	174-176

^a Rendimiento después de separado por CC, ^b Calculado a partir de ^1H RMN, ^c Puntos de fusión no corregidos, ^d Cuando se empleó radiación por microondas (50 W, 20 min) el compuesto fue obtenido con un rendimiento de 52%.

El análisis por medio de espectroscopia infrarroja indicó coherencia entre la estructura de cada molécula y las bandas de absorción resultantes en cada uno de sus espectros, confirmando grupos funcionales característicos de estos compuestos julolidínicos. A manera de ejemplo se presenta el espectro de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**) (Figura 39).

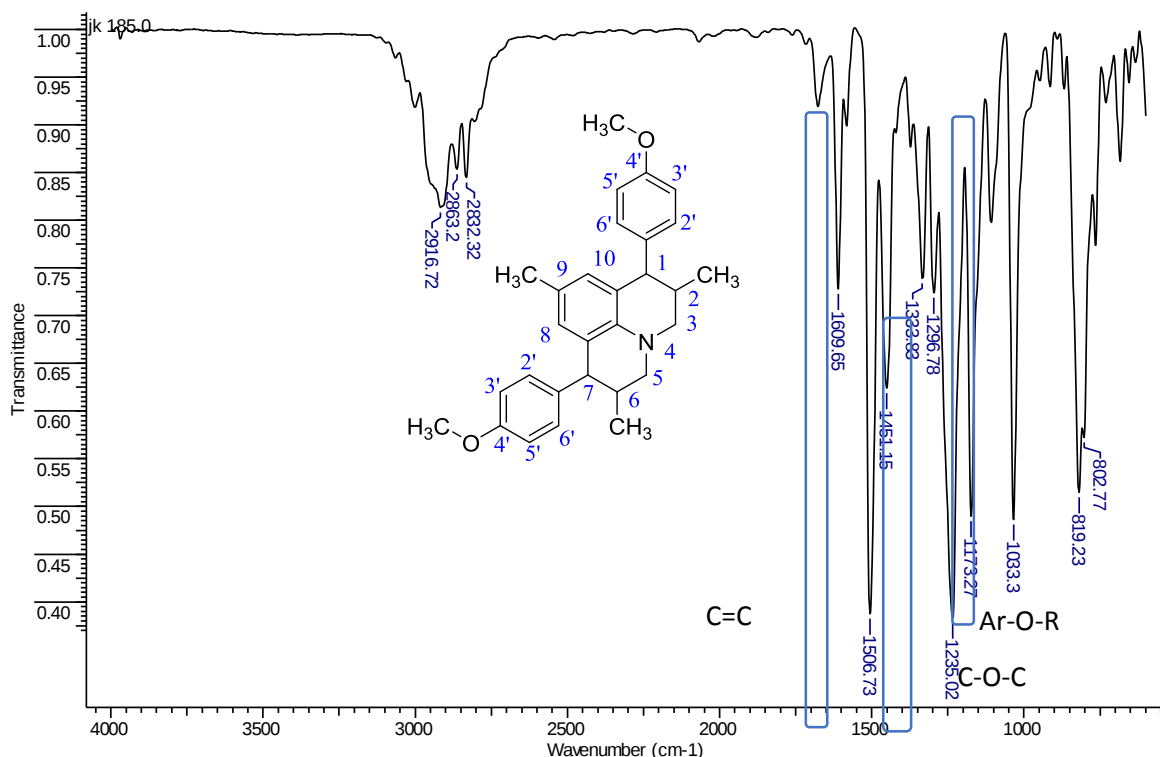


Figura 39. Espectro IR de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**).

En el espectro IR se puede observar alrededor de 1508 cm^{-1} la presencia de una banda vibración de tensión C=C, correspondiente a los fragmentos aromáticos presentes en la molécula y de manera complementaria, se observa la banda vibración de tensión C-O-C a 1235 cm^{-1} . Además, encontramos la banda tensión Ar-O-R del metil éter precursor propenilbencénico a 1033 cm^{-1} (Figura 39). Los resultados anteriormente descritos contribuyen a la elucidación de los principales grupos funcionales presentes en la estructura de los 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4i-v**).

Siguiendo con la caracterización estructural de los compuestos de interés (**4i-v**) y particularmente con el objeto de determinar las masas nominales de dichos compuestos, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray ESI-MS. A modo de ejemplo, se muestra el espectro *full scan* del 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**) (Figura 40), en el cual se observa una señal característica en m/z 424 Da y corresponde al aducto del ión molecular menos cuatro protones $[M-4H]^+$.

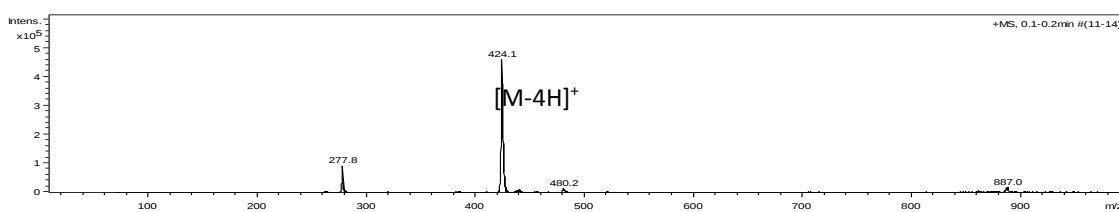


Figura 40. Espectro ESI-MS (*full scan*) de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**).

Una de las más importantes evidencias de que la masa molecular propuesta para los compuestos evaluados, corresponde a la masa molecular condensada de dichos compuestos, es el análisis de su patrón isotópico; se seleccionó el patrón isotópico del aducto del ión molecular menos cuatro átomos de hidrógeno $[M-4H]^+$, el cual permite asegurar que los respectivos derivados julolidínicos fueron sintetizados debido a que se encontró ión molecular menos uno o más átomos de hidrógeno en la mayoría de los compuestos (Figura 41). Los datos calculados de la distribución isotópica (Figura 41a) presentan una alta correlación con los datos experimentales (Figura 41b), lo cual permite asegurar que las masas moleculares condensadas efectivamente corresponden al respectivo ion molecular, el fue suficientemente estable para ser detectado en la mayoría de los aductos de los compuestos **4i-v** sintetizados.

La distribución isotópica mostrada anteriormente fue calculada, al igual que las veces anteriores con el software Compass IsotopePattern, el cual viene incluido en el espectrómetro de masas Amazon X (Bruker Daltonics).

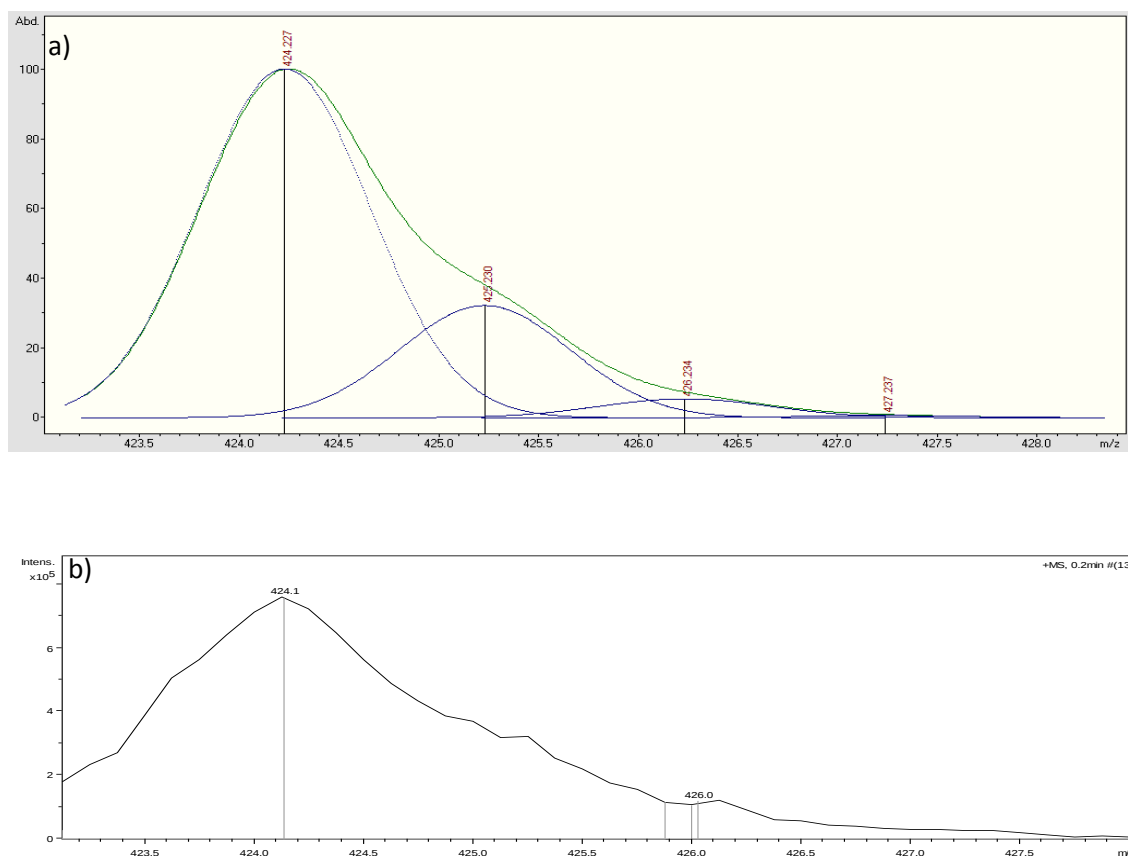


Figura 41. Comparación de la distribución isotópica del ión molecular más sodio de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**). a. calculada. b. experimental.

Finalmente, las estructuras moleculares de los compuestos 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4i-y**) se confirmaron por medio de resonancia magnética nuclear unidimensional (¹H-RMN, ¹³C-RMN, DEPT-135) y para algunos casos, la asignación de protones se hizo con la ayuda de la interpretación de experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).

En el espectro de ^1H -RMN de los compuestos 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4i-v**) se pueden apreciar las mismas señales que se observan en los espectros protónicos de los compuestos (**4a-h**). Sin embargo, debido al alto grado de simetría estructural se observan las señales con mayor resolución, así como la presencia de señales duplicadas que indican en la mayoría de los casos la obtención del compuesto de interés como una mezcla de diastereoisómeros. Es por esto, que para la descripción de los respectivos espectros se tomaron las señales correspondientes al diastereoisómero mayoritario y se calculó la relación diastereomérica (*dr*) a partir de la relación entre las integrales de las señales presentes en el espectro ^1H RMN que corresponde a cada diastereoisómero (Figura 42).

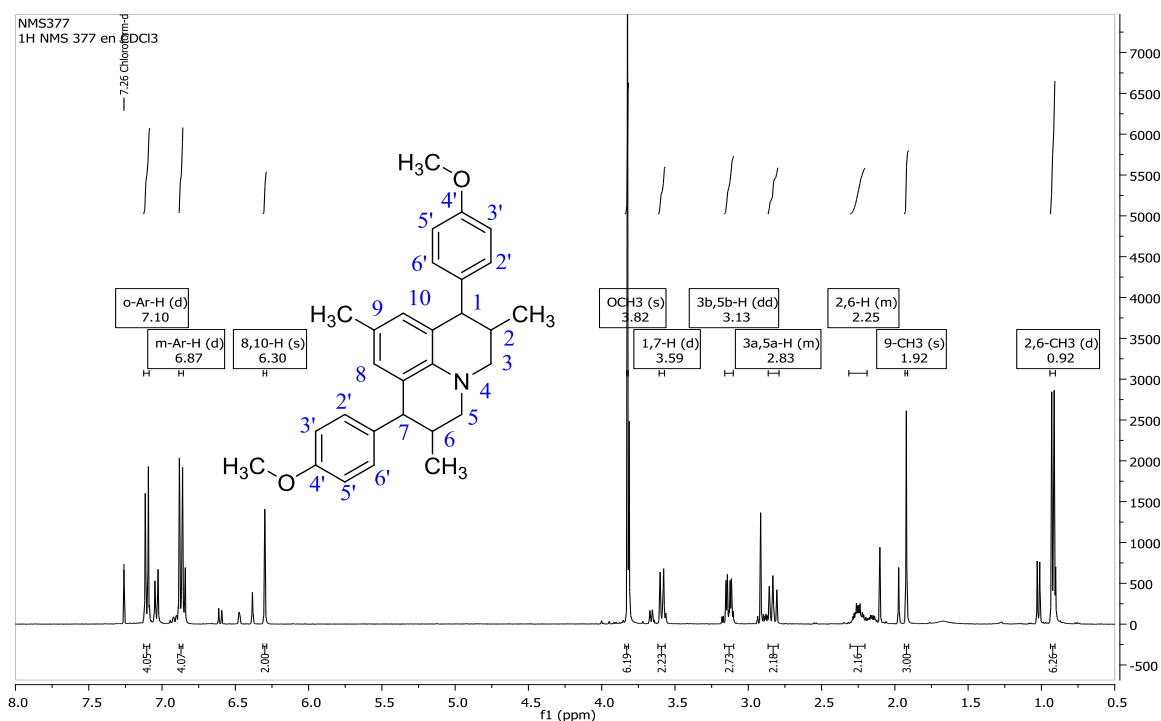


Figura 42. Espectro de ^1H -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**).

Al observar detalladamente cada una de las señales en el espectro de ^1H -RMN del compuesto **4m** (Figura 42), se lograron determinar las constantes de acoplamiento de cada una de las señales que presentan desdoblamientos característicos. Desde campos bajos hacia campos altos, se observan inicialmente tres señales, un doblete ubicado a 7.10 ppm con constante de acoplamiento $J = 8.7$ Hz que corresponde a los protones aromáticos ($2'\text{-H}$ y $6'\text{-H}$) de los grupos arilo unidos a los carbonos C-1 y C-7 del anillo julolidínico; además, se observa una señal en forma de doblete que se encuentra a 6.87 ppm con una constante de acoplamiento $J = 8.6$ Hz, correspondiente a los protones aromáticos ($3'\text{-H}$ y $5'\text{-H}$) de los grupos arilos unidos a los carbonos C-1 y C-7 de la julolidina; a 6.30 ppm se puede apreciar un singlete que corresponde a los protones aromáticos 8-H y 10-H del núcleo julolidínico. Hacia campo alto, se encuentra una señal singlete (3.82 ppm), que corresponde a los protones del grupo metoxilo (OCH_3). En la región alifática del espectro de protones se observan las señales correspondientes a los protones metínicos 1-H y 7-H como una dobleta a 3.59 ppm con constante de acoplamiento $J = 9.5$ Hz. A 3.13 ppm, se aprecia una señal doble dobleta con constantes $J = 11.0, 3.6$ Hz, que corresponde a los protones metilénicos 3b-H y 5b-H, seguida del correspondiente multiplete asociado a los protones metilénicos 3a-H y 5a-H (2.86-2.79 ppm). Finalmente, en el espectro se observan tres grupos de señales, un multiplete relacionado con los protones 2-H y 6-H (2.31-2.19 ppm), un singlete asociado a los protones metílicos 9- CH_3 (1.92 ppm) y por último, una señal doblete con una constante de acoplamiento $J = 6.6$ Hz, perteneciente a los protones 2- CH_3 y 6- CH_3 del núcleo julolidínico (0.92 ppm). La completa asignación de los respectivos protones se hizo con ayuda de los experimentos bidimensionales.

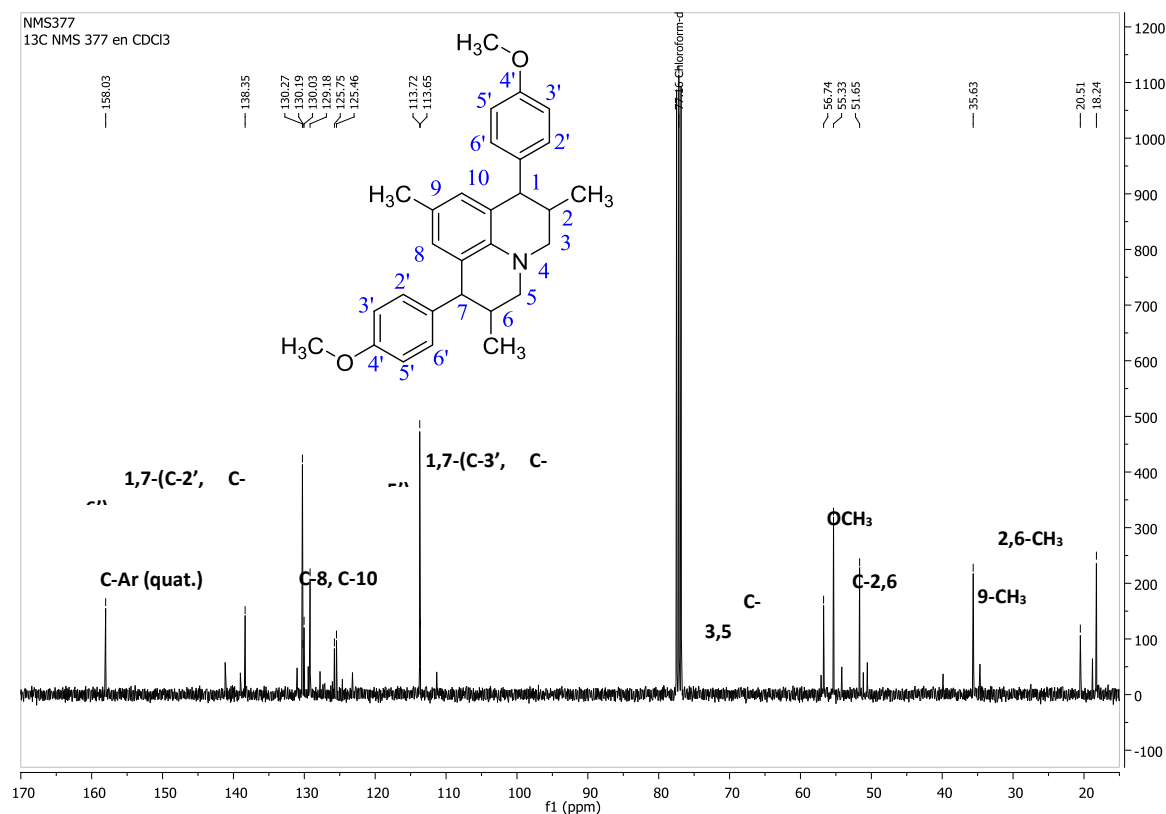


Figura 43. Asignación de algunas señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl₃, 400 MHz) de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**).

Al analizar el espectro ^{13}C -RMN se evidencia que el número de señales en el espectro coinciden con el número de carbonos presentes en la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**). Comenzando a campos altos, se aprecian las señales pertenecientes a los carbonos alifáticos, 1-CH₃ y 7-CH₃ (18 ppm), 9-CH₃ (20 ppm), C-2 y C-6 (36 ppm), OCH₃ (52 ppm), C-1 y C-7 (55 ppm) y C-3 y C-5 (57 ppm). A campos bajos se encuentran las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos de los tres anillos presentes en la molécula, incluidas las señales propias de los carbonos cuaternarios de la misma (Figura 43). Adicionalmente, en el espectro de ^{13}C -RMN se puede apreciar la duplicación de la mayoría de las señales, lo que indica la presencia del otro diastereoisómero.

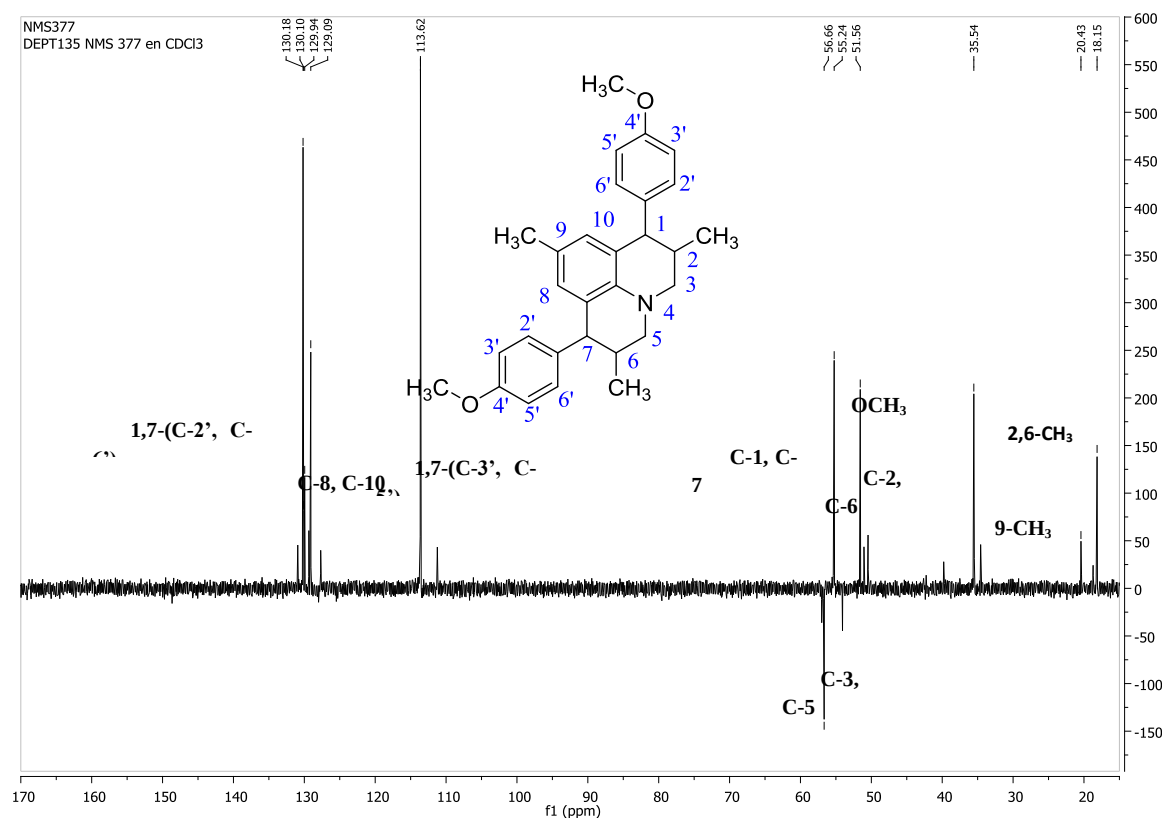


Figura 44. Espectro de DEPT-135 (CDCl₃, 400 MHz) y asignación de señales de 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**).

Como complemento de la información extraída a partir del espectro de ¹³C-RMN se realizaron experimentos de DEPT-135 (Figura 44). Éste espectro permitió asignar las señales de algunos de los carbonos gracias a la diferencia de fases entre las mismas. De ésta forma se observa que el número de señales con fase positiva corresponden al número de carbonos metílicos y metínicos presentes en la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**). De la misma manera se pueden observar hacia campos altos la aparición de señales con fase negativa correspondientes a los carbonos metilénicos C-3 y C-5 (57 ppm) presentes en los anillos no aromáticos del compuesto julolidínico.

Con el objeto de realizar una correcta asignación de los protones presentes en la molécula y por ende realizar una inequívoca elucidación estructural, además del análisis de los espectros unidimensionales, a continuación, se muestra el análisis de algunos espectros bidimensionales.

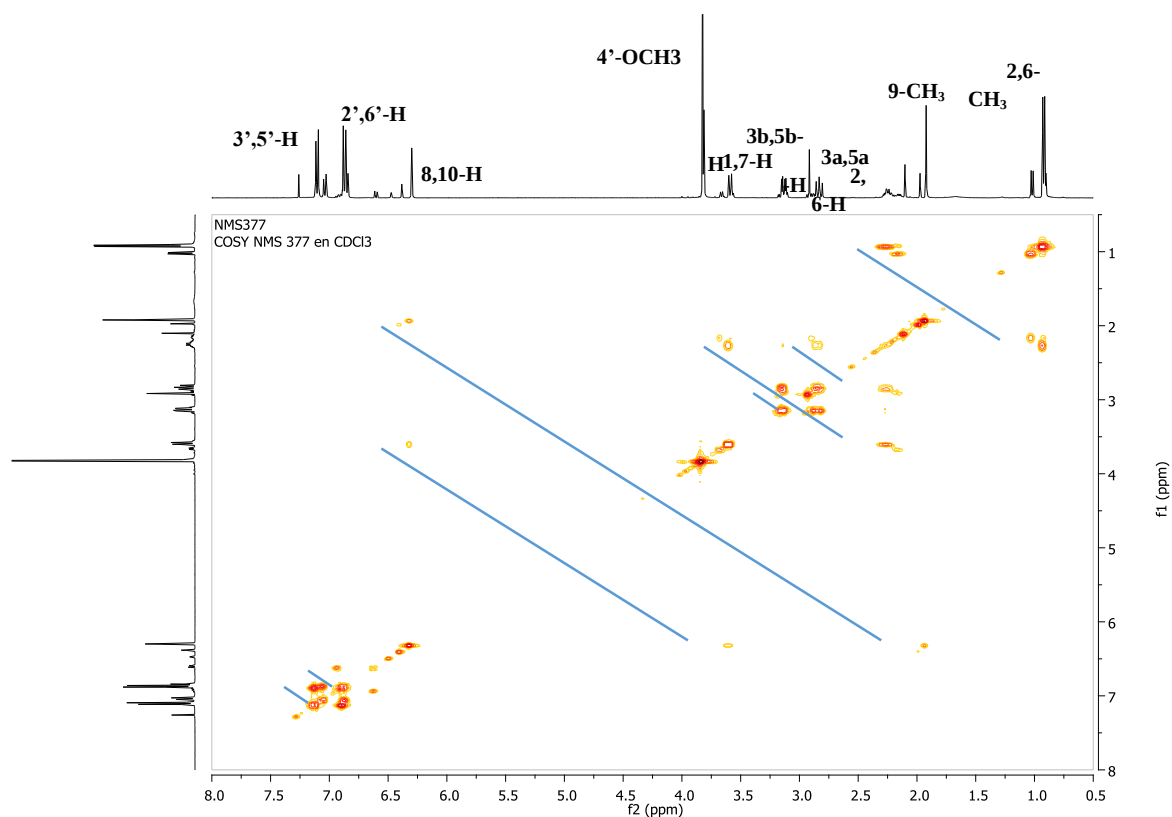


Figura 45. Correlación entre protones en el espectro COSY de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**).

El experimento de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**), ayudó a definir la asignación de algunos protones geminales y vecinales presentes en la molécula y que no pudieron asignarse por medio de las constantes de acoplamiento obtenidas en el experimento unidimensional, esto a causa de la presencia de varias señales con multiplicidad no definida. A partir del espectro se pueden confirmar los respectivos acoplamientos

de los protones metínicos 2-H y 6-H con los protones metílicos (2-CH₃ y 6-CH₃) y los protones metilénicos (3a,5a-H y 3b,5b-H), además del acoplamiento con protones metínicos (1-H y 7-H). Por otro lado, en la región alifática finalmente se observa el acoplamiento entre los protones geminales 3a,3b-H y 5a,5b-H (Figura 45). En la región aromática, se pueden apreciar los acoplamientos entre los protones aromáticos 8-H y 10-H del núcleo julolidínico con los protones metílicos 9-CH₃ y los protones metínicos 1-H y 7-H, los cuales muestran un acoplamiento tipo W. Finalmente, se observa los acoplamientos propios de los grupos fenilos 1,4-disustituídos.

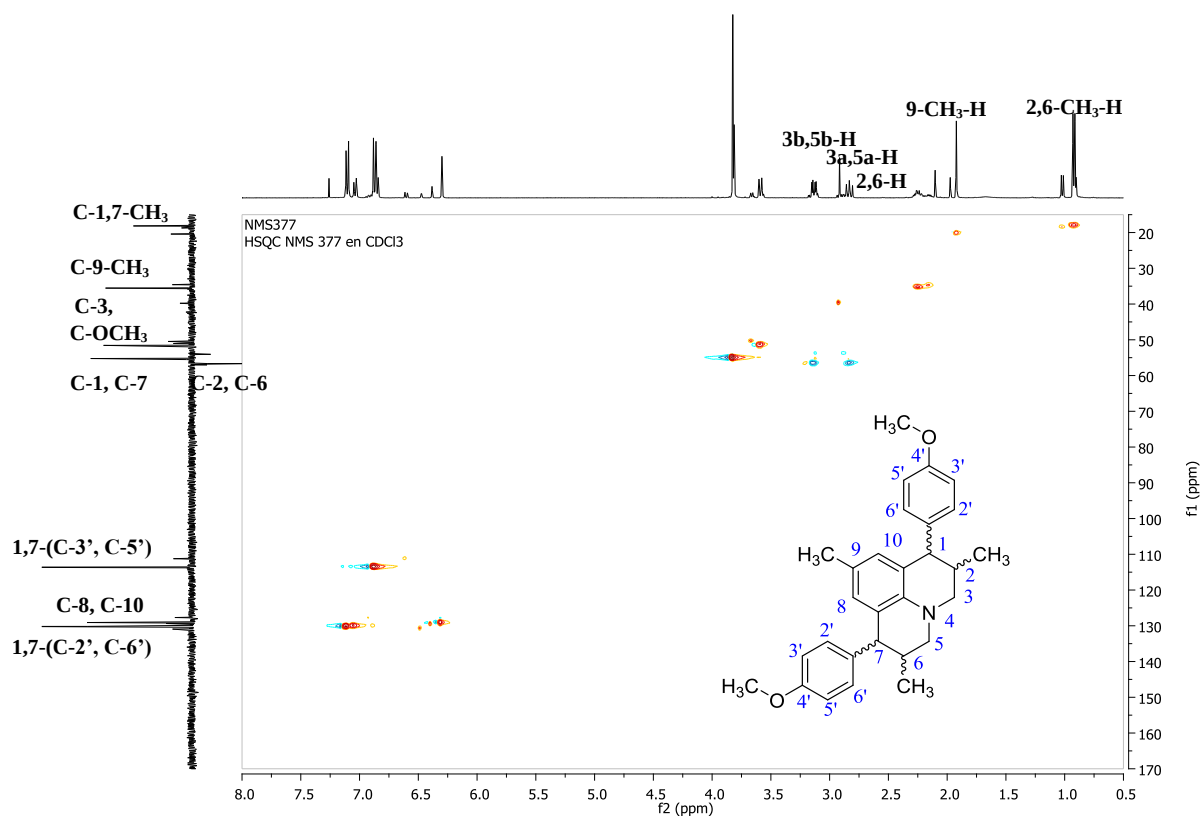


Figura 46. Espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 1,7-bis(4-metoxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4m**).

A partir del espectro bidimensional ^1H , ^{13}C HSQC (Figura 46), se pudo asignar cada uno de los protones al respectivo carbono presente en la estructura de manera inequívoca. Vale la pena resaltar que éste experimento permitió observar los dos pares de protones diastereotópicos anteriormente mencionados 3-H y 5-H de la parte derecha del espectro.

Por otra parte, con el objeto de comparar las metodologías empleadas para acceder a las correspondientes julolidinas, el compuesto **4i** fue sintetizado empleando: 1) la reacción de Povarov catiónica (proceso reiterativo) a partir de *N*-bencil anilinas y 2) Un proceso “one-pot” vía la reacciones de Povarov catiónica de tres componentes a partir de anilinas (Figura 47).

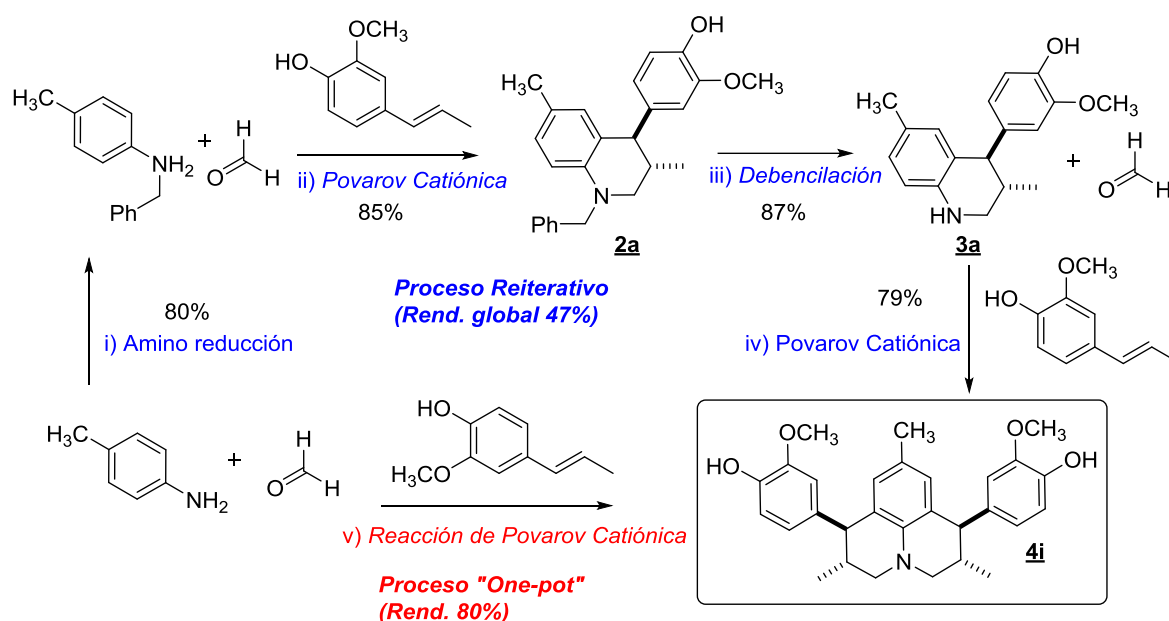


Figura 47. Proceso reiterativo a partir de *N*-bencil anilinas vs proceso “one-pot” a partir de anilinas.

Con base en los resultados obtenidos, se puede afirmar que en el caso de la síntesis de las julolidinas simétricas el proceso reiterativo es menos eficiente que el proceso “one-pot”, sin embargo, desde el punto de vista estereoquímico, el proceso reiterativo garantiza la obtención de un único diastereoisómero, tal como se mostrará a continuación.

6.4.1 Estereoquímica de los derivados 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (4a-v). Los nuevos compuestos julolidínicos objeto de esta investigación, presentan en su estructura cuatro (4) carbonos quirales (C-1, C-2, C-6 y C-7) y, por tanto, la posibilidad de generar dieciséis (16) posibles estereoisómeros. Teniendo en cuenta que los precursores de dichos compuestos son las tetrahydroquinolinas 3a-j, que han sido reportadas previamente como isómeros *trans*- (Romero, A. R., 2010) se espera que solo la mitad de dichos estereoisómeros puedan ser obtenidos. Con base en los espectros de ^1H RMN y con ayuda de los espectros bidimensionales ^1H - ^1H -COSY, se logró establecer la presencia de un único diastereoisómero para los derivados 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas 4a-h, los cuales fueron obtenidos mediante la reacción de Povarov catiónica (proceso reiterativo).

Lo anterior fue debidamente verificado al analizar las constantes de acoplamiento observadas en los espectros de ^1H RMN. En dichos espectros, se observan valores para la constantes de acoplamiento (J) entre los protones metínicos vecinos (1-H y 7-H) y (2-H y 6-H) entre 6.2 y 12.6 Hz, que coinciden con lo descrito para un acoplamiento axial-axial (*trans*-) entre protones vecinos, indicando que la configuración de dichos grupos es *trans*-1,2-*trans*-6,7 (Figura 48). En el caso particular del compuesto 4a la asignación estereoquímica queda mucho más clara, toda vez que el espectro ^1H RMN muestra una doble dobleta con constantes de acoplamiento $J = 12.6$ y 9.3 Hz

asociados a los protones metínicos 1-H y 7-H, indicando acoplamiento tipo axial-axial con sus protones vecinos 2-H y 6-H.

Para el caso de los derivados 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas simétricas **4i-v** se pudo apreciar la obtención de una mezcla de diastereoisómeros, donde el diastereoisómero mayoritario presenta constantes de acoplamiento (J) entre 6.8 y 10.0 Hz asociados a los protones metínicos 1-H y 7-H, lo que de nuevo demuestra un acoplamiento axial-axial, indicando que los grupos sustituyentes voluminosos del anillo ocupan posiciones ecuatoriales.

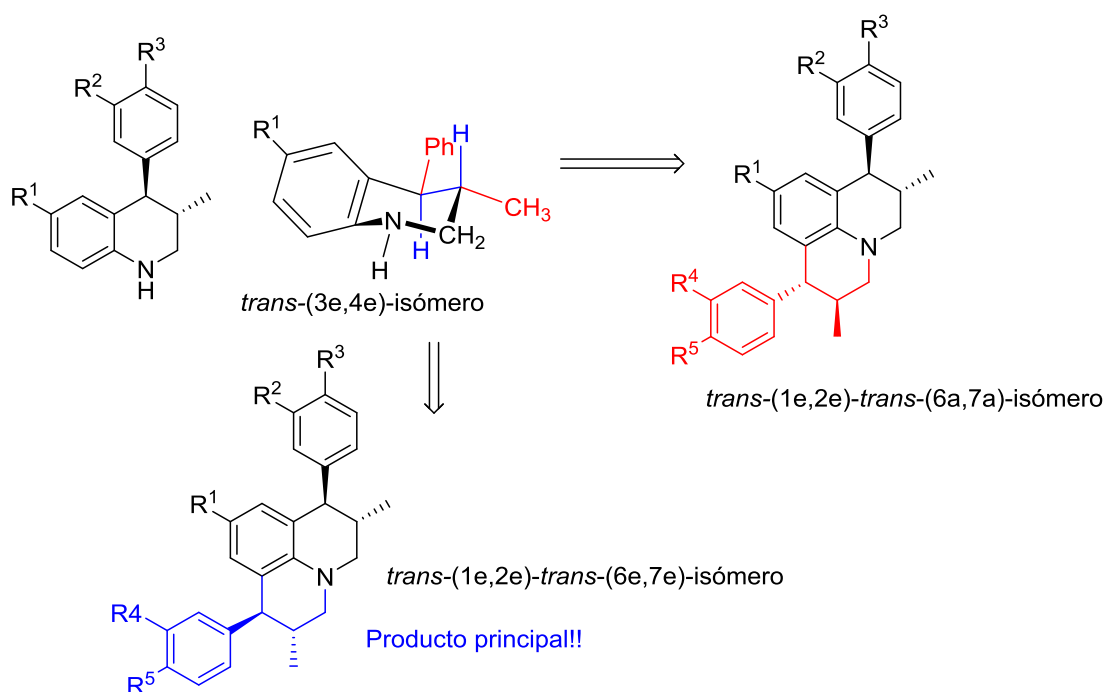
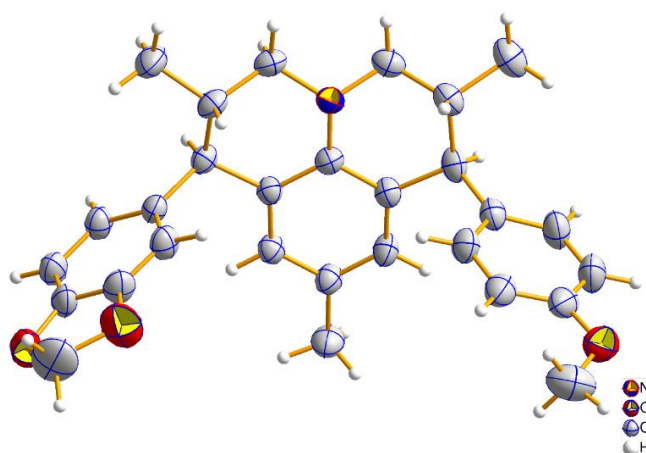


Figura 48. Posibles estereoisómeros obtenidos de 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-h**).

Finalmente, la estereoquímica de estos sistemas fue inequívocamente confirmada por análisis de difracción de rayos X de monocristal. Este análisis mostró que los protones metínicos 1-H, 2-H, 6-H y 7-H del núcleo de la 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidina ocupan todas las posiciones axiales,

mientras que los respectivos grupos voluminosos unidos a los carbonos C-1, C-2, C6 y C-7 adoptan la posición ecuatorial (Figura 49), lo que ratifica las conclusiones antes mencionadas luego del análisis de los datos espectrales de RMN para las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas obtenidas.



Fórmula empírica: C₂₉H₃₁NO₃

Peso molecular: 441.55

Temperatura: 293 K

Sistema cristalino: Monoclínico

Grupo espacial: P2₁/n

Dimensiones de celda unidad:

a = 10.3407(9) Å α = 90°

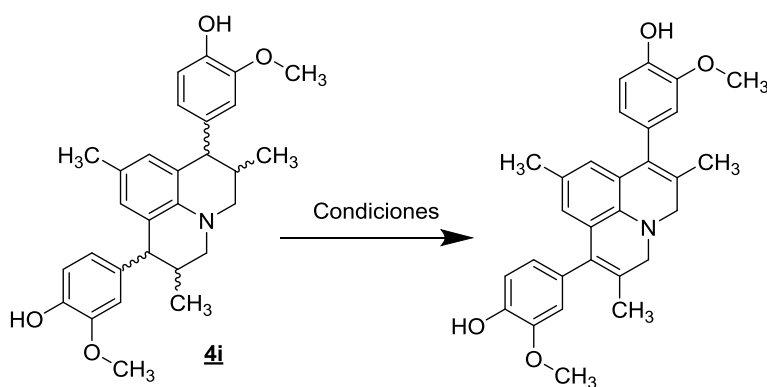
b = 10.3699(9) Å β = 93.935(4)°

c = 22.3818(19) Å γ = 90°

Volumen: 2394.4(4) Å³, Z = 4

Figura 49. Representación Ortep para la estructura del compuesto 1,7-diaril julolidínico 4f.

6.5 Deshidrogenación catalítica de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas



Esquema 31. Deshidrogenación catalítica del compuesto 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (4i).

Una vez obtenidas las diferentes 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-v**), se evaluó la posibilidad de realizar una reacción de deshidrogenación catalítica que pudiese llevar a la obtención de los productos con un mayor grado de conjugación de dobles enlaces y por ende emplear para tal propósito reconocidos agentes oxidantes, los cuales han sido reportados como agentes que inducen la aromatización del sistema tetrahydroquinolínico (Esquema 31). Para ello se seleccionó el compuesto 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4i**) como sustrato y se llevaron a cabo diferentes ensayos bajo las condiciones reportadas en la literatura (King & Shinkai, 2015), (Bagley & Lubinu, 2006, págs. 1283–1288), (Hara, Mori, Mizugaki, Ebitani, & Kaneda, 2003, págs. 6207–6210), (Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J. C., 2007, págs. 673–681) (Tabla 14).

Tabla 14.

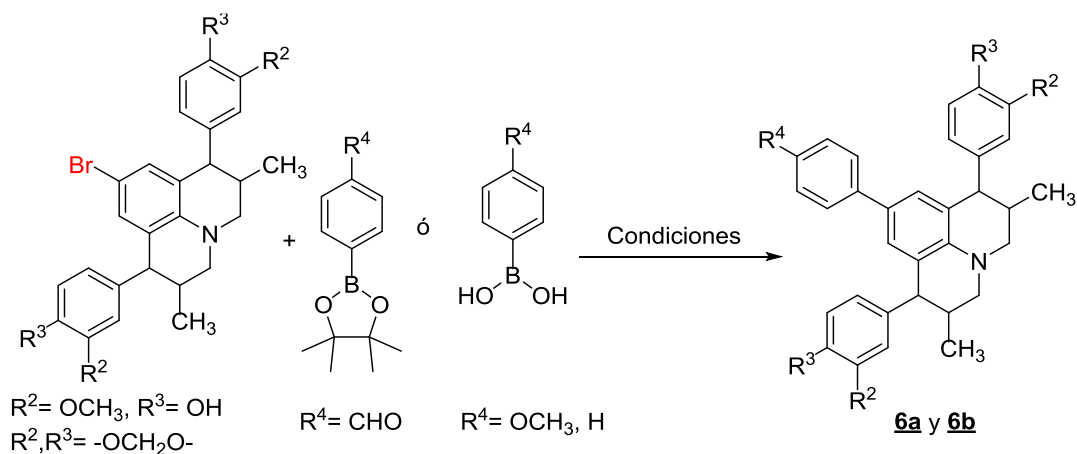
*Condiciones de reacción ensayadas para la deshidrogenación catalítica de la 1,7-bis(3-metoxi-4-hidroxifenil)-2,6,9-trimetiljulolidina (**4i**).*

Entrada	Rendimiento (%)	Condiciones de reacción
1	descomposición	S ₈ (fundido), calentamiento, 1 h
2	No reaccionó	2,5eq DDQ, tolueno, reflujo, 16h
3	No reaccionó	50 %w Pd/C 10%, tolueno (seco), reflujo, Argón, 16h
4	No reaccionó	MnO ₂ , CH ₂ Cl ₂ , MW, 150 °C, 250 W, 20 min

Como se refleja en la Tabla 14, no se logró acceder de manera exitosa al producto deseado, pese a que se emplearon diversas condiciones de reacción, involucrando entre otros, un experimento con radiación de microondas (CEM Discover SP).

6.6 Obtención de los derivados julolidínicos con potencial actividad optoelectrónica

Luego de haber obtenido satisfactoriamente la mayoría de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas de interés, los cuales son los productos finales de esta investigación, se procedió a la obtención de algún derivado 9-(4-formilfenil) julolidina toda vez que dichos compuestos son precursores claves de nuevos materiales julolidínicos análogos a compuestos orgánicos con propiedades optoelectrónicas. Para este propósito se seleccionaron algunas las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4l**, **4p** y **4r**), las cuales mediante una reacción de Suzuki con compuestos boro-sustituidos permitirían acceder a las 9-(4-formilfenil) julolidinas, compuestos claves en una posterior síntesis de nuevos modificadores interfaciales (Esquema 32).



Esquema 32. Esquema de síntesis de los compuestos 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas mediante la reacción de Suzuki.

En consecuencia con la literatura, en primer lugar se emplearon condiciones de reacción ya reportadas para la reacción de acoplamiento de Suzuki (Choi, y otros, 2015), además de variaciones realizadas a dichas metodologías. Sin embargo, todos los ensayos realizados bajo

dichas condiciones resultaron infructuosos. Por lo tanto, se decidió la aplicación de radiación de microondas (Sharma, Gowdahalli, Krzeminski, & Amin, 2007, págs. 8987–8989), (Toche & Janrao, 2013, págs. 1–9) como fuente de energía para llevar a cabo dichas reacciones. En primer lugar se empleó un reactor de microondas CEM Discover SP y un horno microondas convencional adaptado como reactor (Coa, y otros, 2015, págs. 746–753) (Grupo de investigación Química Plantas Colombianas - Universidad de Antioquia). En el primer caso no se observó conversión alguna hacia los productos de interés, mientras que en el segundo caso se logró acceder algunos compuesto julolidínicos (Tabla 15).

Tabla 15.

Condiciones de reacción estudiadas para acceder a los compuestos 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas.

R ²	R ³	R ⁴	Condiciones de reacción	Rto. (%)	Aspecto
OH	OCH ₃	CHO	K ₂ CO ₃ , Pd(OAc) ₂ , MeCN, H ₂ O, Reflujo 5 h.	N.R.	---
OH	OCH ₃	CHO	K ₂ CO ₃ , KOH, Pd(OAc) ₂ , MeCN, H ₂ O, Reflujo >50 h.	N. R.	---
OH	OCH ₃	CHO	NaOH, Pd(OAc) ₂ , 1,4-dioxano, Ar _(g) , Reflujo >50 h.	N. R.	---
	-OCH ₂ O-	CHO	NaOH, Pd(OAc) ₂ , PPh ₃ , MeCN, H ₂ O, Reflujo 16 h	N. R.	---
OH	OCH ₃	CHO	K ₂ CO ₃ , Pd(OAc) ₂ , 1,4-dioxano, H ₂ O, MW 120 °C, 250 W, 40 min..	N. R.	---
	-OCH ₂ O-	CHO	K ₂ CO ₃ , Pd(OAc) ₂ , 1,4-dioxano, H ₂ O, MW 120 °C, 250 W, 80 min.	N. R.	---
OCH ₃	H	CHO	K ₂ CO ₃ , Pd(OAc) ₂ , 1,4-dioxano, H ₂ O, MW 120 °C, 250 W, 30 min.	N. R.	---
	-OCH ₂ O-	H	K ₂ CO ₃ , Pd(OAc) ₂ , 1,4-dioxano, H ₂ O, MW 120 °C, 250 W, 40 min.	N. R.	---
	-OCH ₂ O-	CHO	K ₂ CO ₃ , Pd(OAc) ₂ , P(Ph) ₃ , <i>n</i> -propanol, H ₂ O, MW (conv.), 80 % potencia, 60 min.	50	Aceite fluoresce nte
	-OCH ₂ O-	OCH ₃	K ₂ CO ₃ , Pd(OAc) ₂ , P(Ph) ₃ , <i>n</i> -propanol, H ₂ O, MW (conv.), 80 % potencia, 60 min.	67	Aceite naranja

De acuerdo con los resultados del estudio de las condiciones de reacción, se encontró que empleando el reactor basado en un microondas convencional se logró acceder a los derivados julolidínicos **6a** y **6b**. Vale la pena anotar que para que dicha transformación fuera efectiva fue necesario el empleo de *n*-propanol como aditivo y un tiempo de reacción de 60 minutos. Además, se pudo determinar que el precursor julolidínico **4l** no conllevaba a la obtención de los derivados julolidínicos 9-aril sustituidos. Los respectivos productos julolidínicos 9-aril sustituidos fueron purificados mediante cromatografía de placas preparativas, obteniéndose pequeñas cantidades de producto como mezcla de diastereoisómeros y con buenos rendimientos de reacción.

La completa caracterización estructural de los productos **6a** y **6b** se realizó a través del uso de las técnicas instrumentales disponibles. Inicialmente se empleó la espectroscopia IR, como prueba diagnóstica de la formación del compuesto, luego se realizó el análisis de ESI-MS. La confirmación inequívoca de la estructura se llevó a cabo por medio de experimentos de RMN mono- (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y bidimensionales (^1H , ^1H -COSY, HMBC y HSQC).

El análisis por medio de espectroscopia infrarroja indicó coherencia entre la estructura de cada molécula y las bandas de absorción resultantes en cada uno de sus espectros, confirmando grupos funcionales característicos de estos compuestos julolidínicos. A manera de ejemplo, se presenta el espectro del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**) (Figura 50).

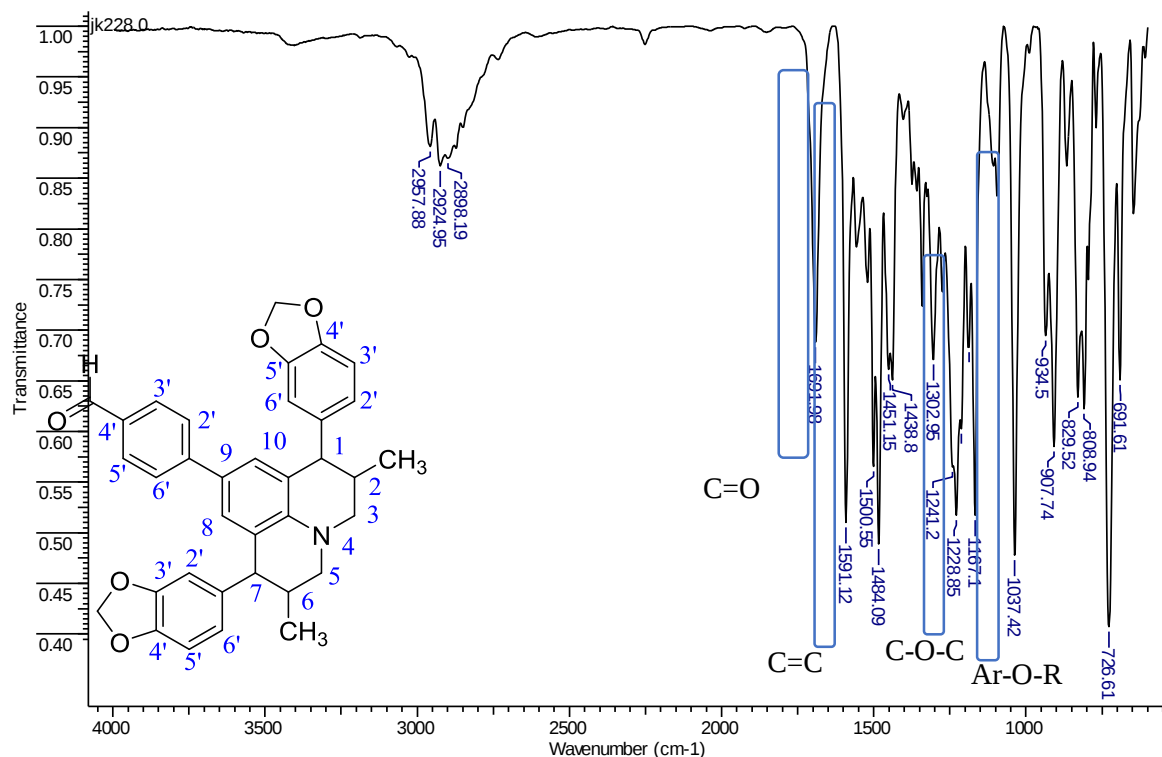


Figura 50. Espectro IR del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**).

En el espectro IR se puede observar alrededor de 1508 cm^{-1} la presencia de una banda de vibración de tensión C=O, correspondiente al carbono carbonílico del grupo aldehído a 1692 cm^{-1} , seguidamente, la vibración de tensión C=C, correspondiente a los fragmentos aromáticos presentes en la molécula a 1591 cm^{-1} y de manera complementaria, se observa la banda vibración de tensión C-O-C a 1229 cm^{-1} . Además, encontramos la banda tensión Ar-O-R del metil éter proveniente del precursor propenilbencénico a 1037 cm^{-1} (Figura 50).

Los resultados anteriormente descritos contribuyen a la elucidación de los principales grupos funcionales presentes en la estructura de las 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas (**6a** y **6b**). La información de rendimientos de reacción y bandas características de cada uno de los compuestos sintetizados en ésta etapa se encuentran resumidos en la Tabla 16.

Tabla 16.

Rendimientos de reacción, relación diastereomérica y bandas de absorción características en el IR de las 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas (6a y 6b).

Comp.	Bandas de absorción en el espectro IR (cm ⁻¹)				Rend ^a (%)	<i>dr</i> ^b
	Vib.	Vib.	Vib.	Vib.		
	Tensión C=O	Tensión C=C	Tensión C-O-C	Tensión Ar-O-R		
<u>6a</u>	1692	1591	1229	1037	50	58:42
<u>6b</u>	---	1607	1233	1033	67	57:43

^a Rendimiento después de separado por CC, ^b Calculado a partir de ¹H RMN.

Siguiendo con la caracterización estructural de los compuestos 9-aril julolidínicos de interés (6a y 6b) y particularmente con el objeto de determinar las masas nominales de dichos compuestos, se empleó la técnica de espectrometría de masas con nebulización por electrospray ESI-MS. A modo de ejemplo se muestra el espectro *full scan* del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a) (Figura 51), en el cual se observa una señal característica en *m/z* 545 Da y corresponde al aducto del ión molecular [M]⁺.

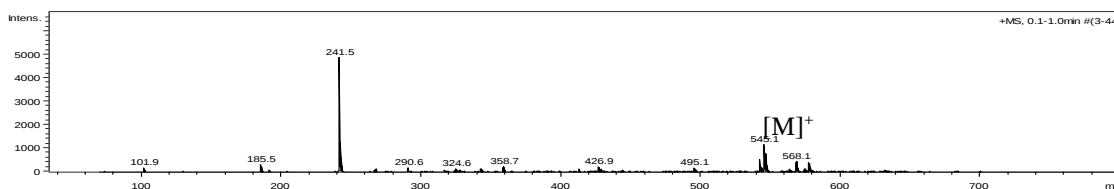


Figura 51. Espectro ESI-MS (full scan) del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxfenil)-2,6-dimetiljulolidina (6a).

Una de las más importantes evidencias de que la masa molecular propuesta para los compuestos evaluados, corresponde a la masa molecular condensada de dichos compuestos, es el análisis de su patrón isotópico; se seleccionó el patrón isotópico del ión molecular $[M]^+$ el cual permitió asegurar que los respectivos derivados 9-aril julolidínicos fueron sintetizados debido a que, del mismo modo, se encontró ión molecular más un átomo de hidrógeno en el espectro del compuesto **6b** (Figura 52). Los datos calculados de la distribución isotópica (Compass IsotopePattern - Bruker Daltonics) (Figura 52a) presentan una alta correlación con los datos experimentales (Figura 52b), lo cual permite asegurar que las masas moleculares condensadas efectivamente corresponden al respectivo ion molecular, el cual está presente en la mayoría de los aductos de los compuestos **6a** y **6b** sintetizados.

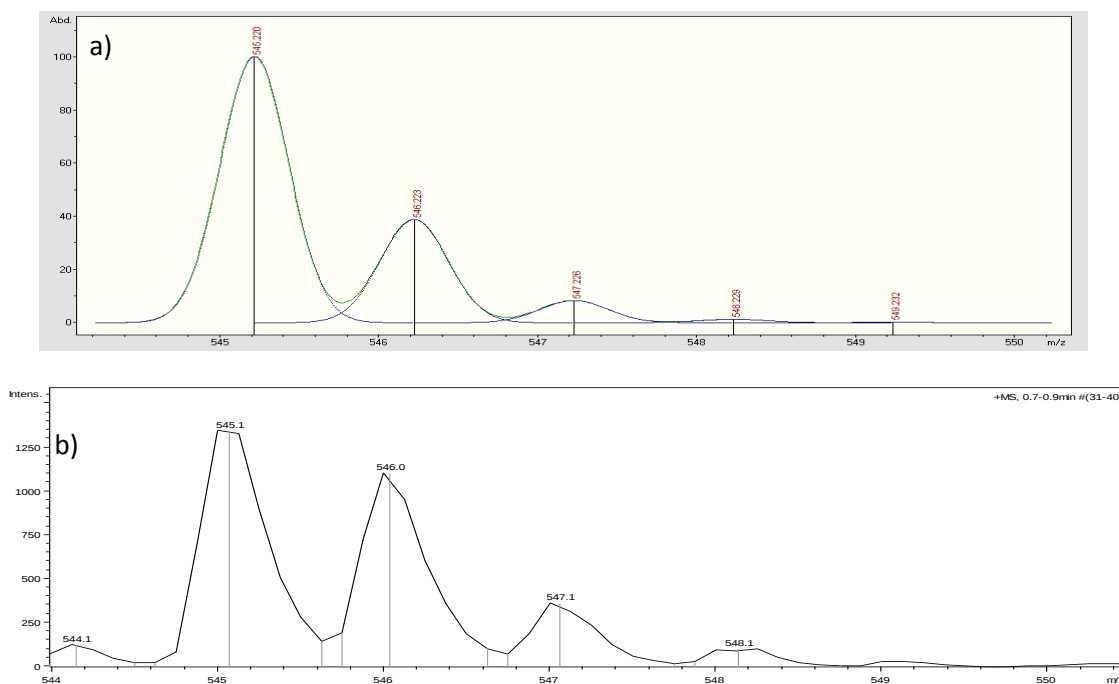


Figura 52. Distribución isotópica del ión molecular más sodio del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**). a. calculada. b. experimental.

Finalmente, las estructuras moleculares de los compuestos 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas (**6a,b**) se confirmaron por medio de resonancia magnética nuclear unidimensional (^1H -RMN, ^{13}C -RMN, DEPT-135) y para algunos casos, la asignación de protones se hizo con la ayuda de la interpretación de experimentos bidimensionales (COSY, HSQC y HMBC).

En el espectro de ^1H -RMN de los compuestos 1,7,9-triaril-2,6-dimetil julolidinas (**6a** y **6b**). Se pueden apreciar las mismas señales que antes observamos en los compuestos julolidínicos simétricos precursores (**4i-v**) pero, adicionalmente se presenta un mayor número de señales aromáticas provenientes del tercer anillo aromático, así como la presencia de una nueva señal para el grupo aldehído incorporado a la estructura. Al igual que en el espectro ^1H RMN de su precursor, se observa mezcla de diastereoisómeros en ambos casos. Es por esto, que para la descripción de los respectivos espectros se tomaron las señales correspondientes al diastereoisómero mayoritario y se calculó la relación diastereomérica (*dr*) a partir de la relación entre las integrales de las señales presentes en el espectro ^1H RMN que corresponde a cada diastereoisómero (Figura 53).

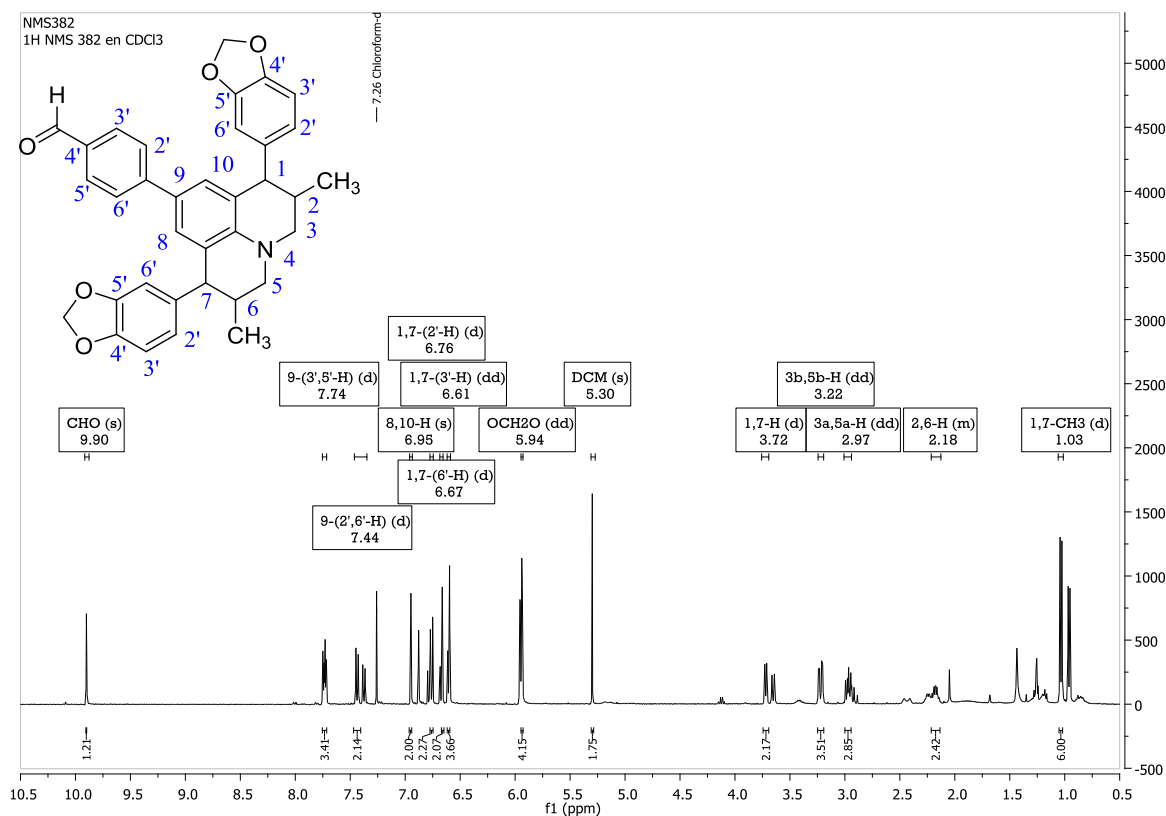


Figura 53. Espectro de ¹H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**).

Al observar detalladamente cada una de las señales en el espectro de ¹H-RMN del compuesto **6a** (Figura 53), se logra determinar las constantes de acoplamiento de cada una de las señales que presentan desdoblamientos característicos. Hacia campos altos, aparece una primera señal singlete (9.90 ppm) correspondiente al protón carbonílico del grupo aldehído. Siguiendo hacia la región aromática se observan tres señales, un doblete ubicado a 7.74 ppm con constante de acoplamiento $J = 8.4$ Hz, correspondiente a los protones aromáticos (3'-H y 5'-H) del grupo arilo unido al carbono C-9 de anillo julolidínico, además de otro doblete presente a 7.44 ppm con una constante de acoplamiento $J = 8.3$ Hz, correspondiente a los protones aromáticos (2'-H y 6'-H) del grupo arilo unido al carbono C-9 del anillo julolidínico, y un singlete ubicado a 6.95 ppm que corresponde

a los protones aromáticos 8,10-H. A continuación, dentro de la misma región aromática aparecen tres señales pertenecientes a los protones de los otros dos anillos aromáticos, un doblete a 6.76 ppm con constante de acoplamiento $J = 8.5$ Hz, correspondiente a los protones (2'-H) de los grupos arilo unidos a los carbonos C-1 y C-7 del anillo julolidínico, además de otro doblete a 6.67 ppm con una constante de acoplamiento $J = 7.5$ Hz, relacionado a los protones (6'-H) de los grupos arilo unidos a los carbonos C-1 y C-7 del anillo julolidínico, y una doble dobleta a 6.61 ppm con constantes de acoplamiento $J = 6.3, 1.6$ Hz correspondiente a los protones aromáticos (3'-H) de los grupos arilos unidos a los carbonos C-1 y C-7 de la julolidina. Procediendo hacia campo alto, se encuentra una doble dobleta ubicada a 5.94 ppm con constantes de acoplamiento $J = 2.9, 1.4$ Hz, perteneciente a los protones metilénicos $-\text{OCH}_2\text{O}-$ presentes en los grupos arilos unidos a los carbonos C-1 y C-7 de la julolidina. Procediendo hacia la región alifática aparece una señal tipo doblete a 3.72 ppm con constante de acoplamiento $J = 6.8$ Hz, relacionada a los protones 1-H y 7-H del núcleo julolidínico, seguido de una doble dobleta a 3.22 ppm con constantes de acoplamiento $J = 11.6, 3.8$ Hz, que corresponde a los protones 3b-H y 5b-H de la julolidina, y la respectiva doble dobleta relacionada a los protones 3a-H y 5a-H del núcleo julolidínico a 2.97 ppm, con constantes de acoplamiento $J = 11.8, 7.4$ Hz. Finalmente, se pueden apreciar dos grupos de señales, un multiplete (2.21-2.13 ppm) relacionado a los protones metilénicos 2-H y 6-H del núcleo julolidínico, y, por último, una dobleta con una constante de acoplamiento $J = 6.7$ Hz, perteneciente a los protones metílicos 2-CH₃ y 6-CH₃ del núcleo julolidínico (1.03 ppm). La completa asignación de los respectivos protones se hizo con ayuda de los experimentos bidimensionales.

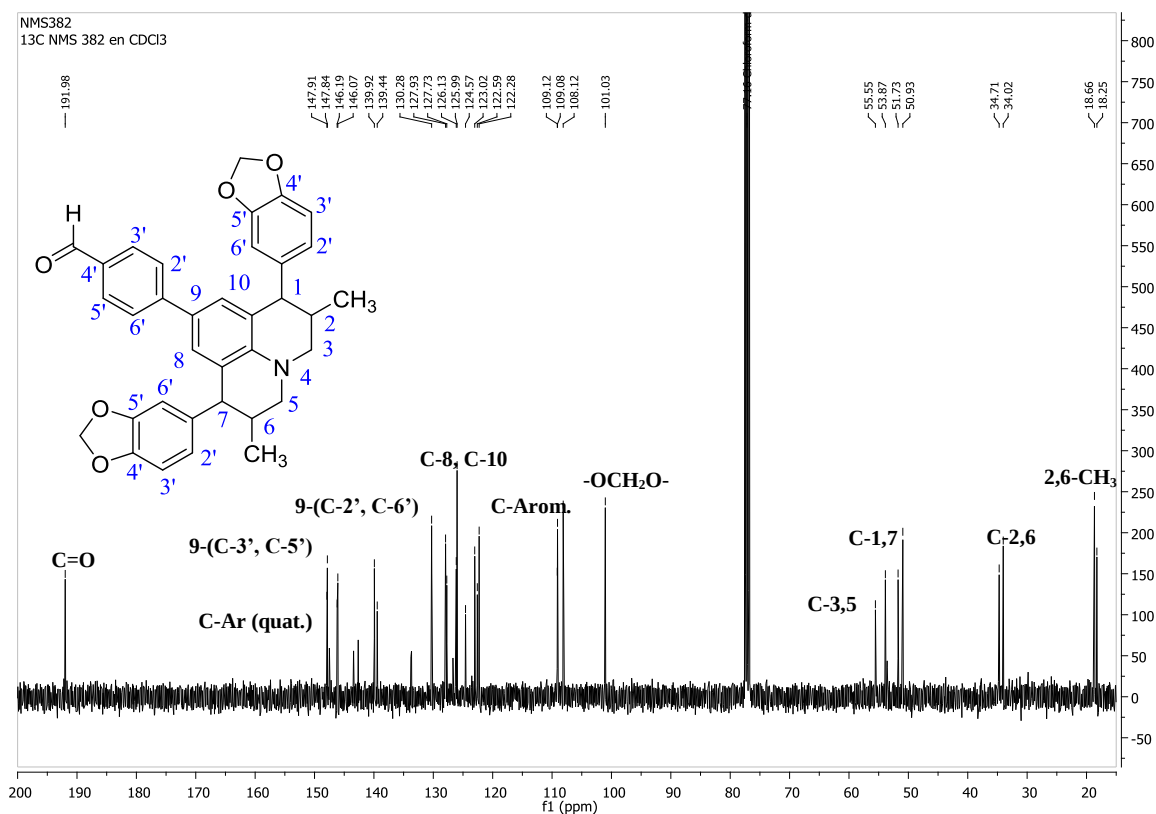


Figura 54. Asignación de las señales en el espectro de ^{13}C -RMN (CDCl_3 , 400 MHz) del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**).

Al analizar el espectro ^{13}C -RMN se evidencia que el número de señales en el espectro coinciden con el número de carbonos presentes en el 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**). Comenzando a campos altos, se aprecian las señales pertenecientes a los carbonos alifáticos, las cuales aparecen a 19, 34, 51 y 54 ppm, correspondientes a los carbonos 2-CH₃ y 6-CH₃ (19 ppm), C-2 y C-6 (34 ppm), C-1 y C-7 (51 ppm) y C-3 y C-5 (54 ppm). A continuación, se presenta una señal a 101 ppm que corresponde al carbono metilénico -OCH₂O-. A continuación, encontramos las señales pertenecientes a los carbonos aromáticos presentes en la molécula y, finalmente, aparece una señal solitaria perteneciente al carbono carboxílico (192 ppm).

(Figura 54). En el espectro de ^{13}C -RMN se puede apreciar la duplicación de la mayoría de las señales, lo que indica la presencia del otro diastereoisómero.

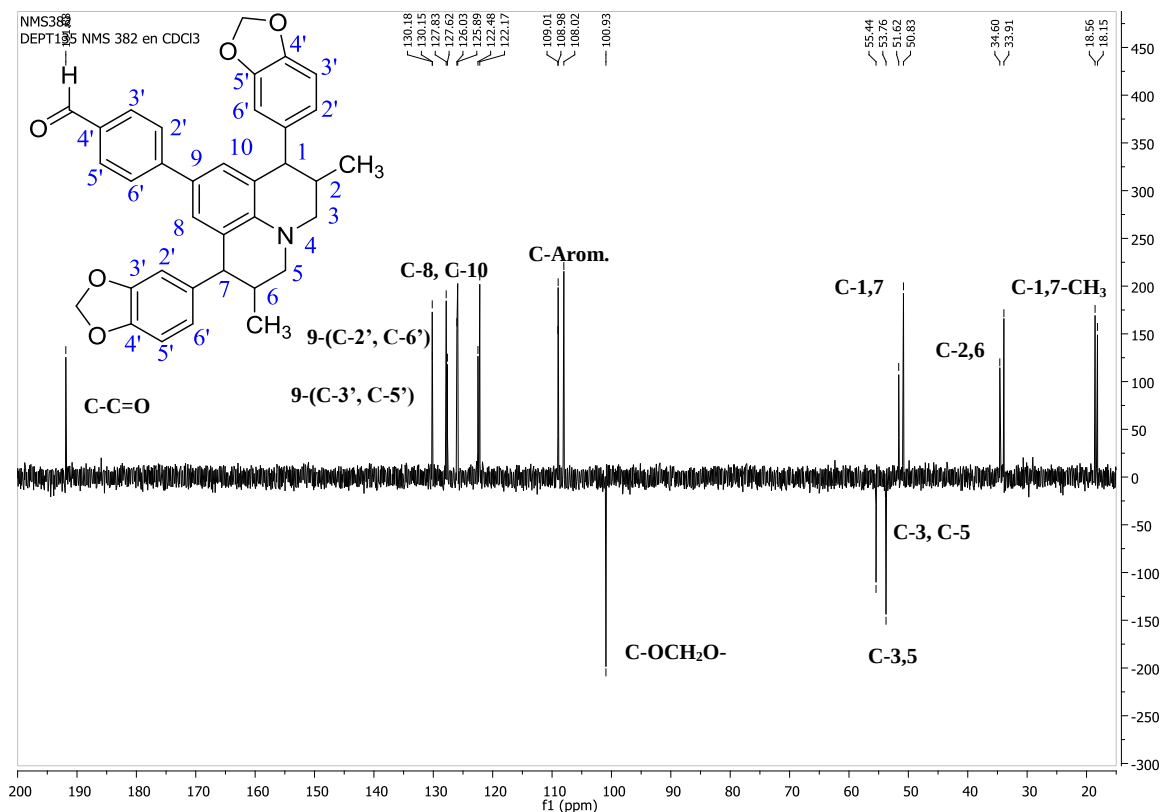


Figura 55. Espectro de DEPT-135 (CDCl_3 , 400 MHz) y asignación de señales de 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**).

Como complemento de la información extraída a partir del espectro de ^{13}C -RMN se realizaron experimentos de DEPT-135 (Figura 55). Éste espectro permitió asignar las señales de algunos de los carbonos gracias a la diferencia de fases entre las mismas. De ésta forma se observa que el número de señales positivas corresponden con el número de carbonos metílicos y metínicos presentes en el 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**). De la misma manera se pueden observar hacia campos altos la aparición de señales con fase negativa

correspondientes a los carbonos metilénicos C-3 y C-5 (54 ppm) y el carbono metilénico -OCH₂O- (101 ppm).

Con el objeto de realizar una correcta asignación de los protones presentes en la molécula y por ende realizar una inequívoca elucidación estructural, además del análisis de los espectros unidimensionales, a continuación, se muestra el análisis de algunos espectros bidimensionales.

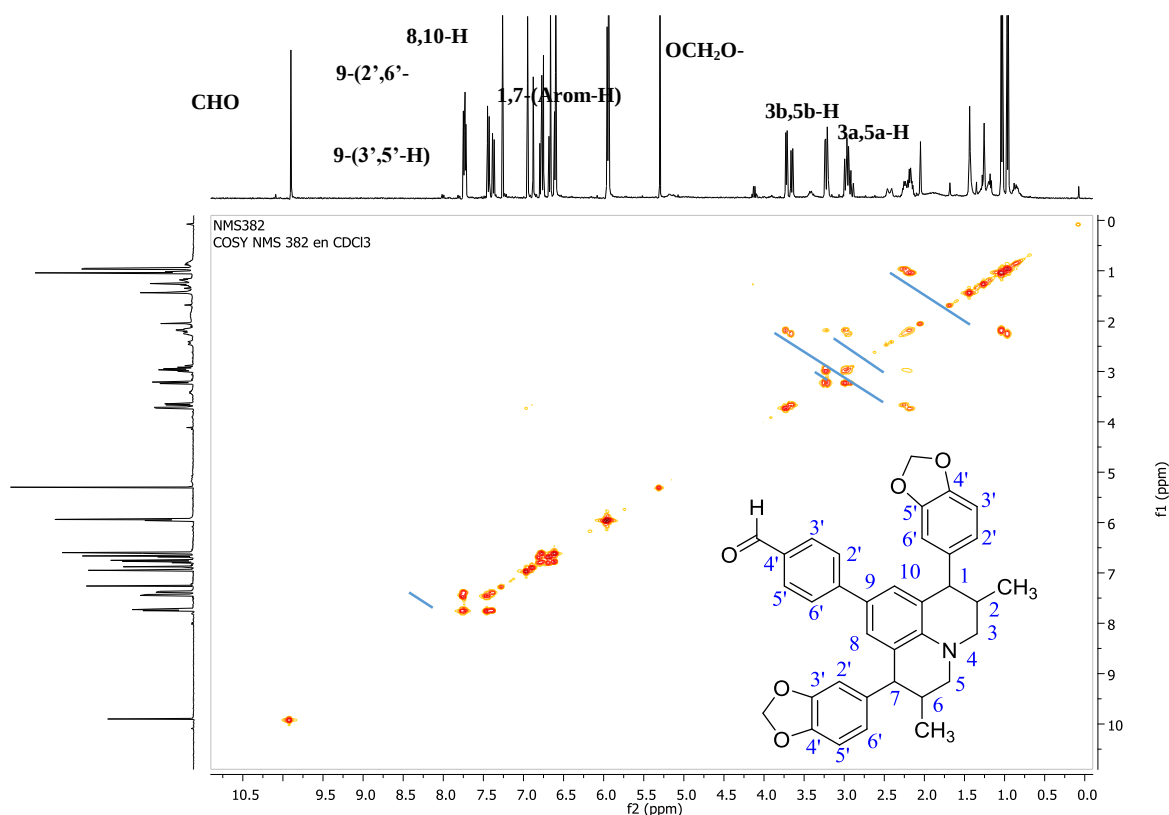


Figura 56. Correlación entre protones en el espectro COSY del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**).

El espectro del experimento de correlación homonuclear ¹H,¹H-COSY del 9-(4-formilfenil)-1,7-bis(3,4-metilendioxifenil)-2,6-dimetiljulolidina (**6a**), ayudó a definir la asignación de algunos protones geminales y vecinales presentes en la molécula y que no pudieron asignarse por medio

de las constantes de acoplamiento (J) obtenidas en el experimento unidimensional, esto a causa de la presencia de varias señales con multiplicidad no definida. A partir del espectro se puede confirmar el respectivo acoplamiento que involucra a los protones 2,6-CH₃-H con los protones 2,6-H, al igual que el acoplamiento entre los protones 3a,5a-H con los protones 2,6-H, seguido del acoplamiento entre los protones 3a,2-H y 6,5a-H, ubicados en la parte superior derecha del espectro (). También se observa que los protones geminales 3a,5a-H y 3b,5b-H acoplan entre sí, mientras que en la región aromática, se puede ver un acoplamiento leve entre los protones 8,10-H y 1,7-H, finalmente, se observa el acoplamiento entre los protones *orto*- y *meta*- del anillo ubicado en la posición 9, es decir, 9-(2',6'-H) y 9-(3',5'-H).

6.6.1 Absorción en el ultravioleta-visible (UV-Vis) de los compuestos 4a y 4b. Una vez obtenidos y caracterizados los compuestos julolidínicos 9-fenil sustituidos 6a y 6b, se procedió al estudio de sus propiedades ópticas en solución, específicamente su absorción en el ultravioleta-visible, con la intención de probar su potencial para captar energía, de modo que los resultados obtenidos sirvan de fundamento para continuar con la síntesis de compuestos más robustos con promisorio desempeño al incorporarse en un dispositivo que le permita convertir energía UV en energía eléctrica.

De acuerdo con los resultados (Figura 57), se pudo apreciar como el compuesto julolidínico 4r presenta tres máximos de absorción a 234, 280 y 326 nm y sus derivados, los compuestos 6a y 6b solo presentan dos máximos de absorción a valores de longitud de onda más altos. El compuesto 6b tiene dos máximos de absorción, uno a 210 y otro a 290 nm, mientras que el compuesto 6a exhibió dos picos de máxima absorción, uno a 212 y otro a 390 nm, evidenciando claramente el efecto del grupo espaciador y el extremo electro aceptor carbonílico del compuesto 6a, comparado

con el extremo metoxílico del compuesto **6b**. Como se puede observar en el espectro del compuesto **6a**, se presentó un pico máximo de absorción a 390 nm, el cual de acuerdo a lo reportado por el grupo de Jaejung Ko (Choi, y otros, 2015) estaría asociado a la transición π - π^* de la molécula conjugada y además se encuentra bastante cerca del máximo de absorción a 451 nm reportado por el autor para un compuesto julolidínico con el mismo grupo espaciador, pero al que además se le ha agregado el extremo polar ácido (grupo cianacético). Con base en lo anterior, se puede afirmar que el compuesto **6a** resulta ser un derivado julolidínico promisorio en la búsqueda de nuevos materiales con propiedades optoelectrónicas, el cual será objeto de futuros estudios donde se evaluará la posibilidad de introducir grupos espaciadores más robustos con extremos polares tipo ácido cianacético.

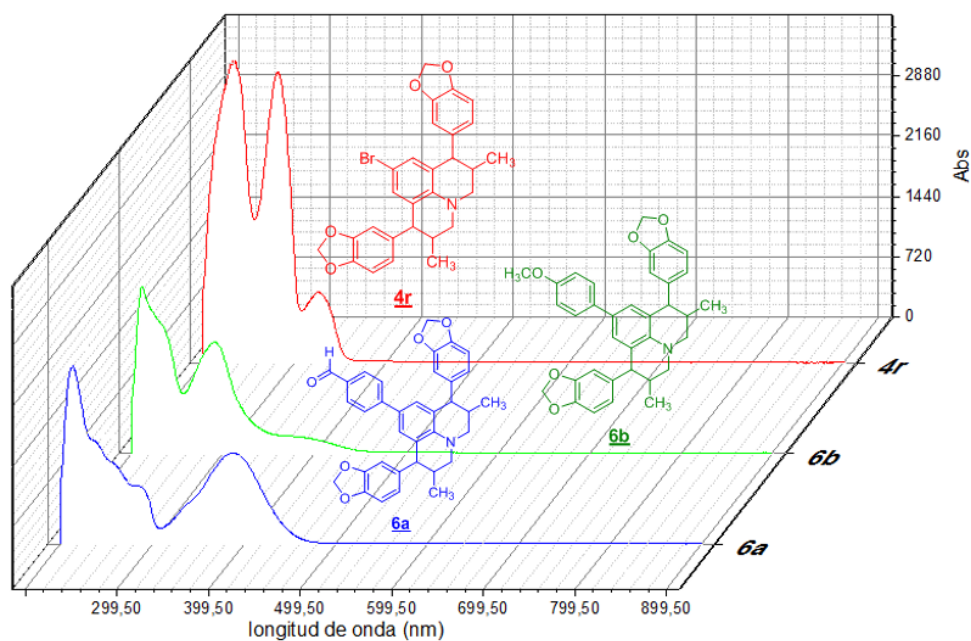


Figura 57. Espectros UV-Vis de los compuestos **4r**, **6a** y **6b** comparados.

7. Conclusiones

❖ Empleando la reacción de Povarov catiónica de tres componentes catalizada por ácidos de Brønsted, como herramienta sintética clave, fue posible sintetizar con alta eficiencia y mediante una metodología de dos pasos las respectivas 4-aril-3-metil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3a-j**). Dichos derivados tetrahidroquinolínicos fueron obtenidos con un único diastereoisómero y con buenos rendimientos globales de reacción. La *N*-desbencilación catalítica de las *N*-bencil-4-aril-3-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**2a-o**), fue mediada por paladio soportado en carbón y transcurrió casi cuantitativamente, en atmósfera de hidrógeno a bajas temperaturas y tiempos cortos de reacción.

❖ Mediante una metodología de síntesis lineal que involucró la reacción de Povarov catiónica (proceso reiterativo) catalizada por ácido trifluoroacético, se logró acceder a las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas **4a-h** (julolidinas asimétricas) a partir de las 4-aril-3-metil 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas **3a-j** previamente sintetizadas, con buenos rendimientos de reacción y alta diastereoselectividad. Además, a partir de las respectivas anilinas, fue posible llevar a cabo la síntesis simple y eficiente de los compuestos 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas **4i-r** (julolidinas simétricas) empleando un proceso “*one-pot*”, vía la reacción de Povarov catiónica de tres componentes en cascada. Sin embargo, dichos derivados julolidínicos simétricos fueron obtenidos como mezcla de diastereoisómeros, de acuerdo con experimentos de RMN.

❖ Una vez fueron comparadas las metodologías sintéticas empleadas, que involucraban la reacción de Povarov catiónica (proceso reiterativo) y un proceso “*one-pot*” vía la reacción de Povarov catiónica de tres componentes, se encontró que en el caso de la obtención de la julolidina simétrica (**4i**), el proceso reiterativo es menos eficiente (Rto. 47%) que el proceso “*one-pot*” (80%), sin embargo, de acuerdo con los resultados de RMN, el proceso reiterativo garantiza la obtención de un único diastereoisómero.

❖ Tras un breve análisis de las particularidades en los espectros ^1H RMN de las 1,7-diaril-2,6-dimetil julolidinas (**4a-v**) sintetizadas, se pudo apreciar que para los compuestos **4a-h** se presentaba la formación exclusiva de un único diastereoisómero cuya configuración es *trans*-1,2-*trans*-6,7, de acuerdo con los valores de las constantes de acoplamiento (J) de sus espectros ^1H RMN para sus protones 1-H y 7-H. Por su parte, los compuestos **4i-v** se obtuvieron como mezcla de diastereoisómeros. La difracción de rayos-X de cristal único confirmó que los grupos voluminosos unidos al núcleo Julolidínico se ubican en las posiciones ecuatoriales, ratificando los resultados obtenidos por ^1H RMN.

❖ En contraste con la reacción de deshidrogenación catalítica, la cual no procedió bajo ninguna de las condiciones de reacción estudiadas, empleando la reacción de acoplamiento de Suzuki mediada por radiación de microondas (reactor convencional), fue posible obtener dos compuestos 9-aril julolidínicos (**6a** y **6b**) de manera exitosa y con buenos rendimientos de reacción (50% y 67% respectivamente), demostrándose la conveniencia de esta ruta sintética para la obtención de los nuevos derivados 1,7,9-triaril julolidínicos, los cuales son potenciales precursores de nuevos compuestos julolidínicos con potenciales aplicaciones optoelectrónicas.

❖ Se pudo apreciar un comportamiento optoelectrónico promisorio al estudiar la capacidad de absorción en el UV-Vis de los derivados **6a** y **6b**, destacándose la presencia de una banda de absorción a 390 nm en el espectro del compuesto **6a** que denota un comportamiento similar a otros compuestos julolidínicos optoelectrónicos reportados.

Referencias bibliograficas

- Abranches, P. A. D. S., De Paiva, W. F., De Fátima, Â., Martins, F. T., & Fernandes, S. A. (2018). *Calix[n]arene-Catalyzed Three-Component Povarov Reaction: Microwave-Assisted Synthesis of Julolidines and Mechanistic Insights*. *Journal of Organic Chemistry*, 83(4), 1761–1771. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b02532>
- Afzal, O., Kumar, S., Haider, M. R., Ali, M. R., Kumar, R., Jaggi, M., & Bawa, S. (2015). *A review on anticancer potential of bioactive heterocycle quinoline*. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 871–910. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.03.011>
- Anthony O. King, & Shinkai, I. (2015). *Palladium on carbon*. NJ, USA.
- Bagley, M. C., & Lubinu, M. C. (2006). *Microwave-assisted oxidative aromatization of Hantzsch 1,4-dihydropyridines using manganese dioxide*. *Synthesis*, (8), 1283–1288. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-2006-926407>
- Biswas, A. K., Das, A., & Ganguly, B. (2015). *Can silicon substituted metal-free organic dyes achieve better efficiency compared to silicon free organic dyes? A computational study*. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 17(46), 31093–31100. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/C5CP05144D>
- Bohórquez, A. R. R., & Kouznetsov, V. V. (2010). *An efficient and short synthesis of 4-Aryl-3-methyltetrahydroquinolines from N-benzylanilines and propenylbenzenes through cationic imino diels-alder reactions*. *Synlett*, (6), 970–972. Disponible en: <https://doi.org/10.1055/s-0029-1219571>
- Bohórquez, A. R. R., Romero-Daza, J., & Acelas, M. (2016). *Versatile and mild HCl-catalyzed cationic imino Diels-Alder reaction for the synthesis of new tetrahydroquinoline derivatives*. *Synthetic Communications*, 7911(January). Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1136646>
- Buonora, P., Olsen, J. C., & Oh, T. (2001). *Recent developments in imino Diels-Alder reactions*. *Tetrahedron*, 57(29), 6099–6138. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)00438-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)00438-0)

- Castillo, J. C., Jiménez, E., Portilla, J., Insuasty, B., Quiroga, J., Moreno-Fuquen, R., ... Abonia, R. (2018). *Application of a catalyst-free Domino Mannich/Friedel-Crafts alkylation reaction for the synthesis of novel tetrahydroquinolines of potential antitumor activity*. Tetrahedron, 74(9), 932–947. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.12.049>
- Catalano, J. G., Gudmundsson, K. S., Svolto, A., Boggs, S. D., Miller, J. F., Spaltenstein, A., ... Jenkinson, S. (2010). *Synthesis of a novel tricyclic 1,2,3,4,4a,5,6,10b-octahydro-1,10-phenanthroline ring system and CXCR4 antagonists with potent activity against HIV-1*. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 20(7), 2186–2190. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.02.030>
- Chamberlain, S. D., Redman, A. M., Wilson, J. W., Deanda, F., Shotwell, J. B., Gerding, R., ... Patnaik, S. (2009). *Optimization of 4,6-bis-anilino-1H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidine IGF-1R tyrosine kinase inhibitors towards JNK selectivity*. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 19(2), 360–364. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.11.077>
- Chen, R., & Qian, C. (2002). *One-pot synthesis of tetrahydroquinolines catalyzed by Dy(OTf)₃ in aqueous solution*. Synthetic Communications, 32(16), 2543–2548. Disponible en: <https://doi.org/10.1081/SCC-120005937>
- Choi, E. Y., Nam, S. Y., Song, C. E., Kong, K., Lee, C., Jung, I. H., & Yoon, S. C. (2015). *Development of a julolidine-based interfacial modifier for efficient inverted polymer solar cells*. RSC Adv., 5(130), 107540–107546. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/C5RA21087A>
- Choi, H., Lee, J. K., Song, K. H., Song, K., Kang, S. O., & Ko, J. (2007). *Synthesis of new julolidine dyes having bithiophene derivatives for solar cell*. Tetrahedron, 63(7), 1553–1559. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.12.013>
- Coa, J. C., Castrillón, W., Cardona, W., Carda, M., Ospina, V., Muñoz, J. A., ... Robledo, S. M. (2015). *Synthesis, leishmanicidal, trypanocidal and cytotoxic activity of quinoline-hydrazone hybrids*. European Journal of Medicinal Chemistry, 101, 746–753. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.07.018>

- Davies, J., Wang, H., Taylor, T., Warabi, K., Huang, X., & Andersen, R. J. (2005). *Uncialamycin*, A New *Enediynes* Antibiotic. *Organic Letters*, 40–43.
- Davis, S. J., & Caldeira, K. (2010). *Consumption-based accounting of CO₂ emissions*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 107(12), 5687–5692. Disponible en: <https://doi.org/10.1073/pnas.0906974107>
- Deady, W., Pirzada, N., & Topsom, R. D. (1971). *The Aluminium Chloride-catalysed Decomposition of Some N-(3-Bromo-propyl)arylamines*. *J. Chem. Soc.*, 3719–3721.
- Desai, P., Schildknecht, K., Agrios, K. A., Mossman, C., Milligan, G. L., & Aubé, J. (2000). *Reactions of alkyl azides and ketones as mediated by Lewis acids: Schmidt and Mannich reactions using azide precursors*. *Journal of the American Chemical Society*, 122(30), 7226–7232. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/ja000490v>
- Dresselhaus, M.S.; Thomas, I. . (2001). *Alternative energy technologies*. *Nature*, 414(November), 332–337. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/35104599>
- Ekici, Ö. D., Li, Z. Z., Campbell, A. J., James, K. E., Asgian, J. L., Mikolajczyk, J., ... School. (2006). *Design, Synthesis, and Evaluation of Aza-Peptide Michael Acceptors as Selective and Potent*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 5728–5749.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., ... Bray, F. (2015). *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–E386. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ijc.29210>
- Filipenko, I., Schwalm, S., Reali, L., Pfeilschifter, J., Fabbro, D., Huwiler, A., & Zangemeister-Wittke, U. (2016). *Upregulation of the S1P3 receptor in metastatic breast cancer cells increases migration and invasion by induction of PGE2 and EP2/EP4 activation*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1861(11), 1840–1851. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2016.09.005>
- Fjellström, O., Akkaya, S., Beisel, H. G., Eriksson, P. O., Erixon, K., Gustafsson, D., ... Öster, L. (2015).

- Creating novel activated factor XI inhibitors through fragment based lead generation and structure aided drug design.* PLoS ONE, 10(1). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113705>
- Furuta, T., Yamamoto, J., Kitamura, Y., Hashimoto, A., Masu, H., Azumaya, I., ... Kawabata, T. (2010). *Synthesis of axially chiral amino acid and amino alcohols via additive-ligand-free Pd-catalyzed domino coupling reaction and subsequent transformations of the product amidoaza[5]helicene.* Journal of Organic Chemistry, 75(20), 7010–7013. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jo101524t>
- Grieco, P. A., & Bahsas, A. (1988). *Role reversal in the cyclocondensation of cyclopentadiene with heterodienophiles derived from aryl amines and aldehydes: synthesis of novel tetrahydroquinolines.* Tetrahedron Letters, 29(46), 5855–5858.
- Hara, T., Mori, K., Mizugaki, T., Ebitani, K., & Kaneda, K. (2003). *Highly efficient dehydrogenation of indolines to indoles using hydroxyapatite-bound Pd catalyst.* Tetrahedron Letters, 44(33), 6207–6210. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(03\)01550-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(03)01550-8)
- He, L., Bekkaye, M., Retailleau, P., & Masson, G. (2012). *Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Inverse-Reaction of Isoeugenol Derivatives.* Org. Lett., 14(5), 3158–3161.
- Heravi, M. M., Ahmadi, T., Ghavidel, M., Heidari, B., & Hamidi, H. (2015). *Recent applications of the hetero Diels–Alder reaction in the total synthesis of natural products.* RSC Adv., 5(123), 101999–102075. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/C5RA17488K>
- Hesse, K.-D. (1970). *Synthese von 1.2.3.4-Tetrahydro-chinolinen.* Liebigs Ann. Chem., 741, 117–123.
- Hirata, N., Yamada, S., Shoda, T., Kurihara, M., Sekino, Y., & Kanda, Y. (2014). *Sphingosine-1-phosphate promotes expansion of cancer stem cells via S1PR3 by a ligand-independent Notch activation.* Nature Communications, 5, 4806. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ncomms5806>
- Hong, A. (2008). *Lycopodine and the Lycopodium Alkaloids.* Synthesis Club, (8), 4341–4342.
- Howarth, N. M., Maipass, J. R., Smith, C. R., & Le, L. (1998). *Manipulation of Substituents at Nitrogen in Tropanes, Homotropanes, and Dehydro- Derivatives.* Tetrahedron, 54, 10899–10914.
- Hutchinson, D. K. (2003). *Oxazolidinone Antibacterial Agents: A Critical Review.* Current Topics in

- Medicinal Chemistry, (847), 1021–1042.
- Kalel, R., Mora, A. K., Ghosh, R., Dhavale, D. D., Palit, D. K., & Nath, S. (2016). *Interaction of a Julolidine-Based Neutral Ultrafast Molecular Rotor with Natural DNA: Spectroscopic and Molecular Docking Studies*. The Journal of Physical Chemistry B, 120(37), 9843–9853. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.jpcb.6b04811>
- Katayama, H. (1980). *Amino-Claisen Rearrangement of N-Allyl julolidinium Halides*. J.C.S. CHEM. COMM., 1009–1011.
- Katritzky, A. R., Rachwal, B., & Rachwal, S. (1993). *Additions of 1-(Aminomethyl)benzotriazoles to Enamines, Enamides, and Vinyl Ethers: Novel Routes to 1,3-Diamines and Tetrahydroquinolines*. J. Org. Chem, (58), 812–813.
- Katritzky, A. R., Rachwal, B., & Rachwal, S. (1995a). *A Versatile Method for the Preparation of Substituted 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline*. Journal of Organic Chemistry, 60(23), 7631–7640.
- Katritzky, A. R., Rachwal, B., & Rachwal, S. (1995b). *Reactions of N-Alkyl-N-phenyl-1H-benzotriazole-1-methanamines with N-Vinylamides and N-Vinylcarbazole. A Convenient Synthesis of 4-(Dialkylamino)tetrahydroquinolines*. Journal of Organic Chemistry, 60(13), 3993–4001. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jo00118a014>
- Katritzky, A. R., Rachwal, B., Rachwal, S., & Abboud, K. A. (1996). *Convenient synthesis of julolidines using benzotriazole methodology*. Journal of Organic Chemistry, 61(9), 3117–3126. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jo9519118>
- Kauffman, J. M., Imbesi, S. J., & Aziz, M. A. (2001). *Synthesis of Julolidine Derivatives*. Organic Preparations and Procedures International, 33(6), 603–613. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00304940109356622>
- Kim, D., Kim, C., Choi, H., Song, K., Kang, M. S., & Ko, J. (2011). *A new class of organic sensitizers with fused planar triphenylamine for nanocrystalline dye sensitized solar cells*. Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, 219(1), 122–131. Disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2011.02.001>

- Kishore, N., Mishra, B. B., Tripathi, V., & Tiwari, V. K. (2009). *Alkaloids as potential anti-tubercular agents*. *Fitoterapia*, 80(3), 149–163. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2009.01.002>
- Kouznetsov, V. V. (2009). *Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of N-polyheterocycles and related alkaloids*. *Tetrahedron*, 65(14), 2721–2750. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.12.059>
- Kouznetsov, V. V., Bohórquez, A. R. R., & Stashenko, E. E. (2007). *Three-component imino Diels-Alder reaction with essential oil and seeds of anise: generation of new tetrahydroquinolines*. *Tetrahedron Letters*, 48(50), 8855–8860. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.10.063>
- Kouznetsov, V. V., Merchan Arenas, D. R., & Romero Bohórquez, A. R. (2008). *PEG-400 as green reaction medium for Lewis acid-promoted cycloaddition reactions with isoeugenol and anethole*. *Tetrahedron Letters*, 49(19), 3097–3100. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.03.049>
- Kouznetsov, V. V., Romero Bohórquez, A. R., Saavedra, L. A., & Medina, R. F. (2006). *An efficient synthesis of new C-2 aryl substituted quinolines based on three component imino Diels-Alder reaction*. *Molecular Diversity*, 10(1), 29–37. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s11030-006-2344-8>
- Levitt, J. A., Chung, P. H., Kuimova, M. K., Yahioglu, G., Wang, Y., Qu, J., & Suhling, K. (2011). *Fluorescence anisotropy of molecular rotors*. *ChemPhysChem*, 12(3), 662–672. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cphc.201000782>
- Liou, J. P., Wu, Z. Y., Kuo, C. C., Chang, C. Y., Lu, P. Y., Chen, C. M., ... Chang, J. Y. (2008). *Discovery of 4-amino and 4-hydroxy-1-arylindoles as potent tubulin polymerization inhibitors*. *Journal of Medicinal Chemistry*, 51(14), 4351–4355. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jm800150d>
- Ma, X., Ma, X., Gang, D. R., & Gang, D. R. (2004). *The Lycopodium alkaloids*. *Natural Product Reports*, 21, 752–772. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/b409720n>
- Maity, D., Manna, A. K., Karthigeyan, D., Kundu, T. K., Pati, S. K., & Govindaraju, T. (2011). *Visible-near-infrared and fluorescent copper sensors based on julolidine conjugates: Selective detection and*

- fluorescence imaging in living cells*. Chemistry - A European Journal, 17(40), 11152–11161. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/chem.201101906>
- Masson, G., Lalli, C., Benohoud, M., & Dagousset, G. (2013). *Catalytic enantioselective [4 + 2]-cycloaddition: a strategy to access aza-hexacycles*. Chemical Society Reviews, 42, 902–923. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c2cs35370a>
- Mekhilef, S., Saidur, R., & Safari, A. (2011). *A review on solar energy use in industries*. Renewable and Sustainable Energy Reviews, 15(4), 1777–1790. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2010.12.018>
- Mellor, J. M., & Merriman, G. D. (1995). *Reaction of Electron Rich Alkenes with Anilines and Formaldehyde: Syntheses of Tetrahydroquinolines*. Tetrahedron, 51(21), 6115–6132.
- Mellor, J. M., Merriman, G. D., & Mitchel, P. L. (1995). *Reaction of ortho-Phenilendiamines with Electron Rich Alkenes and Formaldehyde*. Tetrahedron, 51(45), 12383–12392.
- Min, C., Mittal, N., Sun, D. X., & Seidel, D. (2013). *Conjugate-base-stabilized Bronsted acids as asymmetric catalysts: Enantioselective Povarov reactions with secondary aromatic amines*. Angewandte Chemie - International Edition, 52, 14084–14088. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/anie.201308196>
- Muhuhi, J., & Spaller, M. R. (2006). *Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels - Alder Cyclization*. J. Org. Chem, 71, 5515–5526.
- Omura, S., & Nakagawa, A. (1981). *Structure of virantmycin, a novel antiviral antibiotic*. Tetrahedron Letters, 22(23), 2199–2202. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)90497-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)90497-6)
- Otero, E., Vergara, S., Robledo, S. M., Cardona, W., Carda, M., Vélez, I. D., ... Otálvaro, F. (2014). *Synthesis, leishmanicidal and Cytotoxic activity of triclosan-chalcone, triclosan-chromone and triclosan-coumarin hybrids*. Molecules, 19(9), 13251–13266. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules190913251>
- Pinilla, J. A., Henao, J. A., Macías, M. A., Romero, A. R., & Kouznetsov, V. V. (2012). *Synthesis and X-*

- ray powder diffraction data of *N*-benzyl-6-chloro-4-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline. Powder Diffraction, 4(27), 222–230. Disponible en: <https://doi.org/10.1017/S0885715612000668>
- Posson, H., Hurvois, J.-P., Moinet, C., & Laboratoire. (2000). *Imino Diels-Alder Reaction : Application to the Synthesis of Diverse Cyclopenta[c]Quinoline Derivatives*. Synlett., 3(2), 209–212.
- Prasada Rao Lingam, V. S., Thomas, A., Mukkanti, K., & Gopalan, B. (2011). *Simple and Convenient Approach for Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives and Studies on Aza-Cope Rearrangement*. Synthetic Communications, 41(12), 1809–1828. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00397911.2010.493258>
- Rodríguez, Y. A., Gutiérrez, M., Ramírez, D., Alzate-Morales, J., Bernal, C. C., Güiza, F. M., & Romero Bohórquez, A. R. (2016). *Novel N-allyl/propargyl tetrahydroquinolines: Synthesis via Three-component Cationic Imino Diels-Alder Reaction, Binding Prediction, and Evaluation as Cholinesterase Inhibitors*. Chemical Biology and Drug Design, (April), 498–510. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/cbdd.12773>
- Romero, A. R. (2010). *Construcción efectiva de nuevas moléculas quinolónicas y benzofuranicas vía reacciones de cicloadición [4+2] y [3+2] a partir de materias primas renovables*. ARNOLD. Universidad Industrial de Santander.
- Romero, A. R., Merchan, D. R., & Kouznetzov, V. V. (2007). *Reacción de imino Diels-Alder de tres componentes con precursores de origen natural*. Generación de nuevas tetrahydroquinolinas 2,4-diaril disustituidas. Scientia et Technica Año XIII, (33), 91–95.
- ROMERO, J. H. (2014). *Síntesis de nuevos derivados quinolónicos 3,4-disustituidos vía reacción imino Diels-Alder catiónica, compuestos heterocíclicos con potencial actividad antiparasitaria*. Universidad Industrial de Santander.
- Saeki, S. (1961). *Quaternization of the Ring Nitrogen of Hexahydrojulolidine and its Related Compounds. II. Quaternization of the Ring Nitrogen of Stereoisomers of Perhydro-1H, 5H-naphtho [1, 2, 3-i, j]*

- quinolizine*. Chemical and Pharmaceutical Bulletin, 9(3), 226–233. Disponible en: <https://doi.org/10.1248/cpb.37.3229>
- Savitha, G., & Perumal, P. T. (2006). *An efficient one-pot synthesis of tetrahydroquinoline derivatives via an aza Diels-Alder reaction mediated by CAN in an aqueous medium and oxidation to heteroaryl quinolines*. Tetrahedron Letters, 47(21), 3589–3593. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2006.03.046>
- Schilsky, R. L., Janisch, L., Berezin, F., Mick, R., Vogelzang, N. J., & Ratain, M. J. (1993). *Phase I clinical and pharmacological study of iododeoxyuridine and bleomycin in patients with advanced cancer*. Cancer Res., 53(0008-5472 SB-M SB-X), 1293–1296.
- Shao, J., Ji, S., Li, X., Zhao, J., Zhou, F., & Guo, H. (2011). *Thiophene-inserted aryl-dicyanovinyl compounds: The second generation of fluorescent molecular rotors with significantly redshifted emission and large stokes shift*. European Journal of Organic Chemistry, (30), 6100–6109. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ejoc.201100891>
- Sharma, A. K., Gowdahalli, K., Krzeminski, J., & Amin, S. (2007). *Microwave-assisted Suzuki cross-coupling reaction, a key step in the synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons and their metabolites*. The Journal of Organic Chemistry, 72, 8987–8989. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/jo701665j>
- Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). *Cancer statistics*. CA Cancer J Clin, 66(1), 7–30. Disponible en: <https://doi.org/10.3322/caac.21332>.
- Simões, J. B., de Fátima, Â., Sabino, A. A., de Aquino, F. J. T., da Silva, D. L., Barbosa, L. C. A., & Fernandes, S. A. (2013). *Organocatalysis in the three-component Povarov reaction and investigation by mass spectrometry*. Organic & Biomolecular Chemistry, 11, 5069–5073. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c3ob40927a>
- Simões, J. B., Fátima, Â. De, Sabino, A. A., Barbosa, L. C. A., & Fernandes, S. A. (2014). *Efficient synthesis of 2,4-disubstituted quinolines: calix[n]arene-catalyzed Povarov-hydrogen-transfer reaction cascade*. RSC Advances, 4(36), 18612–18615. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/C4RA02036G>

Sinha, S. C., Bhat, S., Chow, K., Beard, R. L., Donello, J., & Garst., M. E. (2009). WO 2009/137681 A1. United States Of America.

Speck, K., & Magauer, T. (2013). *The chemistry of isoindole natural products*. Beilstein Journal of Organic Chemistry, 9, 2048–2078. Disponible en: <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.243>

Sridharan, V., Avendaño, C., & Menéndez, J. C. (2007). *CAN-catalyzed three-component reaction between anilines and alkyl vinyl ethers: stereoselective synthesis of 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and studies on their aromatization*. Tetrahedron, 63(3), 673–681. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.11.002>

Sridharan, V., Suryavanshi, P. A., & Menéndez, J. C. (2011). *Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines*. Chemical Reviews, 111, 7157–7259. Disponible en: <https://doi.org/10.3987/R-1982-02-0363>

Su, D. S., Lim, J. J., Tinney, E., Wan, B. L., Young, M. B., Anderson, K. D., ... Anthony, N. J. (2009). *Substituted tetrahydroquinolines as potent allosteric inhibitors of reverse transcriptase and its key mutants*. Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 19(17), 5119–5123. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2009.07.031>

Tayebeh Ameri Gilles Dennler, C. L., & Brabec, C. J. (2009). *Organic tandem solar cells: A review*. Energy Environ. Sci., 2, 347–363. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/b823495g>

Toche, R., & Janrao, R. (2013). *An Efficient Microwave - assisted Suzuki Cross - coupling Reactions on Quinoline Derivatives in Water and Study the Electronic Effects Thereof*. International Journal of Scientific and Research Publications, 3(8), 1–9.

Tummatorn, J., Thongsornkleeb, C., Ruchirawat, S., & Gettongsong, T. (2013). *Synthesis of 2,4-unsubstituted quinoline-3-carboxylic acid ethyl esters from arylmethyl azides via a domino process*. Organic & Biomolecular Chemistry, (11), 1463–1467. Disponible en: <https://doi.org/10.1039/c3ob27493d>

Ukrainets, I. (2012). *Creation of New Local Anesthetics Based on Quinoline Derivatives and Related*

- Heterocycles*. In *Pain Management - Current Issues and Opinions* (pp. 63–80). Rijeka, Croatia.
- Wegener, S., & Mullen, K. (1993). *New Ladder Polymers Via Repetitive Diels-Alder Reaction under High-Pressure*. *Macromolecules*, 26(12), 3037–3040. Disponible en: <https://doi.org/Doi10.1021/Ma00064a007>
- Wiesner, J., Ortmann, R., Jomaa, H., & Schlitzer, M. (2003). *New Antimalarial Drugs*. *Angewandte Chemie - International Edition*, 42(43), 5274–5293. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/anie.200200569>
- Wright, J. A., Yu, J., & Spencer, J. B. (2001). *Sequential removal of the benzyl-type protecting groups PMB and NAP by oxidative cleavage using CAN and DDQ*. *Tetrahedron Letters*, 42(24), 4033–4036. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(01\)00563-9](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)00563-9)
- Wu, G., Kong, F., Li, J., Chen, W., Zhang, C., Chen, Q., ... Dai, S. (2013). *Julolidine dyes with different acceptors and thiophene-conjugation bridge: Design, synthesis and their application in dye-sensitized solar cells*. *Synthetic Metals*, 180, 9–15. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.synthmet.2013.07.028>
- Yang, P. Y., & Zhou, Y. G. (2004). *The enantioselective total synthesis of alkaloid (-)-galipeine*. *Tetrahedron Asymmetry*, 15(7), 1145–1149. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2004.02.012>
- Yang, S., & Han, K. (2016). *Effects of Solvent Dielectric Constant and Viscosity on Two Rotational Relaxation Paths of Excited 9-(Dicyanovinyl) Julolidine*. *Journal of Physical Chemistry A*, 120(27), 4961–4965. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.5b12612>
- Yang, X., Xi, C., & Jiang, Y. (2006). *CuCl₂-catalyzed One-pot Formation of Tetrahydroquinolines from N-Methyl-N-alkylanilines and Vinyl Ethers in the Presence of t-Butylhydroperoxide*. *Molecules*, (11), 978–987.
- Yu, W., Su, M., Gao, X., Yang, Z., & Jin, Z. (2000). *A facile chemoselective deprotection of the p-methoxybenzyl group*. *Tetrahedron Letters*, 41(21), 4015–4017. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0040-4039\(00\)00574-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00574-8)