

**CICLOADUCTOS DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER DE TRES
COMPONENTES (BENZALDEHÍDOS, ANILINAS Y N-VINILPIRROLIDIN-2-ONA)
EN LA CONSTRUCCIÓN DE NUEVAS BIQUINOLINAS**

JOHN HERVIN BERMÚDEZ JAIMES

2012080

Trabajo de grado para optar al título de Químico



LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR

LQOBio - CIBIMOL

ESCUELA DE QUÍMICA

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

2009

**CICLOADUCTOS DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER DE TRES
COMPONENTES (BENZALDEHÍDOS, ANILINAS Y N-VINILPIRROLIDIN-2-ONA)
EN LA CONSTRUCCIÓN DE NUEVAS BIQUINOLINAS**

Autor

JOHN HERVIN BERMÚDEZ JAIMES

Cod: 2012080

Co-director:

Carlos Mario Meléndez Gómez, Qco.

Director:

Prof. Vladimir V. Kouznetsov, PhD, DSc.



LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA Y BIOMOLECULAR

LQOBio - CIBIMOL

ESCUELA DE QUÍMICA

FACULTAD DE CIENCIAS

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

2009

DEDICATORIA

*Dedico este trabajo a todas las personas que creyeron constantemente en este
fiel servidor y amigo...*

*... a toda mi familia. En especial a mi mamá Genoveva Jaimes que con
mucho esfuerzo logro socarme adelante, mis hermanos Sandra Rocío,
Gerson Arley, Deiby Fabian y Gonzalo quien a pesar de los años de
ausencia sigue siendo parte de esta familia, a mi tía Nelda, mi nona
María, mi primos Willson Rojas y Carlos Bermúdez a quienes
aprecio mucho...*

*...a mis directores Madimir Valentinovich Kouznetsov y Carlos
Mario Meléndez que con su paciencia, respaldo y gran sabiduría me
ayudaron a formar como profesional...*

*... a todos mis amigos y en especial a Diana Paola Pérez; persona muy
especial en mi vida.*

AGRADECIMIENTOS

De todo corazón doy mis más sinceros agradecimientos a:

Mi mamá *Genoveva Jaimés* que con mucho esfuerzo me apoyo en mis estudios...

Toda mi familia por el apoyo que me ofrecieron durante este primer pasó hacia mi vida profesional

Vladimir Valentinovich Kouznetsov, Químico, DSc, Director de la investigación; a quien considero como un padre y admiro por su gran sabiduría y excelente persona. Por haberme abierto la puerta que conduce hacia la investigación y desarrollo científico en química; especialmente en el área de orgánica. Con gran aprecio, agradezco su comprensión y apoyo durante todo este tiempo de lucha.

Carlos Mario Meléndez, Químico, Co-Director de la investigación, compañero y amigo quien a pesar de los inconvenientes que tuvimos en el desarrollo de este trabajo me comprendió y me ayudó en todo lo que más pudo. No solo cumplió con su función de codirector, sino que también me acogió como un verdadero amigo, haciéndome sentir parte de su familia.

Elena Stashenko, Química, PhD, por ayudarme a formar profesionalmente, como también por su valiosa colaboración en la realización de los espectros de masas.

Al profesor *José Antonio Henao, Químico, PhD*, y su alumno *José Luis Pinto, Químico*, por el granito de arena aportado en mi formación y por su valioso aporte en la toma e interpretación de los análisis de Difracción de Rayos-X.

Leonor Yamile Vargas, Química, MSc y Amner Muños, Químico, MSc, por la realización de los bioensayos de antioxidantes e inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, como por sus recomendaciones y orientaciones en momentos difíciles.

Al profesor *Juan Manuel Urbina* por sus valiosas orientaciones en las situaciones complicadas de este trabajo.

... a todos mis amigos y compañeros de laboratorio Josué, Karime, Santiago, Ciro, José Luis, Diego Amado, Nando, Arnold, Gregorio, Diego Merchán, Fernando, Aurora, Cesar Sánchez, Cesar Ortiz, Carlos Puerto, Elvis; con quienes compartí grandes momentos de mi vida y de quienes aprendí muchas cosas importantes...

TITULO: CICLOADUCTOS DE LA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER DE TRES COMPONENTES (BENZALDEHÍDOS, ANILINAS Y N-VINILPIRROLIDIN-2-ONA) EN LA CONSTRUCCIÓN DE NUEVAS BIQUINOLINAS*

Autor: John Hervin Bermúdez Jaimes**

Palabras Claves: Quinolinas, Imino Diels-Alder, Antioxidantes.

Contenido:

Los compuestos quinolínicos han marcado gran expectativa como agentes de amplio espectro biológico. Siendo utilizados como fármacos anticancerígenos, antimaláricos, antiinflamatorios, antialérgicos, antimicrobianos y antivirales, entre otros.

Debido al auge científico que han logrado los compuestos quinolínicos, varias rutas sintéticas han sido desarrolladas como vías de obtención, siendo la reacción imino Diels-Alder una de las metodologías más utilizadas en la generación de estos sistemas. Esta es una metodología versátil con la cual se puede construir toda una amplia gama de compuestos heterocíclicos de seis miembros, que a su vez pueden ser fácilmente oxidados; obteniendo así el fragmento quinolínico.

Otra metodología de gran interés para la construcción de compuestos quinolínicos es la reacción de Skraup, la cual permite generar directamente este sistema en presencia de un agente oxidante.

Las dos reacciones anteriormente mencionadas fueron las herramientas sintéticas utilizadas en el presente trabajo para la generación de las correspondientes tetrahydroquinolinas, quinolinas y biquinolinas sustituidas, nuevos compuestos de gran expectativa en la química medicinal y la química heterocíclica. Y que presentaron buenos resultados como agentes biológicamente activos.

Se evaluó la actividad antioxidante y la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa de los compuestos obtenidos encontraron excelentes resultados para la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

Por otra parte, estudios realizados sobre actividad antifúngica dieron a conocer excelentes resultados para el compuesto 2-fenilquinolina frente a la cepa *Cryptococcus neoformans*.

* Proyecto de Grado

** Facultad de Ciencias. Escuela Química. Director Vladímir V. Kouznetsov, *PhD, DSc*. Co-director Carlos Mario Meléndez, *Qco*.

TITLE: CICLOADUCTS OF THE THREE-COMPONENT IMINO DIELS-ALDER REACTION BETWEEN BENZALDEHYDES, ANILINES AND N-VINIL-PIRROLIDIN-2-ONE IN THE CONSTRUCTION OF NEW BIQUINOLINES*

Author: John Hervin Bermúdez Jaimes**

Keywords: Quinolines, imino Diels-Alder, Anti-oxidants.

Content:

The quinoline compounds have marked a huge expectation as wide spectrum biological agents. They have been used as antitumoral, antimalarial, anti-inflammatory, antiallergenic, antimicrobial and antiviral, among other drugs.

Due to the scientific peak achieved by quinoline compounds, several synthetic routes have been developed as pathway to synthesize them. Among them the reaction imino Diels-Alder is one of the more used methodologies in the generation of these systems. This is a versatile methodology to build a wide range of six members heterocyclic compounds, that in turn, can be easily oxidized; obtaining this way the quinoline fragment.

Another methodology of great interest for the construction of quinoline compounds is the Skraup reaction, which allows to generate this system directly in the presence of an oxidizing agent.

The two previously mentioned reactions were the synthetic tools used in the present work for the generation of the corresponding substituted tetrahydroquinolines, quinolines and biquinolines, new compounds of great expectation in the medicinal and heterocyclic chemistry. And that presented good results as biologically active agents.

The anti-oxidant activity and the inhibition of the enzyme acetylcholinesterase of the obtained compounds were evaluated. Excellent results were found for 6-methyl-2-(4-nitrophenyl)-4-(2-oxopyrrolidinyl-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinoline.

On the other hand, studies carried out on antifungal activity gave to know excellent results for the compound 2-phenylquinoline against strain *Cryptococcus neoformans*.

*Work of Grade

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

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	1
2. ESTADO DEL ARTE	2
2.1. COMPUESTOS QUINOLÍNICOS, FUENTES NATURALES E IMPORTANCIA BIOLÓGICA	2
2.1.1. Alcaloides quinolínicos aislados de fuentes naturales y su importancia biológica	2
2.2. CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO (TETRAHIDRO)QUINOLÍNICO METODOLOGÍAS MODERNAS Y NUEVAS TENDENCIAS	5
2.2.1. Reacción imino Diels-Alder: tendencias actuales en el uso de nuevos catalizadores más efectivos y menos tóxicos	6
2.3. BIQUINOLINAS Y SU IMPORTANCIA	12
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
4. HIPÓTESIS	14
5. OBJETIVOS	15
5.1. OBJETIVO GENERAL	15
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
6. SECCIÓN EXPERIMENTAL	16
6.1. SÍNTESIS DE 4-(2-OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS (1,2, 10-20 y 34,35) VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE. PROCEDIMIENTO GENERAL	16
6.2. SÍNTESIS DE AMINO-4-(2-OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO DE LAS DIFERENTES TETRAHIDROQUINOLINAS. PROCEDIMIENTO GENERAL	19
6.2.1. Reducción catalizada con Pd/C en metanol	19
6.2.2. Reducción catalizada con NiCl₂/NaBH₄ en metanol	20
6.3. SÍNTESIS DE AMINO-QUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA OXIDACIÓN DE SUS CORRESPONDIENTES NITROARIL COMPUESTOS	21

PROMOVIDA POR AZUFRE	
6.4. SÍNTESIS DE 2,6'-BIQUINOLINAS ALQUIL SUSTITUIDAS A PARTIR DE SUS CORRESPONDIENTES 2-(4-AMINOFENIL)QUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA REACCIÓN DE SKRAUP MODIFICADA	26
7. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS	28
7.1. REACCIONES IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTES EN LA SÍNTESIS DE 2,6'-BIQUINOLINAS SUSTITUIDAS	29
7.1.1. Reacción imino Diels-Alder multicomponente en síntesis de las 2-(nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas (1,2)	29
7.1.2. Obtención de las 4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas amino sustituidas (3,4)	36
7.1.2.1. Uso de Pd/C en la Reducción Catalítica de las 2-(4-nitrofenil)-tetrahydroquinolinas	37
7.1.2.2. Uso de Borohidruro de Sodio y Formiato de Amonio en la Reducción Catalítica de las 2-(4-nitrofenil)- tetrahydroquinolinas	46
7.1.2.3. Uso de Borohidruro de Sodio y Cloruro de Níquel en la Reducción Catalítica de las 2-(4-nitrofenil)-tetrahydroquinolinas	48
7.1.3. Obtención de nuevas quinolinas amino sustituidas (5,7)	50
7.1.4. Obtención de las 2,6'-biquinolinas sustituidas (8,9)	53
7.2. SÍNTESIS DE 2-FENIL QUINOLINAS SUSTITUIDAS	55
7.3. SÍNTESIS DE 2-NAFTIL QUINOLINAS SUSTITUIDAS	58
7.4. BIOENSAYOS EVALUADOS	62
7.4.1. Actividad antioxidante	62
7.4.2. Inhibición de la enzima Acetilcolinesterasa (IACHÉ)	64
7.4.3. Actividad antifúngica	65
8. CONCLUSIONES	66
BIBLIOGRAFÍA	67
ANEXO A	75
ANEXO B	76

LISTA DE FIGURAS

	pág.
Figura 1. <i>Cinchona officinalis</i> .	3
Figura 2. Derivados naturales de la quinolina.	3
Figura 3. Alcaloides quinolínicos activos aislados del árbol <i>Galipea Longiflora</i> .	4
Figura 4. Nuevos alcaloides quinolínicos 3-alkil sustituidos aislados de la <i>Skimmia laureola</i> .	4
Figura 5. Alcaloides aislados del género <i>Haplophyllum</i> con actividad anticancerígena.	4
Figura 6. Compuestos quinolínicos aislados de fuentes naturales con actividad anticancerígeno.	5
Figura 7. Estructura de los alcaloides de origen natural isoschizogamina y isoschizogalina.	6
Figura 8. Hemoglobina y grupo hemo (59).	13
Figura 9. Posible formación de nuevos complejos.	13
Figura 10. Espectro IR de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahydroquinolina (1).	31
Figura 11. Cromatograma y espectro de masas de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1).	31
Figura 12. Espectro de RMN de la 6-metil-2-(nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (1) con ampliación de la zona aromática.	32
Figura 13. Configuración <i>cis</i> de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahydroquinolina (1).	33
Figura 14. Espectro COSY de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)- tetrahydroquinolinas (1)	34
Figura 15. Empaquetamiento molecular de la celda unidad de la tetrahydroquinolina (1)	35
Figura 16. Perfil de difracción de muestras del compuesto (1) simulado con el programa Mercury a partir de los datos difractométricos de cuatro círculos.	36
Figura 17. Representación de la celda unidad de la tetrahydroquinolina (1).	36
Figura 18. Espectro IR de la 6-metil-2-(4-aminofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3), usando como catalizador Pd/C.	38
Figura 19. Espectro de masas de la 6-metil-2-(4-aminofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3), obtenida por la reducción del grupo nitro, usando como catalizador Pd/C.	39
Figura 20. Espectro IR del compuesto (5) generado a partir de la 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2)	40
Figura 21. Fragmentograma del compuesto (5), generado a partir de la 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2)	41
Figura 22. Espectro ¹ H-RMN del compuesto (5) generado a partir de la reducción del compuesto (2) con Pd/C.	42

Figura 23. Espectro IR del compuesto (6) generado a partir de la reacción de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahydroquinolina en condiciones de reducción.	43
Figura 24. Espectro CG-MS del compuesto (6) generado a partir de la reducción del compuesto (1) con Pd/C.	44
Figura 25. Espectro ¹ H-RMN de la 2-(4-(<i>N</i> -etilamino- <i>N</i> -il)fenil)-6-metilquinolina (6).	44
Figura 26. Espectro COSY de la 2-(4-(<i>N</i> -etilamino- <i>N</i> -il)fenil)-6-metilquinolina (6).	45
Figura 27. Espectro CG-MS del producto obtenido a partir de la reducción del compuesto (2) con NaBH ₄ en metanol.	47
Figura 28. Espectro CG-MS del producto obtenido a partir de la reducción del compuesto (2) con formiato de amonio en metanol.	47
Figura 29. Espectro IR de la 2-(4-aminofenil)-6-metil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3) obtenida con el sistema NaBH ₄ /NiCl ₂ .	49
Figura 30. Espectro ¹ H-RMN de la 2-(4-aminofenil)-6-metil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3).	49
Figura 31. Espectro IR de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (7).	51
Figura 32. Fragmentograma de CG-MS de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (7).	52
Figura 33. Espectro ¹ H-RMN de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (7).	52
Figura 34. Espectro IR de la 6-metil-2,6'-biquinolina (33).	54
Figura 35. Fragmentograma de CG-MS de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (8).	54
Figura 36. Espectro ¹ H-RMN de la 6-metil-2,6'-biquinolinas (33).	55
Figura 37. Espectro Infrarrojo de la 6-amino-2-fenilquinolina (32).	57
Figura 38. Espectro de masas de la 6-amino-2-fenilquinolina (32).	57
Figura 39. Espectro ¹ H-RMN de la 6-aminoquinolina (32).	58
Figura 40. Espectro ¹ H-RMN de la naftil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (34).	60
Figura 41. Espectro ¹ H-RMN de la naftilquinolina (36).	62

LISTA DE ESQUEMAS

	pág
Esquema 1. Esqueleto base de la familia de la quinolina.	2
Esquema 2. Síntesis de ciclopenta[<i>b</i>]quinolinas, vía reacción de imino-Diels-Alder intramolecular.	7
Esquema 3. Síntesis de piranoquinolinas catalizadas por ácidos de Lewis.	7
Esquema 4. Síntesis de furo[<i>b</i>]quinolinas vía reacción domino Diels-Alder catalizada por yodo molecular.	8
Esquema 5. CAN como catalizador en la síntesis de 4-amido-tetrahydroquinolinas.	9
Esquema 6. Reacción tandem imino Diels-Alder, síntesis de 2-metil-tetrahydroquinolinas sustituidas.	9
Esquema 7. Síntesis de furano(pirano)quinolinas vía reacción imino Diels-Alder.	10
Esquema 8. Reacción imino Diels-Alder enantioselectiva, catalizada por ácidos de Brønsted, síntesis de 2-etoxi-tetrahydroquinolinas.	11
Esquema 9 Síntesis de pirazolo-tiopirano[4,3- <i>b</i>]quinolinas vía reacción imino Diels-Alder intramolecular.	12
Esquema 10. Reacción imino Diels-Alder intramolecular catalizada por tricloruro de indio.	12
Esquema 11. Ruta sintética general empleada en la obtención de derivados quinolínicos C2-sustituidos.	28
Esquema 12. Síntesis de biquinolinas alquil sustituidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponente y reacción de Skraup modificada	29
Esquema 13. Versatilidad sintética de la reacción imino-Diels-Alder. Síntesis de tetrahydroquinolinas 2-aril sustituidas.	30
Esquema 14. Ruta y condiciones generales para la síntesis de 2-(6-amino-fenil)-tetrahydroquinolinas sustituidas.	37
Esquema 15. Reacción general y condiciones de experimento empleadas en la reducción de 6-metil-2-(nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1) tetrahydroquinolinas (1) usando Pd/C como catalizador.	38
Esquema 16. Metodología empleada para la reducción de 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (2) usando Pd/C.	39
Esquema 17 Metodología empleada para la reducción de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (1) usando Pd/C.	42
Esquema 18. Reducción catalítica de nitro-tetrahydroquinolinas con Pd/C.	46
Esquema 19. Reducción catalítica de nitro-tetrahydroquinolina (2) con NaBH ₄ y HCOONH ₄ .	46
Esquema 20. Síntesis de aminofenil-tetrahydroquinolinas (15,16) con NaBH ₄ y NiCl ₂ .	48
Esquema 21. Productos obtenidos a partir de las tetrahydroquinolinas (1,2) con diversos catalizadores.	50
Esquema 22. Síntesis de quinolinas sustituidas vía oxidación.	51

Esquema 23. Síntesis de 2,6'-biquinolinias sustituidas mediante la síntesis de Skraup.	53
Esquema 24. Esquema general para la síntesis de 2-fenil quinolinas (<u>23-33</u>)	56
Esquema 25. Esquema general para la síntesis de 2-naftil quinolinas (<u>36-37</u>)	60
Esquema 26. Oxidación de naftil quinolinas sustituidas	61

LISTA DE TABLAS

	pág.
Tabla 1. Moléculas 38a-f	7
Tabla 2. Moléculas 40a-f	8
Tabla 3. Moléculas 42a-f	9
Tabla 4. Moléculas 43a-f	9
Tabla 5. Moléculas 46a-e	9
Tabla 6. Moléculas 49a-f	10
Tabla 7. Moléculas 50a-f	10
Tabla 8. Moléculas 54a-f	11
Tabla 9. Moléculas 56a-e	12
Tabla 10. Moléculas 58a-e	12
Tabla 11. Moléculas <u>1,2</u>	30
Tabla 12. Descripción física y rendimiento de las tetrahydroquinolinas (<u>1,2</u>).	30
Tabla 13. Identificación de las bandas características de las tetrahydroquinolinas (<u>1,2</u>) mediante espectroscopia IR.	30
Tabla 14. Desplazamientos químicos para las tetrahydroquinolinas sustituidas (<u>1,2</u>).	34
Tabla 15. Datos cristalográficos obtenidos mediante difracción de cuatro círculos.	35
Tabla 16. Métodos de reducción ensayados en la síntesis de 4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas amino sustituidas.	37
Tabla 17. Condiciones empleadas en la reducción con Pd/C.	38
Tabla 18. Estado físico de las aminofenil-tetrahydroquinolinas obtenidas con NaBH ₄ y NiCl ₂ .	48
Tabla 19. Estado físico de las quinolinas (<u>5,7</u>) obtenidas por oxidación con azufre.	51
Tabla 20. Estado físico de las 2,6'-biquinolinas sustituidas (<u>33-34</u>).	53
Tabla 21. Propiedades físicas de las 2-fenil quinolinas sintetizadas (<u>23-33</u>).	56
Tabla 22. Desplazamiento químico de las quinolinas (<u>23-32</u>).	59
Tabla 23. Propiedades físicas de las 2-naftil quinolinas (<u>34-35</u>).	60
Tabla 24. Propiedades físicas de las quinolinas sintetizadas (<u>36,37</u>).	61
Tabla 25. Resultados de la capacidad antioxidante de las moléculas (<u>1-6</u>).	63
Tabla 26. Valores de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en moles y µg/mL.	64
Tabla 27. Valores de CIM en µg/mL para los compuestos (<u>7, 23-31</u>).	65

ACRÓNIMOS

¹H-RMN: Resonancia Magnética Nuclear de protones

10%C: Diez por ciento de carbono

¹³C-RMN: Resonancia Magnética Nuclear de carbono 13

PMA: Ácido fosfomolibdico

AChE: Enzima acetilcolinesterasa

BHA: Butulated hydroxianisole

BHT: Butulated hydroxitoluene

CAN: Nitrato de amonio cérico

CCF: Cromatografía de capa fina

CG-MS: Cromatografía de masas acoplada a espectrometría de masas

COSY: COrrrelated SpectroscopY

Da: Dalton

DEPT: Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DR-X: Difracción de rayos X

H_a: Protón axial

H_e: Protón ecuatorial

HMBC: Heteronuclear Multiple-Bond Correlation

HMQC: Heteronuclear Multiple-Quantum Correlation

Hz: Herz

IR: Infrarrojo

J: Constante de acoplamiento

Min: Minutos

m/z: Relación masa/carga

Pd/C: Paladio sobre carbono

Rf: Factor de retención

TMSI: Yodotrimetilsilano

TMS: Tetrametilsilano

INTRODUCCIÓN

La medicina moderna requiere el desarrollo y potencialización de nuevos fármacos para combatir las enfermedades de origen diverso. Por lo tanto, una de las tareas más importantes de la química orgánica es el desarrollo de nuevas moléculas con múltiples funciones químicas (polifuncionalizadas) de peso molecular bajo (< 500 Da) con marcada actividad fisiológica. La tarea de identificación y optimización de nuevas moléculas que puedan interactuar específicamente con las dianas (blancos) terapéuticas es un hecho de mucha actualidad y relevancia.

Los compuestos heterocíclicos han sido objeto de intensas investigaciones; su estudio continúa siendo uno de los capítulos más fascinantes en la química orgánica. Los heterociclos polifuncionalizados de bajo peso molecular juegan un rol importante en el proceso de descubrimiento de fármacos, además del aislamiento e identificación estructural de macromoléculas biológicas. En efecto, el análisis del mercado de los fármacos indica que el 68 % de éstos tienen estructura heterocíclica. Los heterociclos nitrogenados tanto naturales (alcaloides) como sintéticos dan su particularidad fenomenal al desarrollo de la ciencia de los fármacos.

La búsqueda de novedosas y eficientes rutas que permitan la síntesis de diversas moléculas, es un punto de partida fundamental, en la construcción de derivados quinolínicos como moléculas promisorias en el desarrollo fármacos. Por ello, el desarrollo de nuevos métodos de construcción de los anillos nitrogenados es un tema de gran actualidad, además de ser un campo muy promisorio, tanto para la química orgánica así como para las ciencias biomédicas.

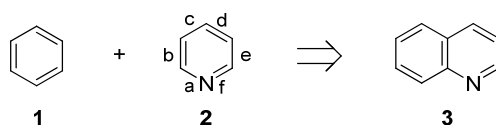
La versatilidad que ofrece la reacción imino Diels-Alder se hace evidente en la generación de compuestos con una amplia diversidad estructural a partir de sustratos económicos y fácilmente accesibles, como son las anilinas, (het)arilaldehídos y alquenos activados (enamidas cíclicas y acíclicas /éter vinílico) entre otro tipo de agentes [1,2].

En esta investigación se plantea el diseño e implementación de una ruta sintética sencilla y efectiva para construir anillos heterocíclicos nitrogenados polifuncionalizados. Esta nueva ruta de síntesis se basa completamente en la versatilidad sintética que ofrecen las propiedades químicas de las *N*-aril aldiminas, teniendo en cuenta la metodología versátil y eficiente que es la cicloadición imino Diels-Alder multicomponente para formar nuevos derivados (tetrahidro)quinolínicos sustituidos y biquinolínicos usando de forma general la serie de reacciones imino Diels-Alder multicomponentes/ reducción catalítica/ oxidación (aromatización)/ reacción de Skraup, además del estudio biológico de algunas de las muestras sintetizadas como agentes antimicóticos y antioxidantes. El presente trabajo se hizo gracias a la ayuda financiera de la UIS y Colciencias a través de proyectos DIF N° 5151 y proyecto CENIVAM (contrato 423-2004).

2. ESTADO DEL ARTE

2.1. COMPUESTOS QUINOLÍNICOS, FUENTES NATURALES E IMPORTANCIA BIOLÓGICA

Desde los inicios de la sociedad hasta la presente, el hombre ha buscado en la naturaleza la solución para muchas de las enfermedades que lo han afectado. Con el desarrollo de la ciencia, se inició el estudio de los agentes específicos que proporcionan tal efecto, además de su mecanismo de acción en el organismo. Los estudios realizados demuestran que muchos compuestos heterocíclicos desempeñan funciones importantes en los procesos biológicos. La familia más conocida de estos sistemas son los compuestos nitrogenados, productos del metabolismo secundario de las plantas [3]. Una clase particular son los compuestos quinolínicos que han sido de gran importancia debido al amplio espectro de actividades biológicas que exhiben sus derivados. El anillo quinolínico (3) está constituido formalmente por la fusión del anillo bencénico (1) con la piridina (2); por la cara *b* de este último (Esquema 1).



Esquema 1. Esqueleto base de la familia de la quinolina.

Esta molécula fue aislada del alquitrán de hulla en 1834 y sus derivados han sido de gran interés para la humanidad debido a la amplia variedad de actividades biológicas y potenciales aplicaciones [4]. Las quinolinas se destacan por ser agentes antiinflamatorios [5], antitumorales [6], antibacterianos [7], anticancerígenos [8] y antiparasitarios [9-11], entre otros. Debido a su gran importancia biológica, este tipo de sistema es objeto de exhaustiva investigación por parte de los químicos orgánicos, cuya tarea es aportar nuevas rutas para la obtención de novedosos sistemas quinolínicos [12] con el propósito de ampliar el rango de actividades biológicas o mejorarlas ya existentes.

2.1.1. Alcaloides quinolínicos aislados de fuentes naturales y su importancia biológica

Una de las familias de alcaloides más conocida y difundida durante ya varios siglos son los alcaloides quinolínicos extraídos de la corteza de la quina de la familia *Rubiaceae* del género *Cinchona*, utilizados en la lucha contra los plasmodios de la malaria (Figura 1). La determinación de la estructura de los alcaloides aislados de esta planta fue un reto para los químicos del siglo XIX, que identificaron más de 20 alcaloides, dentro de los cuales la quinina (4), la

cinconidina (**5**), la quinidina (**6**) y la cinconina (**7**) son las sustancias con mayor actividad biológica [13] (Figura 2).



Figura 1. *Cinchona officinalis*.

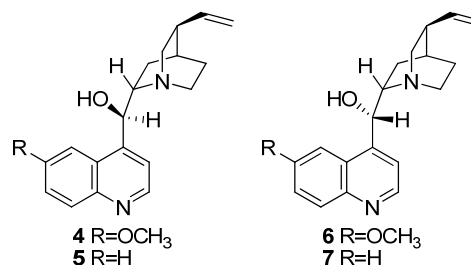


Figura 2. Derivados naturales de la quinolina.

La quinina y la cinconidina fueron posteriormente aislados de la *Cinchona officinalis* en 1820 por Pelletier y Caventou. La síntesis formal de la quinina fue descrita por Woodward y Doering en 1944. Posteriormente, G. Stork y colaboradores reportaron la síntesis estereoselectiva de este alcaloide mediante la oxidación de deoxiquinina en presencia de hidruro de sodio y dimetilsulfóxido anhidro [14]. Aunque presentó una potente actividad, mostró un alto grado de toxicidad, por tal razón, se inició la búsqueda de nuevos agentes, más efectivos y menos tóxicos, cuya base estructural fuese el sistema quinolínico.

Las plantas del género *Galipea* están compuestas por más de 20 especies, encontradas principalmente en Suramérica. La *Galipea longiflora* es un árbol localizado al sur de Brasil y al nororiente de Bolivia. La corteza del tallo de esta planta ha sido ampliamente utilizada para el tratamiento de infecciones parasitarias por los nativos de estas regiones [15]. Los extractos del tallo, raíz y hojas de este árbol presentaron actividad *in vitro* contra *Leishmania ssp* y *Trypanosoma cruzi*, organismos responsables de la leishmaniasis y la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) [16]. Los análisis realizados sobre estos extractos permitieron reconocer 13 alcaloides activos, entre los que se encuentran la skimmianina (**8**) (furo[2,3-*b*]quinolina), diferentes quinolinas 2-sustituidas (**9-16**), además de cuatro compuestos 2-alkil(estiril)quinolínicos llamados chimaninas A-D (**17-20**), prometedoros agentes antiparasitarios [11,17] (Figura 3).

Estudios fitoquímicos de la planta *Skimmia laureola*, cuyas hojas son utilizadas en el tratamiento de la viruela, permitieron aislar cuatro alcaloides quinolínicos ptelefoliarina (**21**), acetoxyptelefoliarina (**22**), acetoxyedulina (**23**), y orixiarina (**24**) (Figura 4) de gran expectativa biológica; teniendo en cuenta que esta planta posee un número considerable de constituyentes bioactivos como por ejemplo las Chimaninas A-D, moléculas activas *in vitro* contra la *Leishmania braziliensis* y *Trypanosoma cruzi* [18].

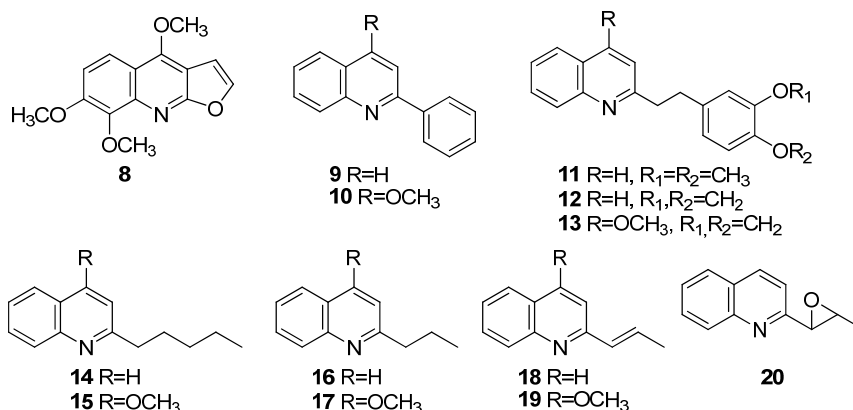


Figura 3. Alcaloides quinolínicos activos aislados del árbol *Galipea Longiflora*.

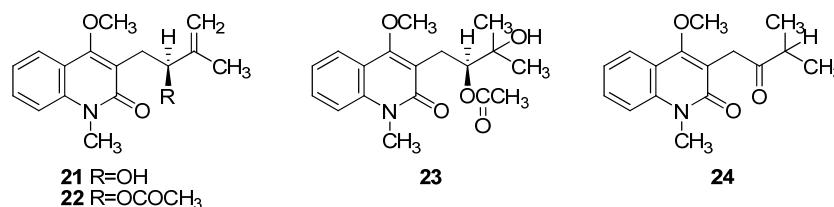


Figura 4. Nuevos alcaloides quinolínicos 3-alkil sustituidos aislados de la *Skimmia laureola*.

El género *Haplophyllum* de la familia *Rutaceae* es conocido por poseer más de 70 especies, que se extienden desde el mediterráneo hasta el este de Siberia. Los estudios fitoquímicos de varias especies *Haplophyllum* encontradas en Uzbekistán han mostrado una alta diversidad de alcaloides quinolínicos, dentro de los cuales se encuentran la skimmianina (**8**) (Figura 3), haplopina (**25**), γ -fagarina (**26**), flindersina (**27**) y haplamina (**28**) (Figura 5) que han mostrado ser citotóxicas contra la línea de células cancerígenas HeLa. De igual forma, la haplamina (**28**) fue activa contra la línea de células cancerígenas HCT-116.

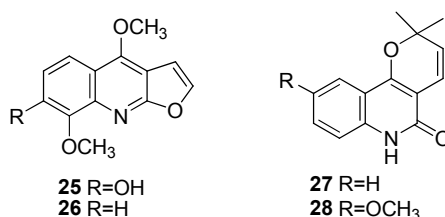


Figura 5. Alcaloides aislados del género *Haplophyllum* con actividad citotóxica.

Una de las contribuciones más importantes de los compuestos quinolínicos es su aporte a la lucha contra el cáncer. La estreptonigrina (**29**) (Figura 6) fue aislada de la especie *Streptomyces flocculus* en 1959 y ha presentado potentes propiedades antitumorales, además de actividades antimicrobianas y antivirales, pero su uso se limitó debido a su alta toxicidad.

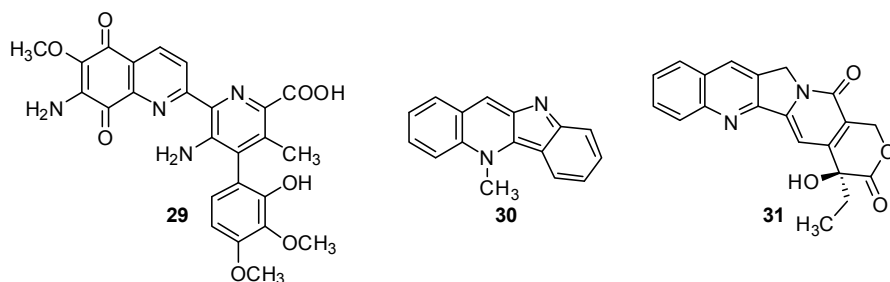


Figura 6. Compuestos quinolínicos aislados de fuentes naturales con actividad anticancerígeno.

Otros sistemas presentes en un gran número de productos naturales son aquellos basados en el sistema indoloquinolínico, cuyos representantes más célebres son los alcaloides criptolepina (indolo[2,3-*b*]quinolina) (**30**) y camptotecina (indolo[2,3-*c*]quinolina) (**31**) (Figura 6).

La criptolepina (**30**) fue aislada de la especie *Criptolepis triangularis* [19], sus derivados han sido encontrados en diferentes especies como es la *Criptolepis sanguinolenta* [20,21]. Los extractos de estas plantas han sido utilizados principalmente para el tratamiento de la malaria [22,23].

La camptotecina (**31**) es un potente agente antitumoral aislado en 1966 de la especie *Camptotheca acuminata* [24] que, con el tiempo, se ha convertido en uno de los compuestos más importantes para el tratamiento del cáncer, además de ser el foco de atención de muchas investigaciones tanto bioquímicas como sintéticas [25]. Debido a su poca solubilidad en agua, fue sintetizada la primera generación de sus análogos sintéticos: Topotecan (hycamtin) y irinotecan (camptosar), los cuales son usados actualmente para el tratamiento del cáncer de ovario y de colon [26].

La síntesis orgánica busca emular el comportamiento de la naturaleza, tratando de acceder a las moléculas (bio)sintetizadas por la naturaleza. Su tarea es la búsqueda constante de nuevos agentes, catalizadores, condiciones o la modificación de las reacciones ya existentes con el fin de acceder y modificar las estructuras de interés biomédico y así analizar y potencializar su posible uso como agente activo.

2.2. CONSTRUCCIÓN DEL ANILLO (TETRAHIDRO)QUINOLÍNICO. METODOLOGÍAS MODERNAS Y NUEVAS TENDENCIAS

El anillo quinolínico ha sido sintetizado por varias rutas clásicas conocidas como Skraup [27], Doebner-von Miller [28], Friedländer [29], Pfitzinger [30], Conrad-Limpach [31], Combes [32]. Estas estrategias fueron usadas para la síntesis de quinolinas sustituidas bioactivas.

Los métodos recientes para la obtención de quinolinas a menudo no permiten la diversidad y sustitución sobre el sistema quinolínico [33]. Sin embargo, algunas investigaciones en la química de derivados quinolínicos han demostrado que las reacciones de ciclación catalizadas por metales o cicloadiciones catalizadas por ácidos, pueden competir con las síntesis clásicas en forma eficaz.

El desarrollo de la síntesis de compuestos quinolínicos se basa en la utilización de precursores no heterocíclicos, a menudo, son usadas anilinas *o*-sustituidas. En algunos métodos clásicos las enaminas y azometinas son productos intermediarios (no asilados), la idea básica de este tipo de métodos es el uso de la química de las (aldi)-cetiminas en la construcción del núcleo quinolínico.

La utilización de aminas primarias aromáticas como nucleófilos y de sistemas electrófilos, usualmente compuestos carbonílicos, es la base de las reacciones de Skraup, Doebner-von Miller, Combes y Conrad-Limpach.

2.2.1. Reacción imino Diels-Alder: tendencias actuales en el uso de nuevos catalizadores más efectivos y menos tóxicos

En la síntesis orgánica moderna está plenamente demostrado que uno de los métodos más eficaces en la construcción de heterociclos nitrogenados involucra las reacciones de cicloadición [34]. La reacción de Diels-Alder es una de las metodologías mejor conocidas en la química orgánica, ampliamente usada para construir en una vía regio- y estereo-controlada anillos de seis miembros con cuatro centros esterogénicos. Con el potencial de formar enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomos, esta reacción es una herramienta sintética versátil para construir moléculas sencillas y complejas [35].

Los alcaloides isoschizogamina (**32**) y isoschizogalina (**33**) (Figura 7) fueron aislados en la década de los 60's de la especie *Schizozygia coffaeoides*. Sin embargo, su estructura fue establecida totalmente en 1998 [36] y 2002 [37], respectivamente. Los bioensayos realizados sobre la isoschizogalina (**33**) mostraron que posee actividad antibacteriana moderada.

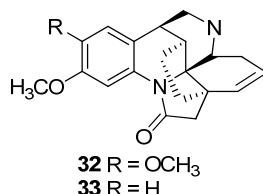
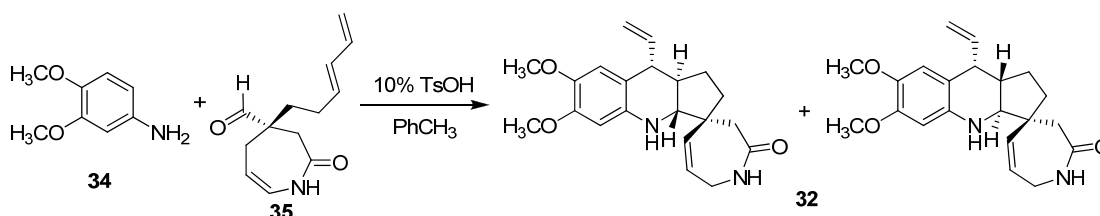


Figura 7. Estructura de los alcaloides de origen natural isoschizogamina y isoschizogalina.

Una estrategia interesante para construir el núcleo ciclopenta[*b*]quinolínico vía una reacción imino Diels-Alder intramolecular estereoselectiva de la isoschizogamina

(**32**) se reportó recientemente [38]. Ésta consiste en la interacción entre la 3,4-dimetoxianilina (**34**) y aldehído heptacíclico (**35**), usando como catalizador el TsOH en tolueno (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis de ciclopenta[*b*]quinolinas vía reacción de imino-Diels-Alder intramolecular.

Las investigaciones de los químicos orgánicos están fundamentadas en la búsqueda de nuevas condiciones (disolventes, catalizadores, reactantes) en la metodología de cicloadición [4+2]. Últimamente, los triflatos de lantanido como Yb(OTf)₃ y Sc(OTf)₃ entre otros; son usados como catalizadores para esta reacción [39,40], pero son los ácidos de Lewis como el BF₃·OEt₂, TiCl₄, AlCl₃ y el InCl₃ los agentes más conocidos y estudiados como catalizadores efectivos para esta metodología.

En los últimos años los halogenuros de indio han surgido como ácido de Lewis tolerante al agua impartiendo regio- y quimioselectividad en varias transformaciones orgánicas. El InCl₃ fue usado como catalizador en la síntesis (reacción imino Diels-Alder tipo dominó) de piranoquinolinas (**38**) con buenos rendimientos, por medio del tratamiento de diferentes anilinas (**36**) con 3,4-dihidropirano (**37**) en presencia de 5% molar de tricloruro de indio en acetonitrilo a temperatura ambiente [41] (Esquema 3).

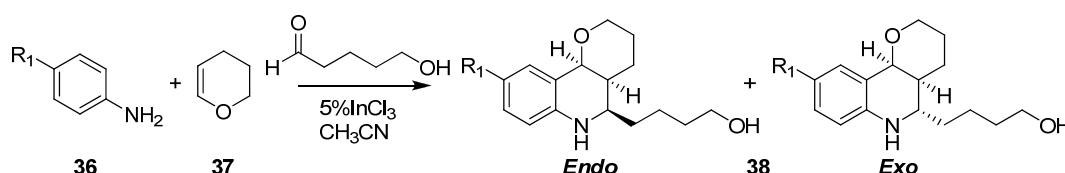


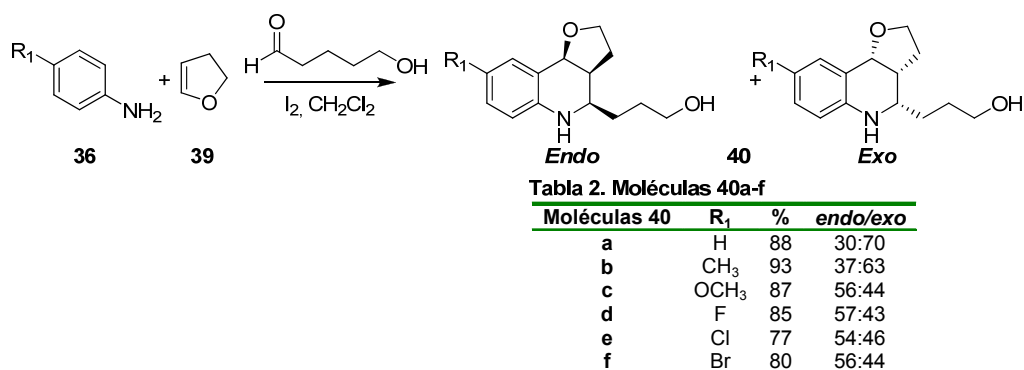
Tabla 1. Moléculas 38a-f

Moléculas 38	R ₁	%	endo/exo
a	H	90	95:5
b	CH ₃	85	90:10
c	OCH ₃	87	85:15
d	F	85	95:5
e	Cl	90	93:7
f	Br	88	90:10

Esquema 3. Síntesis de piranoquinolinas catalizadas por ácidos de Lewis.

Las piranoquinolinas (**38a-f**) fueron obtenidas con rendimientos que varían de 85-90% (Tabla 1). Se observa que los productos fueron obtenidos en una mezcla de isómeros *exo/endo* con prevaecía del *endo*-diastereoisómero en todos los casos.

El yodo molecular ha sido usado como un catalizador eficiente en varias transformaciones en química orgánica, este ácido débil de catalizador fue también usado en la síntesis de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas (**40**) vía una reacción dominó Diels-Alder de las anilinas (**36**) con el 2,3-dihidrofurano (**39**) en condiciones suaves de reacción [42] (Esquema 4).



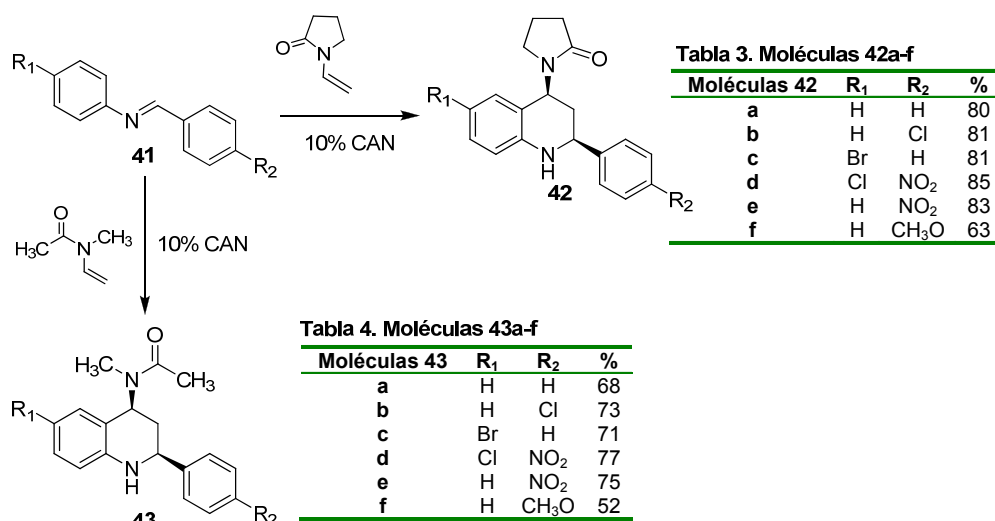
Esquema 4. Síntesis de furo[b]quinolinas vía reacción dominó Diels-Alder catalizada por yodo molecular.

La reacción es susceptible a los efectos electrónicos de los sustituyentes, lo que se ve reflejado en los rendimientos (Tabla 2). Sin embargo, el producto se obtuvo como una mezcla de isómeros *endo/exo*. Esta reacción imino Diels-Alder fue realizada también usando el yodotrimetilsilano, dihidropirano o (dihidrofurano) y arilazidas, obteniendo las furano(pirano)quinolinas en muy buenos rendimientos y con buenas relaciones *exo/endo* [43].

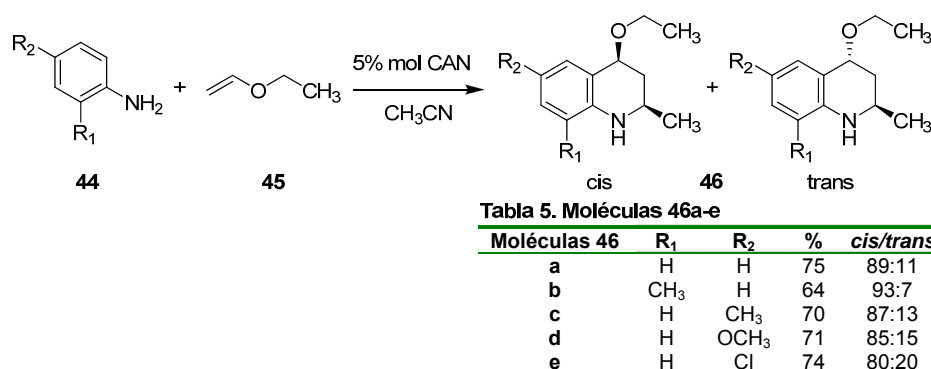
El uso de CAN (nitrato de amonio cérico) ha recibido considerable atención como un catalizador económico y poco tóxico, en varias transformaciones químicas dando excelentes rendimientos [44,45]. La sal de cerio (IV) fue usada en la reacción imino Diels-Alder multicomponente entre anilinas sustituidas, aldehídos y *N*-vinilpirrolidin-2-ona en condiciones acuosas, generando sistemas tetrahydroquinolínicos 2-sustituidos con muy buenos rendimientos (>80%), alta selectividad y tiempos de reacción cortos (< 1 hora) [46].

Por otra parte, este catalizador fue implementado para la reacción de cicloadición [4+2] entre aril iminas (**41**) y *N*-vinil pirrolidona o *N,N*-metil-vinilacetamida, generando las 2,4-*cis*-4-amido-tetrahydroquinolinas (**42,43**) (Esquema 5) de forma *cis*- estereoselectiva con buenos rendimientos [47] (Tablas 3 y 4).

La actividad catalítica del CAN permitió la reacción tipo dominó Diels-Alder entre anilinas sustituidas (**44**) y éter vinílico (**45**) en acetonitrilo a temperatura ambiente, formando las (*cis/trans*) 2-metil-tetrahydroquinolinas (**46**) con buenos rendimientos y una diastereoselectividad (9/1, *cis/trans*) [48] (Esquema 6, Tabla 5).



Esquema 5. CAN como catalizador en la síntesis de 4-amidotetrahydroquinolinas



Esquema 6. Reacción tandem imino Diels-Alder, síntesis de 2-metil-tetrahydroquinolinas sustituidas.

Aunque se creó que los ácidos de Lewis han desplazado a los ácidos de Brønsted como catalizadores en la reacción de Diels-Alder [49], algunas investigaciones muestran que esta metodología presenta alternativas importantes en cuanto a rendimientos, selectividad y condiciones de reacción se refiere, la reacción imino Diels-Alder se realizó usando catalizadores heterogéneos (motmorillonita KSF) en acetonitrilo a temperatura ambiente generando pirano(furano)quinolinas con rendimientos muy altos (82-90%), como una mezcla de isómeros (*exo/endo*) con excelente selectividad por el diastereoisómero *endo* [50].

Los heteropoliácidos son sustancias sólidas ambientalmente amigables, económicamente asequibles y fácilmente manipulables. Han sido probados con éxito en catálisis homogénea y heterogénea [51]. El ácido fosfomolibdico (PMA, H₃PMo₁₂O₄₀) fue usado como catalizador en la síntesis de pirano (furano)quinolinas 2-aryl sustituidas (**49,50**), a partir de anilinas (**47**) y

benzaldehídos (**48**) con 2,3-dihidrofurano y 3,4-dihidropirano en ausencia de disolvente [52] (Esquema 7).

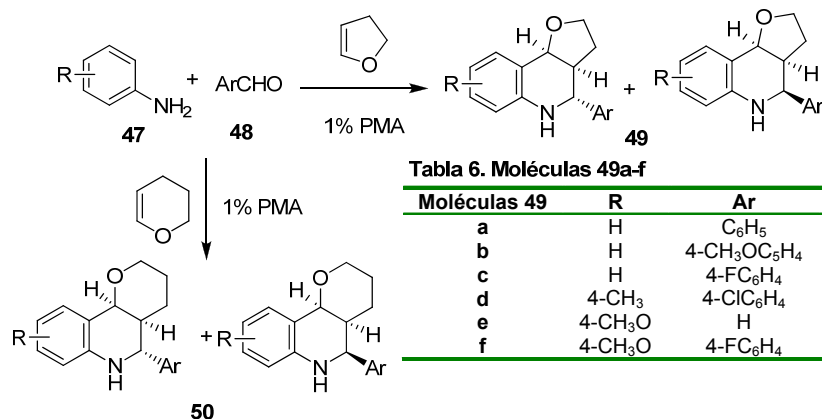


Tabla 6. Moléculas 49a-f

Moléculas 49	R	Ar	%	Endo/Exo
a	H	C ₆ H ₅	92	88:10
b	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	90	87:13
c	H	4-FC ₆ H ₄	89	85:15
d	4-CH ₃	4-ClC ₆ H ₄	85	78:22
e	4-CH ₃ O	H	87	88:12
f	4-CH ₃ O	4-FC ₆ H ₄	92	75:25

Tabla 7. Moléculas 50a-f

Moléculas 50	R	Ar	%	Endo/Exo
a	H	C ₆ H ₅	90	90:10
b	H	4-ClC ₆ H ₄	87	85:15
c	H	4-FC ₆ H ₄	89	88:12
d	4-CH ₃	C ₆ H ₅	83	83:17
e	4-CH ₃	4-CH ₃ C ₆ H ₄	80	80:20
f	2-CH ₃	C ₆ H ₅	81	82:18

Esquema 7. Síntesis de furano(pirano)quinolinas vía reacción imino Diels-Alder.

Los productos fueron obtenidos como una mezcla de isómeros *endo/exo*, con alta estereoselectividad y con excelentes rendimientos (Tablas 6 y 7).

Recientemente, los ácidos de Brønsted quirales han aumentado su popularidad como catalizadores en química verde [53-54]. El derivado quiral del ácido fosfórico del BINOL unido a un grupo 9-antracil en las posiciones 3,3' (**54**) fue usado como catalizador en la reacción imino Diels-Alder de aldiminas (**51**) (derivadas de aldehídos aromáticos y *o*-hidroxianilina) y etil vinil éter (**52**) en tolueno a 0° C [55] (Esquema 8). Los derivados 2-aryl tetrahydroquinolínicos (**53**) fueron obtenidos con rendimientos superiores al 80%, favoreciendo el isómero *cis*, exhibiendo una enantioselectividad alta a excelente (Tabla 8).

Las tendencias actuales en el avance de la reacción de cicloadición imino Diels-Alder apuntan a la búsqueda de nuevos sistemas dieno-dienófilo. Sin embargo, muchas de las perspectivas se encuentran centradas sobre los diferentes catalizadores [56], especialmente en la inducción asimétrica [57] y el uso de medios de reacción acuosos y no tradicionales como líquidos iónicos [58] y dióxido de carbono supercrítico [59].

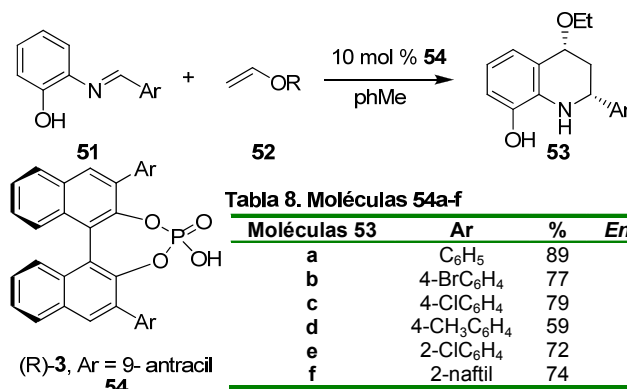


Tabla 8. Moléculas 54a-f

Moléculas 53	Ar	%	Endo/Exo	ee(%)
a	C ₆ H ₅	89	99:1	94
b	4-BrC ₆ H ₄	77	99:1	90
c	4-ClC ₆ H ₄	79	99:1	88
d	4-CH ₃ C ₆ H ₄	59	99:1	91
e	2-ClC ₆ H ₄	72	96:4	87
f	2-naftil	74	99:1	88

Esquema 8. Reacción imino Diels-Alder enantioselectiva, catalizada por ácidos de Brønsted; síntesis de 2-etoxi tetrahidroquinolinas.

La implementación de la reacción aza Diels-Alder intramolecular busca avanzar entorno a un mayor control sobre la formación de estereoisómeros y de la creación de anillos conjugados adicionales [60]. Además de su uso como metodología efectiva en la síntesis combinatoria y la búsqueda de nuevas condiciones (catalizadores: ácidos de Lewis, Brønsted), variación del sistema aldehído-alceno, entre otras [61].

El tricloruro de indio ha emergido como un ácido de Lewis tolerante al agua, además de un catalizador que genera alta regio- y quimioselectividad en varias transformaciones químicas [62,63]. Por otra parte, este cloruro ha demostrado su eficiencia activando compuestos con átomos de nitrógeno como iminas e hidrazonas [64].

Los sistemas heterocíclicos que contienen azufre o nitrógeno son incorporados en las estructuras de muchos productos naturales y preparados farmacéuticos, la síntesis de las tetrahidropirazolo-quinolinas (**56**) se llevó a cabo teniendo presente la alta actividad catalítica de InCl₃. La reacción de los S-prenil pirazoles (**55**) obtenidos a partir de la sustitución del 5-cloro-4-formil-pirazol con tiolato de prenilo [65], con anilinas sustituidas (**36**), en presencia de acetonitrilo en condiciones suaves de reacción condujo a la formación de las *cis*-tetrahidropirazolotiopirano[4,3-*b*]quinolinas (**56**) como productos mayoritarios de la reacción [66] (Esquema 9, Tabla 9).

La reacción imino Diels-Alder intramolecular entre el *N*-alquenil indol-2-carbaldehído (**57**) y diferentes anilinas sustituidas (**36**), catalizada por InCl₃ formando las *cis/trans* tetrahidroquinolinas (**58**) (Esquema 10), con buenos rendimientos (Tabla 10) y alta diastereoselectividad [67].

La reacción imino Diels-Alder representa una de las rutas más atractivas para la preparación de sistemas heterocíclicos con una máxima economía atómica y una

alta selectividad. Por otra parte, la reacción Diels-Alder intramolecular catalizada por ácidos de Lewis es una herramienta efectiva para la construcción de sistemas tetrahydroquinolínicos funcionalizados de una forma estereoselectiva.

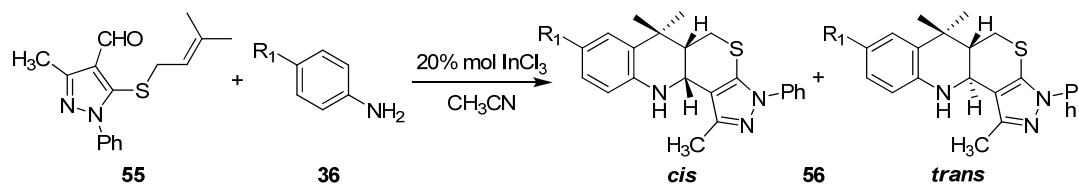


Tabla 9. Moléculas 56a-e

Moléculas 56	R ₁	%	<i>cis/trans</i>
a	H	88	86:14
b	OCH ₃	92	90:10
c	CH ₃	90	91:9
d	Cl	95	87:13
e	NO ₂	85	93:7

Esquema 9 Síntesis de pirazolo-tiopirano[4,3-*b*]quinolinas vía reacción imino Diels-Alder intramolecular.

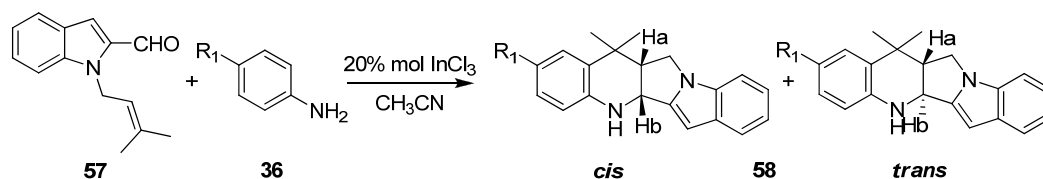


Tabla 10. Moléculas 58a-e

Moléculas 58	R ₁	%	<i>cis/trans</i>
a	H	78	84:16
b	CH ₃	84	80:20
c	OCH ₃	80	88:12
d	Cl	76	92:8
e	NO ₂	81	95:5

Esquema 10. Reacción imino Diels-Alder intramolecular catalizada por tricloruro de indio.

2.3. BIQUINOLINAS Y SU IMPORTANCIA

Se sabe que los complejos de ligandos polidentados pueden participar en procesos biológicos vitales para el funcionamiento adecuado del organismo humano; por ejemplo, el grupo hemo (**59**) en la hemoglobina contiene un átomo de hierro que es capaz de unirse de forma reversible al oxígeno, actuando como medio de transporte de oxígeno y dióxido de carbono, entre otros [68], en la sangre y cuya función inadecuado está relacionada con diversas enfermedades (Figura 8).

En los últimos años se ha despertado un gran interés en la síntesis de nuevas moléculas que presentan fusiones de anillos cíclicos y heterocíclicos tales como

biquinolinas. Este tipo de moléculas se encuentran en constante estudio tanto en el área de química orgánica sintética como en el de la química organometálica (ligandos quelantes) debido a las importantes aplicaciones que pueden llegar a tener, sobre todo, en el desarrollo de nuevos fármacos. Es sabido que las biquinolinas forman complejos con algunos metales tales como Co, Ni, Cu, etc [69]; pudiendo ser utilizadas como agentes quelantes (**60**) para acortar los bloques de conexión de polímeros de coordinación basados en quelatos o de dos ligandos con un centro metálico apropiado [70] (Figura 9).

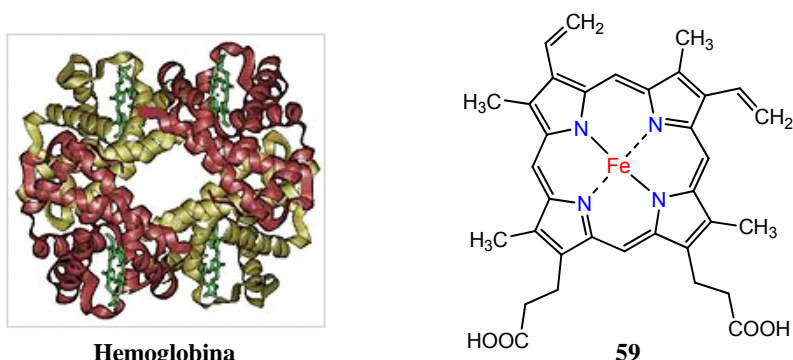


Figura 8. Hemoglobina y grupo hemo (**59**).

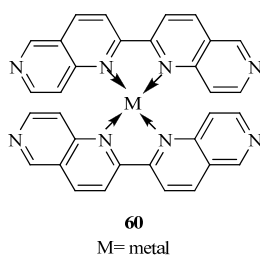


Figura 9. Posible formación de nuevos complejos.

Como se pudo mostrar anteriormente los derivados de la quinolina han sido de gran importancia para el ser humano desde hace muchos años en la búsqueda de medicamentos tanto naturales como sintéticos. También, se puede resaltar el uso de la química orgánica, por medio de la cual se construyen importantes moléculas, con aspecto biológico, obtenido grandes avances y excelentes resultados en la generación de medicamentos. Por ende, es importante estudiar las quinolinas y biquinolinas sustituidas ya que este tipo de compuestos representan grandes perspectivas en el campo científico tanto en la química orgánica sintética como en la química medicinal.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Gracias al desarrollo de la química orgánica, en las últimas décadas se han podido sintetizar una gran cantidad de moléculas con el objetivo de encontrar nuevos agentes que posean alta actividad biológica contra diferentes enfermedades. De esta manera se han encontrado nuevas moléculas quinolónicas con una amplia gama de actividades biológicas. Sin embargo, muchas de éstas han presentado efectos secundarios severos, como por ejemplo su alta toxicidad. Por tal razón, es necesario continuar en la búsqueda de nuevas moléculas biológicamente activas que a su vez, presenten pocos efectos secundarios. Motivo por el cual es necesario seguir aportando conocimiento científico tanto en los métodos sintéticos, como también en los modelos moleculares del anillo quinolínico tenidos en cuenta para este propósito.

4. HIPÓTESIS

Con base en el análisis de la literatura y la experiencia investigativa del Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular se propone la siguiente hipótesis:

La reacción imino Diels-Alder de tres componentes puede proporcionar los precursores tetrahydroquinolónicos de una forma eficiente, para la construcción de un grupo de quinolinas sustituidas alta diversidad estructural, de las cuales los derivados aminofenil sustituidos, pueden generar las respectivas biquinolinas; sintetizando de esta manera un amplio grupo de compuestos quinolónicos y biquinolónicos, los cuales pueden ser potenciales agentes antifúngicos.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL

- ✓ Demostrar el potencial químico de los cicloaductos de la reacción de imino Diels-Alder de tres componentes, sintetizando diversos tipos de moléculas, quinolinas y biquinolinas.

5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Sintetizar una nueva serie de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas (**1,2**, **10-20** y **34-35**), precursores valiosos en la síntesis de compuestos quinolínicos, a partir de aminas (**a**) y aldehídos aromáticos (**c-e**) usando como alqueno la *N*-vinilpirrolidin-2-ona (**b**), reactivos de fácil acceso comercial.
- ✓ Sintetizar las diferentes 2-(aminofenil)-tetrahydroquinolinas (**3,4** y **21-22**) sustituidas a partir de las 2-(nitrofenil)-tetrahydroquinolinas (**1,2** y **10-20**) sintetizadas previamente, aplicando la metodología de reducción catalítica de grupos nitro, buscando el método de reducción más adecuado y las mejores condiciones de reacción.
- ✓ Realizar la síntesis de nuevas series de 2-(4-aminofenil)quinolinas (**5-7**), 2-fenilquinolinas (**23-33**) y 2-naftilquinolinas (**36-37**) sustituidas mediante la aromatización los respectivos precursores tetrahydroquinolínicos (**3,4** y **11-22**).
- ✓ Preparar las correspondientes biquinolinas (**8,9**) alquil sustituidas a partir de las quinolinas obtenidas anteriormente por medio de la reacción de Skrap modificada.
- ✓ Caracterizar los compuestos sintetizados por medio de técnicas como cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), espectroscopia infrarroja (IR) y de resonancia magnética nuclear (RMN) unidimensional (^1H y ^{13}C) y bidimensional (COSY).
- ✓ Preparar muestras representativas para los ensayos de actividad biológica *in vitro* en busca de nuevos agentes antioxidantes, inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa y antifúngica.

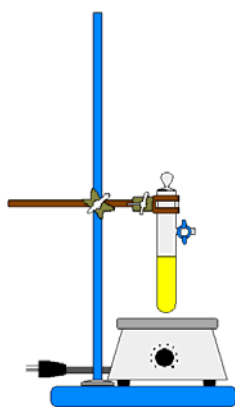
6. SECCIÓN EXPERIMENTAL

El control del curso de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (CCF), con cromatoplasmas de silufol UV₂₅₄. La separación y purificación de los compuestos sintetizados se realizaron por cromatografía en columna sobre sílice gel, utilizando como eluyente un sistema formado por éter de petróleo-acetato de etilo, con aumento gradual la polaridad.

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

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó con ayuda de métodos de análisis instrumental. La toma de los espectros de IR se hizo en un espectrofotómetro LUMEX FTIR sobre pastillas de KBr para las sustancias sólidas o sobre placas de CsCl para las sustancias líquidas. Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II acoplado con un detector selectivo de masas HP 5972 (Laboratorio de cromatografía, UIS). Los espectros de RMN de ¹H, ¹³C y análisis de correlación, se registraron en el espectrómetro Bruker AM-400 (Universidad Nacional de Colombia, Bogotá); se utilizó cloroformo deuterado (CDCl₃) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los puntos de fusión (no corregidos) se tomaron en un fusiómetro FISHER-JOHNSON.

6.1. SÍNTESIS DE 4-(2-OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDRO-QUINOLINAS SUSTITUIDAS (1,2, 10-20 y 34-35) VÍA REACCIÓN IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTE. PROCEDIMIENTO GENERAL

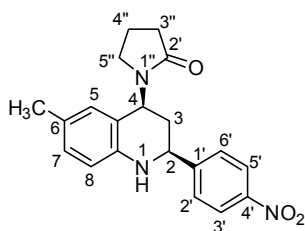


La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmósfera de nitrógeno. Posteriormente, se adicionó una solución de arilamina (2.85 mmol) y aldehído (3.13 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó tricloruro de bismuto (0.57 mmol (20% molar)) en acetonitrilo (10 mL) y *N*-vinil-2-pirrolidona (3.42 mmol), la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (20-24 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina (CCF). Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3x15 mL) y se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el

solvente se retiró por destilación simple.

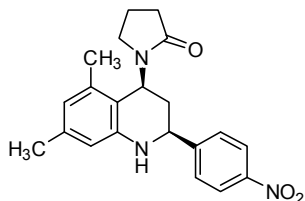
El producto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo/acetato de etilo).

6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (1)



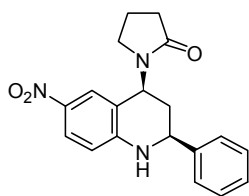
Compuesto preparado a partir de 4-metilanilina (0.31 g, 2.90 mmol), 4-nitrobenzaldehído (0.48 g, 3.19 mmol), tricloruro de bismuto (0.18 g, 0.58 mmol) y *N*-vinil-2-pirrolidona (0.39 g, 3.50 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.96 g, 2.75 mmol, 95%). pf: 222-223 °C. IR (KBr): ν 3394, 2947, 2916, 1666, 1620 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.20 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.61 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 2'-H y 6'-H), 6.90 (1H, dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 7-H), 6.68 (1H, s, 5-H), 6.57 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 8-H), 5.69 (1H, dd, $J = 11.1, 6.4$ Hz, 4-H_a), 4.65 (1H, dd, $J = 10.7, 3.1$ Hz, 2-H_a), 4.03 (1H, br.s, N-H), 3.21 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, 5''-H), 2.59 – 2.41 (2H, m, 3''-H), 2.23 (3H, s, 6-CH₃), 2.13 – 1.99 (4H, m, 4''-H y 3-H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 175.8, 150.6, 147.4, 142.9, 129.0, 128.1, 127.3 (2C), 126.9, 123.9 (2C), 118.8, 115.4, 56.0, 48.1, 42.2, 35.3, 31.3, 20.5, 18.1 ppm. CG-EM: t_R : 44.57 min., (m/z , %): 351 (M^+ , 8), 265 (ϕ_1 , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$ (351 g/mol).

5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (2)



Molécula obtenida a partir de 3,5-dimetilanilina (0.34 g, 2.85 mmol), 4-nitrobenzaldehído (0.47 g, 3.13 mmol), tricloruro de bismuto (0.18 g, 0.57 mmol) y *N*-vinil-2-oxopirrolidona (0.38 g, 3.42 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (1.02 g, 2.80 mmol, 98%); pf: 239-240 °C; IR: ν 3271, 2972, 2916, 2854, 1666 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.21 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz, 2'-H y 6'-H), 6.47 (1H, s, 6-H), 6.37 (1H, s, 8-H), 5.57 (1H, t, $J = 8.5$ Hz, 4-H_a), 4.48 (2H, dd, $J = 10.6, 2.5$ Hz, 2-H_a), 3.97 (1H, br.s, N-H), 3.08 (1H, ddd, $J = 9.7, 8.7, 5.4$ Hz, 5''-H_e), 2.82 (1H, ddd, $J = 9.9, 8.4, 6.0$ Hz, 5''-H_a), 2.43 – 2.27 (3H, m, 3''-H y 3-H_e), 2.23 (3H, s, 5-CH₃), 2.10 (1H, t, $J = 12.0, 3$ -H_a), 2.06 (3H, s, 7-CH₃), 1.94–1.72 (2H, m, 4''-H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 174.5, 150.5, 147.3, 146.7, 138.3, 138.2, 127.2 (2C), 123.9 (2C), 122.8, 114.9, 114.3, 55.4, 46.5, 42.4, 36.3, 31.0, 21.0, 19.3, 17.8 ppm. CG-EM: t_R : 49.65 min., (m/z , %): 365 (M^+ , 8), 279 (ϕ_1 , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$ (365 g/mol).

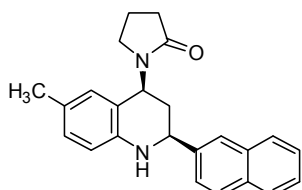
6-nitro-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (10)



Molécula sintetizada a partir de 4-nitroanilina (0.41 g, 3.00 mmol), benzaldehído (0.35 g, 3.30 mmol, tricloruro de bismuto (0.19 g, 0.60 mmol) y *N*-vinil-2-oxopirrolidona (0.40 g, 3.60 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.30 g, 0.90 mmol, 30%); pf: 237-239 °C; IR: ν 3309, 1682, 1612, 1581, 1527 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 7.97 (1H, dd, $J = 8.0, 2.4$ Hz, 7-H), 7.43 – 7.35 (5-H, m, Ar-H), 6.55 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 8-H), 7.75 (1H, br.s, 5-H), 5.67 (1H, dd, $J = 11.7, 5.6$ Hz, 4-H_a), 4.95 (1H, s, N-H), 4.74 (1H, dd, $J = 10.8, 3.3$ Hz, 2-H_a), 3.12 (2H, t, $J = 6.9$ Hz, 5''-H), 2.63 – 2.65 (1H, m, 3''-H_e), 2.50 – 2.42

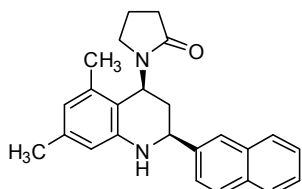
(1H, m, 3''-H_a), 2.18 – 1.03 (4H, m, 3-H, 4''-H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃): δ 176.0, 150.9, 141.2, 138.5, 129.1 (2C), 128.6, 126.3 (2C) 125.2, 122.9, 118.0, 113.4, 56.2, 47.8, 42.2, 34.2, 31.1, 18.3 ppm. CG-EM: t_R: 43.91 min., (m/z, %): 337 (M⁺, 10), 320 (φ₁, 100). Fórmula empírica: C₁₉H₁₉N₃O₃ (337 g/mol).

6-metil-2-(2-naftil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (34)



Compuesto preparado a partir de 6-metilanilina (0.30 g, 2.81 mmol), 2-naftilaldehído (0.48 g, 3.09 mmol), tricloruro de bismuto (0.17 g, 0.56 mmol) y *N*-vinil-2-oxo-pirrolidona (0.37 g, 3.37 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.72 g, 2.02 mmol, 72%); pf: 214-215 °C; IR: ν 3332, 3055, 3024, 2954, 2916 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.88 (1H, s, 7-H), 7.85 – 7.82 (3H, m, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.3 Hz, 3'-H), 7.49 – 7.45 (2H, m, 6'-H, 7'-H), 6.89 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 8-H), 6.70 (1H, s, 5-H), 6.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7-H), 5.74 (1H, t, *J* = 8.9, 4-H_a), 4.71 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, 2-H_a), 3.99 (1H, br.s, N-H), 3.28 – 3.18 (2H, m, 5''-H), 2.50 – 2.42 (2H, m, 3''-H), 2.24 (3H, s, 6-CH₃), 2.18 – 2.14 (2H, m, 3-H), 2.04 – 1.97 (2H, m, 4''-H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃): δ 175.8, 143.6, 140.6, 133.4, 133.1, 128.9, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.1, 126.2, 125.9, 125.0, 124.6, 119.0, 115.2, 56.6, 48.5, 42.3, 35.4, 31.4, 20.6, 18.2 ppm. CG-EM: t_R: 55.83 min., (m/z, %): 356 (M⁺, 7), 270 (φ₁, 100). Fórmula empírica: C₂₄H₂₄N₂O (356 g/mol).

5,7-dimetil-2-(2-naftil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (35)



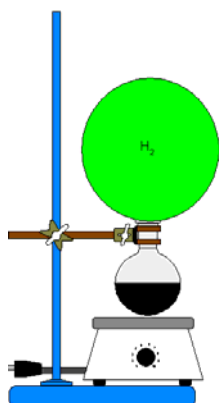
Molécula obtenida partir de 3,5-dimetilanilina (0.33 g, 2.70 mmol), 2-naftilaldehído (0.46 g, 2.97 mmol) tricloruro de bismuto (0.17 g, 0.54 mmol) y *N*-vinil-2-oxopirrolidona (0.36 g, 3.24 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.90 g, 2.43 mmol, 90%); pf: 182-183 °C; IR: ν 3332, 3047, 3016, 2978, 2924 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃): δ 7.87 (1H, s, 7-H), 7.84 – 7.81 (3H, m, 4'-H, 5'-H, 8'-H), 7.51 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3'-H), 7.48 – 7.45 (2H, m, 6'-H, 7'-H), 6.44 (1H, s, 6-H), 6.36 (1H, s, 8-H), 5.62 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, 4-H_a), 4.50 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 2-H_a), 4.01 (1H, br.s, N-H), 3.16 – 3.10 (1H, m, 5''-H_e), 2.85 – 2.70 (1H, m, 5''-H_a), 2.46 – 2.26 (3H, m, 3''-H, 3-H_e), 2.23 (3H, s, 7-CH₃), 2.19 – 2.14 (1H, m, 3-H_a), 2.08 (3H, s, 5-CH₃) 1.92 – 1.97 (2H, m, 4''-H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃): δ 174.4, 147.5, 140.4, 138.3, 138.0, 133.4, 133.0, 128.4, 127.8, 127.6, 126.2, 125.9, 124.8, 124.6, 122.3, 115.1, 114.1, 55.9, 46.8, 42.4, 36.4, 31.1, 21.0, 19.4, 17.8 ppm. CG-EM: t_R: 54.14 min., (m/z, %): 370 (M⁺, 11), 284 (φ₁, 100). Fórmula empírica: C₂₅H₂₆N₂O (370 g/mol).

Los cicloaductos (**11-20**) fueron usados en síntesis posterior sin previa purificación, su presencia fue evidenciada por CG-EM donde se observaba un pico mayoritario, cuyo ión molecular correspondía con la masa del compuestos esperado.

6.2. SÍNTESIS DE AMINO 4-(2-OXOPIRROLIDINIL-1)-1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA REDUCCIÓN DEL GRUPO NITRO DE LAS DIFERENTES TETRAHIQUINOLINAS. PROCEDIMIENTO GENERAL

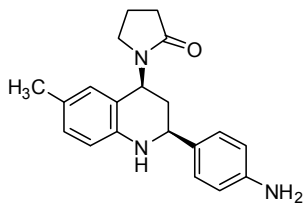
Fue necesario llevar a cabo diferentes métodos para lograr una reducción eficiente del grupo nitro en las diferentes posiciones del sistema tetrahydroquinolínico, los cuales son presentados a continuación:

6.2.1. Reducción catalizada con Pd/C en metanol



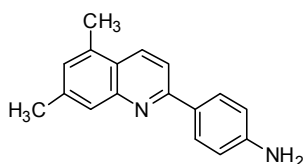
En una balón de fondo redondo se disolvió nitrotetrahydroquinolina (2,85 mmol) en una mezcla de MeOH:CH₂Cl₂/CH₃CN (2:1) con agitación constante, se adicionó el catalizador Pd/C (10-20% p/p), y se inyectó hidrógeno molecular almacenado en un globo conectado al sistema por medio de un septum. La reacción se dio por culminada mediante el monitoreo por CCF. Se filtró la solución con una columna cromatográfica corta de sílice y se concentró la muestra. El producto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

2-(4-aminofenil)-6-metil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (3)



Compuesto preparado a partir de 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1**, 1.00 g, 2.85 mmol) y Pd/C (0.20 g) en MeOH:CH₂Cl₂ (2:1). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.49 g, 1.54 mmol, 54%); pf: 238-240 °C; IR (KBr): ν 3440, 3379, 3356, 3240, 2947, 2916, 1666, 1635, 1612, 1597, 1520, 1504, 1458, 1427, 1335, 1296, 1273, 1196, 1180, 833, 810 cm⁻¹. CG-EM: t_R : 42.00 min., (m/z , %): 321 (M⁺, 9), 235 (ϕ_1 , 100). Fórmula empírica: C₂₀H₂₃N₃O (321 g/mol).

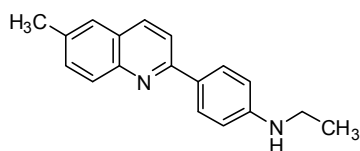
2-(4-aminofenil)-5,7-dimetilquinolina (5)



Compuesto preparado a partir de 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2**, 1.03 g, 2.82 mmol) y Pd/C (0.21 g) en MeOH:CH₂Cl₂ (2:1). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.32 g, 1.30 mmol, 46%); pf: 115-116 °C; IR: ν 3440, 3317, 3209, 3039, 2962 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.23 (1H, d, J = 8.8 Hz, 3-H), 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz, 2'-H y 6'-H), 7.75 (1H, s, 8-H), 7.73 (1H, d, J = 8.9, 4-H), 7.13 (1H, s, 6-H), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz, 3'-H y 5'-H), 3.85 (2H, br.s, N-H), 2.63 (3H, s, 7-CH₃),

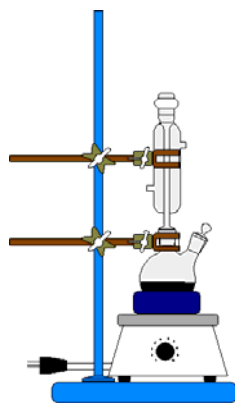
2.50 (3H, s, 5-CH₃) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃): δ 156.6, 148.8, 147.6, 139.2, 133.8, 132.6, 130.0, 128.6 (2C), 128.5, 126.7, 124.1, 117.0, 115.1 (2C), 21.8, 18.4 ppm. CG-EM: t_R: 26,94 min., (m/z, %): 248 (M⁺, 100). Fórmula empírica: C₁₇H₁₆N₂ (248 g/mol).

2-(4-N-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**6**)



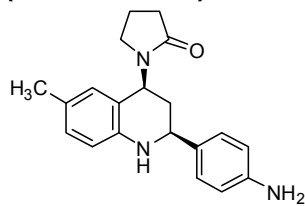
Molécula sintetizada a partir de 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1**, 0.68 g, 1.94 mmol) y Pd/C (0.14 g) en MeOH:CH₃CN (2:1). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.24 g, 0.91 mmol, 47%); pf: 149-151°C; IR: ν 3394, 2961, 2916, 2854, 1605 cm⁻¹; ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.02 (2H, d, J = 8.6 Hz, 3'-H y 5'-H), 8.00 (1H, d, J = 8.1 Hz, 8-H), 7.99 (1H, d, J = 8.6 Hz, 3-H), 7.74 (1H, d, J = 8.7 Hz, 4-H), 7.50 (1H, s, 5-H), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz, 7-H), 6.69 (2H, d, J = 8.7 Hz, 2'-H y 6'-H), 3.79 (1H, br.s, N-H), 3.21 (2H, q, J = 7.1 Hz, -CH₂CH₃), 2.50 (3H, s, 6-CH₃), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz, -CH₂CH₃) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃): δ 156.5, 149.4, 146.8, 135.6, 135.0, 131.5, 129.0, 128.5 (2C), 128.4, 126.6, 126.3, 118.2, 112.6 (2C), 38.2, 21.5, 14.7, ppm. CG-EM: t_R: 26.50 min., (m/z, %): 262 (M⁺, 67), 247 (φ₁, 100). Fórmula empírica: C₁₈H₁₈N₂ (262 g/mol).

6.2.2. Reducción catalizada con NiCl₂/NaBH₄ en metanol



Se hizo reaccionar diferentes nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2,85 mmol, 1.0 molar) con cloruro de níquel (II) (0.28 mmol, 0.1 molar) usando como solvente una mezcla de CH₃OH:CH₂Cl₂ (2:1), con posterior adición de borohidruro de sodio (8.55 mmol, 3.0 molar), manteniendo el sistema en un baño de hielo. Posteriormente, la reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora, siendo monitoreada por CCF. Se filtró el catalizador y se lavó con metanol y agua destilada. Por último, la masa de reacción se extrajo usando diclorometano (3x10 mL) y se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución así obtenida se pasó por una columna cromatográfica empacada con sílice gel posteriormente se concentró el filtrado. El producto obtenido se purificó por recristalización en diclorometano.

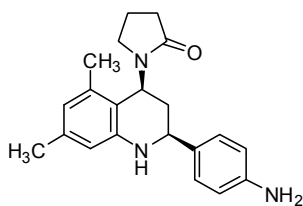
2-(4-aminofenil)-6-metil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3**)



Compuesto preparado a partir de 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1**, 1.00 g, 2.85 mmol), NiCl₂ (0.04 g, 0.28 mmol) y NaBH₄ (0.32 g, 8.55 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.87 g, 2.71 mmol, 95%); pf: 233-234 °C; IR (KBr): ν 3456, 3425, 3317, 2947, 1666 cm⁻¹. ¹H RMN

(CDCl₃): δ 8.28 (1H, d, J = 8.4 Hz, 2'-H), 8.18 (1H, d, J = 8.3 Hz, 6'-H), 7.7 (2H, dd, J = 11.5, 8.7 Hz, 3'-H y 5'-H), 6.9 (1H, bt, J = 5.5 Hz, 7-H), 6.69 (1H, s, 5-H), 6.55 (1H, t, J = 6.9 Hz, 8-H), 5.71 (1H, dd, J = 10.2, 6.9 Hz, 4-H_a), 4.62 (1H, ddd, J = 12.0, 10.6, 3.4 Hz, 2-H_a), 3.96 (1H, s, N-H), 3.20 (2H, bd, J = 5.9 Hz, 3''-H), 2.59 - 2.43 (2H, m, 5''-H), 2.23 (3H, s, 6-CH₃), 2.12-1.01 (4H, m, 3-H y 4''-H) ppm. CG-EM: t_R : 25.34 min., (m/z , %): 321 (M⁺, 1), 234 (ϕ_1 , 100). Fórmula empírica: C₂₀H₂₃N₃O (321 g/mol).

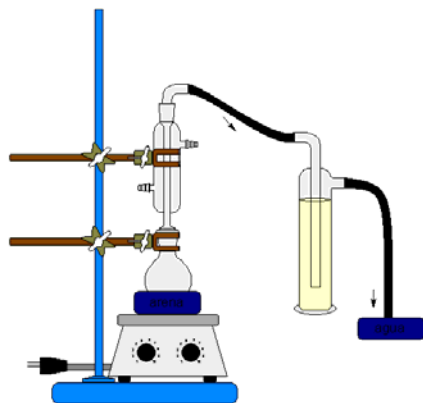
2-(4-aminofenil)-5,7-dimetil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (4)



Compuesto preparado a partir de 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2**, 1.00 g, 2.74 mmol), NiCl₂ (0.03 g, 0.27 mmol) y NaBH₄ (0.31 g, 8.22 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.89 g, 2.66 mmol, 97%); pf: 255-258 °C; IR: ν 3440, 2916, 1666, 1620, 1589 cm⁻¹. ¹H RMN (CDCl₃): δ 8.29 (1H, d, J = 8.2 Hz, 2'-H), 8.18 (1H, d, J = 8.1 Hz, 6'-H), 7.55 (2H, dd, J = 11.6, 8.9 Hz, 3'-H y 5'-H), 6.45 (1H, d, J = 5.9 Hz, 6-H), 6.36 (1H, d, J = 4.3 Hz, 8-H), 5.58 (1H, t, J = 8.5 Hz, 4-H_a), 4.42 (1H, t, J = 12.1 Hz, 2-H_a), 3.97 (1H, s, N-H), 3.11 (1H, dd, J = 14.1, 8.5 Hz, 5''-H_e), 2.82 (1H, dd, J = 15.3, 7.8 Hz, 5''-H_a), 2.41 - 2.31 (3H, m, 3''-H y 3-H_e), 2.22 (3H, s, 5-CH₃), 2.11 (1H, t, J = 12.0 Hz, 3-H_a), 2.07 (3H, s, 7-CH₃), 1.85 (2H, dd, J = 13.8, 6.0 Hz, 4''-H) ppm. CG-EM: t_R : 26.62 min., (m/z , %): 335 (M⁺, 1), 248 (ϕ_1 , 100). Fórmula empírica: C₂₁H₂₅N₃O (335 g/mol).

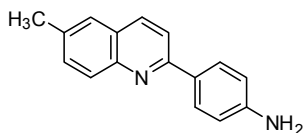
Los cicloaductos (**21,22**) no fueron aislados, su presencia se evidenció en CCF. Mediante la desaparición de las bandas del grupo nitro y la formación de las bandas características del grupo amino en los espectros, se corroboró la transformación deseada.

6.3. SÍNTESIS DE AMINO QUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA OXIDACIÓN DE SUS CORRESPONDIENTES NITROARIL COMPUESTOS PROMOVIDA POR AZUFRE



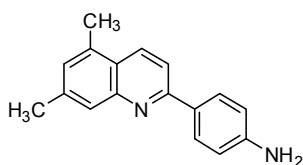
La reacción se realizó calentando las 2-(amino fenil) y 2-(nitroaril)tetrahidroquinolinas sustituidas (4,27mmol, 1 molar) con azufre (10.68 mmol, 2.5 molar) entre 200 - 230°C durante 10 min. Se utilizó una trampa con hipoclorito de sodio para atrapar el ácido sulfídrico generado durante la reacción. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**7**)



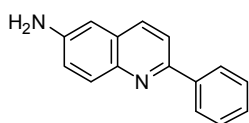
Molécula sintetizada a partir de 2-(4-aminofenil)-6-metil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3**, 1.00 g, 3.11 mmol) y azufre (0.25 g, 7.77 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.65 g, 2.77 mmol, 89%); pf: 178-179 °C. IR (KBr): ν 3386, 3301, 3193, 3055, 3023 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.03 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 8.01 (3H, dt, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 2'-H, 6'-H y 8H), 7.76 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 7.53 (1H, s, 5-H), 7.52 (1H, dd, $J = 8.8, 1.3$ Hz, 7-H), 6.80 (2H, dt, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 3'-H y 5'-H), 3.85 (2H, br.s, N-H), 2.53 (3H, s, 6- CH_3) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 156.4, 147.6, 146.9, 135.8, 135.3, 131.6, 130.1, 129.1, 128.6 (2C), 126.8, 126.3, 118.3, 115.1 (2C), 21.5 ppm. CG-EM: t_R : 25.13 min., (m/z , %): 234 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (234 g/mol).

2-(4-aminofenil)- 5,7-dimetilquinolina (**5**)



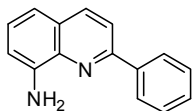
Compuesto preparado a partir de 2-(4-aminofenil)-5,7-dimetil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**4**, 1.00 g, 2.74 mmol) y azufre (0.22g, 6.85 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.50 g, 2.00 mmol, 73%); pf: 115-116 °C. IR: ν 3433, 3317, 3201, 3032, 2962 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.23 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 3-H), 8.01 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 2'-H y 6'-H), 7.75 (1H, s, 8-H), 7.73 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 4-H), 7.13 (1H, s, 6-H), 6.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz, 3'-H y 5'-H), 3.85 (2H, br.s, N-H), 2.63 (3H, s, 7- CH_3), 2.50 (3H, s, 5- CH_3) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 156.6, 148.8, 147.6, 139.2, 133.8, 132.6, 130.0, 128.6 (2C), 128.5, 126.7, 124.1, 117.0, 115.1 (2C), 21.8, 18.4 ppm. CG-EM: t_R : 26.94 min., (m/z , %): 248 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (248 g/mol).

6-amino-2-fenilquinolina (**32**)



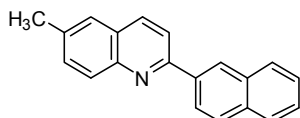
Compuesto preparado a partir de 6-amino-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**21**, 0.33 g, 1.07 mmol) y azufre (0.08 g, 2.67 mmol). El producto se obtuvo como un sólido beige (0.11 g, 0.52 mmol, 49%); pf: 126 - 128 °C. IR (KBr): ν 3456, 3325, 3209, 1728, 1628 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.01 (2H, d, $J = 7.3$ Hz, 3-H, 8-H), 7.97 (1H, d, $J = 9.2$ Hz, 2'-H), 7.95 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 6'-H), 7.75 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 7.50 (2H, t, $J = 7.25$ Hz, 3'-H, 5'-H), 7.42 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 4'-H), 7.16 (1H, dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 7'-H), 6.90 (1H, d, $J = 2.5$ Hz, 5-H), 3.96 (2H, br.s, N-H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 153.9, 144.5, 143.4, 140.0, 134.5, 130.9, 128.7 (2C), 128.6 (2C), 127.1 (2C), 121.7, 119.3, 107.3 ppm. CG-EM: t_R : 23.31 min., (m/z , %): 220 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (220 g/mol).

8-amino-2-fenilquinolina (33)



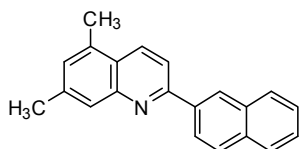
Compuesto preparado a partir de 8-amino-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**22**, 0.39 g, 1.27 mmol) y azufre (0.10 g, 3.17 mmol). El producto se obtuvo como un sólido verde (0.07 g, 0.32 mmol, 25%); pf: 109-110 °C. IR (KBr): ν 3425, 3302, 3055, 1589, 1497 cm^{-1} . CG-EM: t_R : 22.09 min., (m/z , %): 220 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$ (220 g/mol).

6-metil-2-(2-naftil)quinolina (36)



Compuesto preparado a partir de 6-metil-2-(2-naftil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**34**, 0.41 g, 1.15 mmol) y azufre (0.09 g, 2.87 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.27 g, 1.00 mmol, 87%); pf: 160-161 °C. IR (KBr): 3055, 3008, 2916, 2854, 1589 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.58 (1H, s, 1'-H), 8.35 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4'-H), 8.12 (2H, t, 8.6, $J = 8.6$ Hz, 3-H, 8-H), 7.99 – 7.95 (3H, m, 4-H, 3'-H, 8'-H), 7.89 – 7.56 (1H, m, 5'-H), 7.58 (1H, s, 5-H), 7.58 – 7.56 (1H, m, 7-H), 7.53 – 7.49 (2H, m, 6-H, 7'-H), 2.54 (3H, s, 6- CH_3) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 156.2, 146.9, 137.0, 136.2, 136.1, 133.7, 133.5, 131.9, 129.4, 128.8, 128.5, 127.7, 127.2, 126.9, 126.5, 126.3, 126.2, 125.0, 119.1, 21.6 ppm. CG-EM: t_R : 27.02 min., (m/z , %): 269 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}$ (269 g/mol).

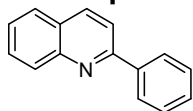
5,7-dimetil-2-(2-naftil)quinolina (37)



Compuesto preparado a partir de 5,7-dimetil-2-(2-naftil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**35**, 0.36 g, 0.97 mmol) y azufre (0.07 g, 2.42 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.20 g, 0.71 mmol, 73%); pf: 86-87°C. IR (KBr): ν 3055, 2970, 2900, 2854, 1620 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.58 (1H, s, 1'-H), 8.34 (1H, dd, $J = 8.7, 1.5$ Hz, 4'-H), 8.28 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 7.97 – 9.94 (1H, m, 8'-H), 7.95 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 3'-H), 7.91 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 4-H), 7.88 – 7.85 (1H, m, 5'-H), 7.85 (1H, s, 8- CH_3), 7.50 (2H, dd, $J = 6.2, 3.2$ Hz, 6'-H, 7'-H), 7.17 (1H, s, 6- CH_3), 2.63 (3H, s, 7- CH_3), 2.52 (3H, s, 5- CH_3) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 156.5, 148.9, 139.5, 137.0, 133.9, 133.8, 133.5, 132.9, 129.1, 128.8, 128.4, 127.7, 127.0, 126.9, 126.5, 126.2, 125.0, 124.6, 117.8, 21.8, 18.5 ppm. CG-EM: t_R : 29.02 min., (m/z , %): 283 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}$ (283 g/mol).

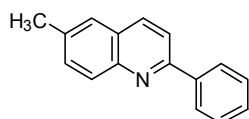
Las moléculas (**23-33**) presentadas a continuación fueron sintetizadas a partir de sus cicloaductos no aislados. El rendimiento fue calculado, en masa, a partir del cicloaducto correspondiente.

2-fenilquinolina (23)



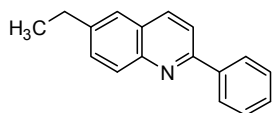
Molécula sintetizada a partir de 2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**11**, 1.0 g, 3.42 mmol) y azufre (0.27 g, 8.55 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.38 g, 1.85 mmol, 54%); pf: 67-69 °C. IR (KBr): ν 1589, 1473, 1439, 849, 748 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.22 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 3-H), 8.19-8.16 (1H, m, 8-H), 8.19-8.16 (2H, m, 2'-H y 6'-H), 7.88 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 7.83 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 5-H), 7.73 (1H, ddd, $J = 7.2, 7.2, 0.7$ Hz, 6-H), 7.55-7.52 (1H, m, 7-H), 7.55-7.52 (2H, m, 3'-H y 5'-H), 7.47 (1H, t, $J = 7.2$ Hz, 4'-H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 157.3, 148.3, 139.7, 136.7, 129.7, 129.6, 129.3, 128.9 (2C), 127.5 (2C), 127.4, 127.1, 126.2, 118.9 ppm. CG-EM: t_R : 28,12 min, (m/z , %): 205 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{N}$ (205 g/mol).

6-metil-2-fenilquinolina (24)



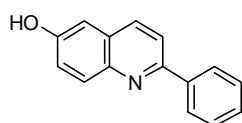
Compuesto preparado a partir de 6-metil-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**12**, 1.0 g, 3.27 mmol) y azufre (0.26 g, 8.17 mmol). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.44 g, 2.03 mmol, 62%); pf: 70-72 °C. IR (KBr): ν 2898, 1490, 1460, 1246, 738 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.16 (2H, dt, $J = 7.1, 1.5$ Hz, 2'-H y 6'-H), 8.11 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 8.08 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 8-H), 7.83 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 7.57 (1H, s, 5-H), 7.55 - 7.51 (1H, m, 7-H), 7.55 - 7.51 (2H, m, 3'-H y 5'-H), 7.46 (1H, tt, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 4'-H), 2.55 (3H, s, 6- CH_3) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 156.4, 146.8, 139.8, 136.1, 136.0, 131.9, 129.4, 129.1, 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.1, 126.3, 118.9, 21.5 ppm. CG-EM: t_R : 29,15 min., (m/z , %): 219 (M^+ , 100), Fórmula empírica: $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}$ (219 g/mol).

6-etil-2-fenilquinolina (25)



Compuesto preparado a partir de 6-etil-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**13**, 1.0 g, 3.12 mmol) y azufre (0.25 g, 7.8 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.37 g, 1.59 mmol, 51%); pf: 63-66 °C. IR (KBr): ν 2960, 2895, 1493, 1443 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.17 - 8.13 (2H, m, 2'-H y 6'-H), 8.15 - 8.13 (1H, m, 3-H), 8.11 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, 8-H), 7.84 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 7.61-7.59 (1H, m, 5-H), 7.61 - 7.59 (1H, m, 7-H), 7.53 (2H, t, $J = 7.1$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.46 (1H, t, $J = 7.3$ Hz, 4'-H), 2.85 (2H, q, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$), 1.36 (3H, t, $J = 7.6$ Hz, $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-}$) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 156.5, 147.1, 142.3, 139.8, 136.2, 130.8, 129.5, 129.0, 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.2, 124.9, 118.9, 28.8, 15.33 ppm. CG-EM: t_R : 29,03 min., (m/z , %): 233 (M^+ , 100), Fórmula empírica: $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{N}$ (233 g/mol).

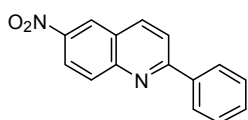
6-hidroxi-2-fenilquinolina (26)



Compuesto preparado a partir de 6-hidroxi-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**14**, 1.0 g, 3.25 mmol) y azufre (0.26 g, 8.12 mmol). El producto se obtuvo

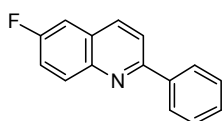
como un sólido blanco (0.40 g, 1.82 mmol, 56%); pf: 112-115 °C. IR (KBr): ν 3456, 1592, 1537, 1476, 873 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.01 - 8.10 (1H, m, 8-H), 8.01 - 8.10 (2H, m, 2'-H y 6'-H), 7.83 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 3-H), 7.75 (1H, d, $J = 8.9$ Hz, 4-H), 7.53 - 7.54 (1H, m, 3'-H y 5'-H), 7.46 (1H, s, 5-H), 7.45 - 7.48 (1H, m, 4'-H), 6.90 (1H, s, -OH) ppm. CG-EM: t_R 32.05 min. (m/z , %): 221 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ (221 g/mol).

6-nitro-2-fenilquinolina (27)



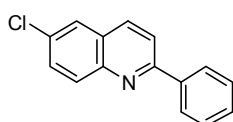
Compuesto preparado a partir de 6-nitro-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**15**, 1.0 g, 2.97 mmol) y azufre (0.24 g, 7.42 mmol). El producto se obtuvo como un sólido marrón (0.41 g, 1.66 mmol, 56%); pf: 175-178 °C. IR (KBr): ν 1720, 1450, 1300, 1126, 826 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): 8.78 (1H, d, $J = 2.4$ Hz, 5-H), 8.47 (1H, dd, $J = 9.2, 2.5$ Hz, 7-H), 8.37 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 8.26 (1H, d, $J = 9.3$ Hz, 8-H), 8.22-8.20 (2H, m, 2'-H y 6'-H), 7.56-7.54 (2H, m, 3'-H y 5'-H), 7.48-7.50 (1H, m, 4'-H); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 160.6, 150.4, 138.4, 131.4, 130.5, 129.1, 127.8, 127.5, 127.4, 124.3, 123.2, 120.6, 77.0 ppm. CG-EM: t_R : 35.04 min., (m/z , %): 250 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$ (221 g/mol).

6-fluoro-2-fenilquinolina (28)



Compuesto preparado a partir de 6-fluoro-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**16**, 1.0 g, 3.22 mmol) y azufre (0.26 g, 8.05 mmol). El producto se obtuvo como sólido beige (0.42 g, 1.87 mmol, 58%); pf: 128-131 °C. IR (KBr): ν 1484, 1231, 831, 750, 686 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.19 - 8.15 (1H, m, 8-H), 8.19 - 8.15 (2H, m, 2'-H y 6'-H), 8.15 - 8.13 (1H, m, 3-H), 7.86 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 4-H), 7.56 - 7.52 (2H, m, 3'-H y 5'-H), 7.50 - 7.46 (1H, m, 7-H), 7.50-7.46 (1H, m, 5-H), 7.43 (1H, dd, $J = 8.8, 2.8$ Hz, 4'-H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 161.7, 156.7, 145.5, 139.4, 135.9, 132.2, 129.4, 128.8 (2C), 127.4 (2C), 119.8, 119.6, 110.5, 110.3 ppm. CG-EM: t_R : 33.27 min., (m/z , %): 223 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FN}$ (223 g/mol).

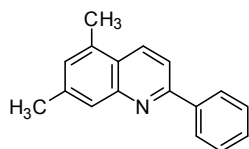
6-cloro-2-fenilquinolina (29)



Compuesto preparado a partir de 6-cloro-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**17**, 1.0 g, 3.06 mmol) y azufre (0.24 g, 7.65 mmol). El producto se obtuvo como un sólido beige (0.37 g, 1.53 mmol, 50%); pf: 134-137 °C. IR (KBr): ν 1495, 1223, 835, 752, 687 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.16 - 8.14 (1H, m, 3-H), 8.16 - 8.14 (1H, m, 8-H), 8.11 (2H, $J = 7.8$ Hz, 2'-H y 6'-H), 7.89 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 7.80 (1H, d, $J = 2.3$ Hz, 5-H), 7.65 (1H, dd, $J = 9.0, 2.3$ Hz, 7-H), 7.53 (2H, t, $J = 7.5$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.47 (1H, t, $J = 7.1$ Hz, 4'-H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 157.5, 146.6, 139.2, 135.8, 131.9, 131.3, 130.5, 129.5, 128.9 (2C),

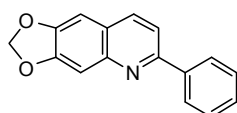
127.7 (2C), 127.5, 126.1, 119.7 ppm. CG-EM: t_R : 34.02 min., (m/z , %): 240 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $C_{15}H_{10}ClN$ (240 g/mol).

5,7-dimetil-2-fenilquinolina (30)



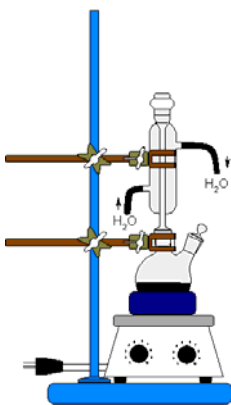
Compuesto preparado a partir de 5,7-dimetil-2-fenil-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**18**, 1.0 g, 3.12 mmol) y azufre (0.25 g, 7.80 mmol). El producto se obtuvo como un sólido blanco (0.51 g, 2.18 mmol, 70%); pf: 71-74 °C. IR (KBr): ν 3014, 2974, 1589, 1473, 1439 cm^{-1} . 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.32 (1H, d, $J = 8.7$ Hz, 3-H), 8.17 (2H, dd, $J = 7.2$ Hz, 2'-H y 6'-H), 7.83 (1H, s, 8-H), 7.81 (1H, d, $J = 8.8$ Hz, 4-H), 7.53 (2H, t, $J = 7.0$ Hz, 3'-H y 5'-H), 7.46 (1H, t, $J = 7.1$, 4'-H), 7.19 (1H, s, 6-H), 2.66 (3H, s, 7- CH_3), 2.53 (3H, s, 5- CH_3) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.7, 148.8, 139.8, 139.4, 133.9, 132.9, 129.1, 129.1, 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.0, 124.5, 117.6, 21.8, 18.4 ppm. CG-EM: t_R : 29.02 min., (m/z , %): 233 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $C_{17}H_{15}N$ (233 g/mol).

2-fenil-[1,3]-dioxolo-[4,5-g]quinolina (31)



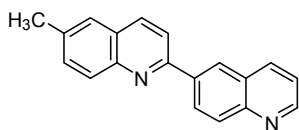
Compuesto preparado a partir de 2-fenil-[1,3]-dioxolo[4,5-g]-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**19**, 1.0 g, 2.98 mmol) y azufre (0.24 g, 7.45 mmol). El producto se obtuvo como un sólido beige (0.40 g, 1.61 mmol, 54%); pf: 109-111 °C. IR (KBr): ν 1457, 1228, 1029, 849, 748 cm^{-1} . 1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.11 (2H, dd, $J = 7.1$, 1.5 Hz, 2'-H y 6'-H), 7.98 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 3-H), 7.69 (1H, d, $J = 8.5$ Hz, 4-H), 7.51 (2H, dd, $J = 7.1$, 1.7 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.46 (1H, s, 8-H), 7.42 (1H, tt, $J = 7.3$, 1.2 Hz, 4'-H), 7.03 (1H, s, 5-H), 6.08 (2H, s, -O- CH_2 -O-) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 155.2, 150.7, 147.6, 139.7, 135.4, 128.8, 128.7, 127.2, 124.0, 117.1, 106.1, 102.5, 101.6 ppm. CG-EM: t_R : 31.06 min., (m/z , %): 249 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $C_{16}H_{11}NO_2$ (249 g/mol).

6.4. SÍNTESIS DE 2,6'-BIQUINOLINAS ALQUIL SUSTITUIDAS A PARTIR DE SUS CORRESPONDIENTES 2-(4-AMINO)FENILQUINOLINAS SUSTITUIDAS VÍA REACCIÓN MODIFICADA DE SKRAUP



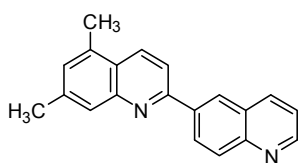
Se sometió a calentamiento la respectiva aminofenilquinolina (0.38mmol) en presencia de yoduro de sodio (0.006mmol) y ácido sulfúrico concentrado (5mL) a 120 °C durante 10 min. Posteriormente, se adicionó glicerina (0.06 mmol) y se aumentó la temperatura a 150 °C durante 3 h. La masa de reacción fue neutralizada con una solución de hidróxido de sodio (30%p/p) y se extrajo con acetato de etilo (3x10mL), la fase orgánica se depositó sobre sulfato de sodio seco y se concentró. El producto así obtenido fue purificado por cromatografía preparativa.

6-metil-2,6'-biquinolina (**8**)



Compuesto preparado a partir de 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**19**, 1.00 g, 4.27 mmol), yoduro de sodio (0.01 g, 0.06 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (5 mL). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.38 g, 1.41 mmol, 33%); pf: 152-153 °C. IR (KBr): ν 3039, 2916, 1589, 1481, 1365, 1311 cm^{-1} . ^1H RMN (CDCl_3): δ 8.95 (1H, d, $J = 4.2$ Hz, 2'-H), 8.58 (1H, s, 5'-H), 8.58 – 8.55 (1H, m, 7'-H), 8.28 (1H, d, $J = 8.2$ Hz, 4'-H), 8.24 (1H, d, $J = 8.1$ Hz, 8'-H), 8.17 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 3-H), 8.10 (1H, d, $J = 8.4$ Hz, 8-H), 7.97 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 4-H), 7.60 (1H, s, 5-H), 7.60 – 7.59 (1H, m, 7-H), 7.44 (1H, dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 3'-H), 2.56 (3H, s, 6- CH_3) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3): δ 155.4, 150.9, 148.7, 146.9, 137.8, 136.8, 136.5, 136.3, 132.2, 130.0, 129.4, 128.7, 126.6, 126.4, 121.5, 118.9, 21.6 ppm. CG-EM: t_{R} : 27.51 min., (m/z , %): 270 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{N}_2$ (270 g/mol).

5,7-dimetil-2,6'-biquinolina (**9**)

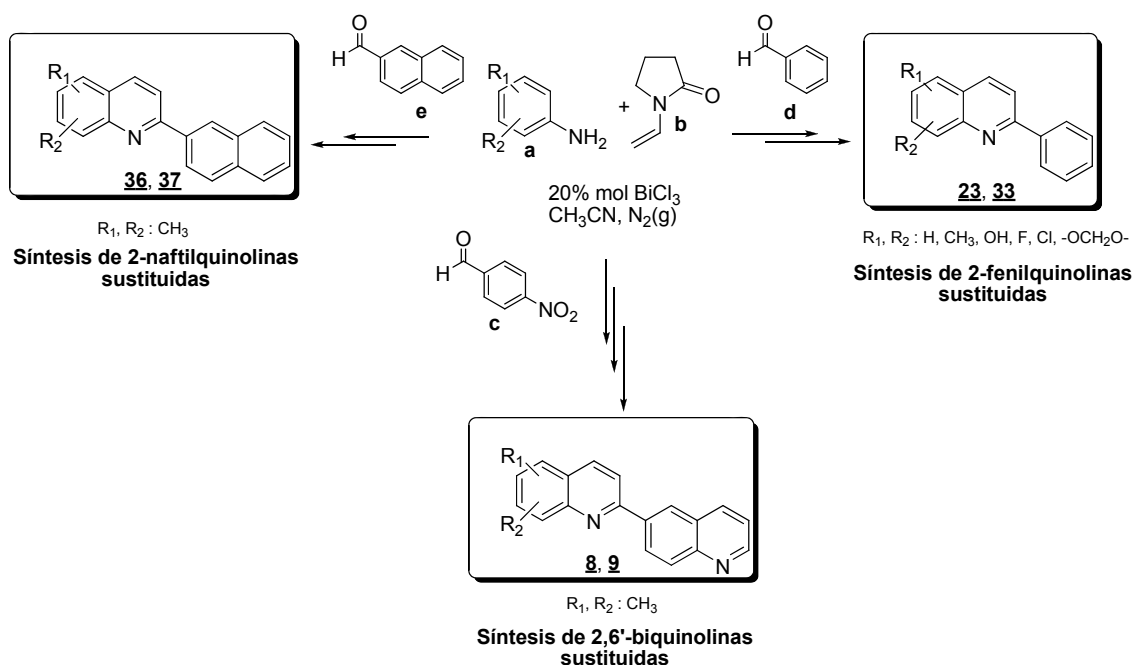


Compuesto preparado a partir de 2-(4-aminofenil)-5,7-dimetilquinolina (**20**, 1.00 g, 4.03 mmol), yoduro de sodio (0.01 g, 0.06 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (5 mL). El producto se obtuvo como un sólido amarillo (0.46 g, 1.61 mmol, 40%); pf: 77-79 °C. IR (KBr): ν 2954, 2924, 2854, 1666 cm^{-1} . CG-EM: t_{R} : 29.70 min., (m/z , %): 284 (M^+ , 100). Fórmula empírica: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2$ (284 g/mol).

7. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

La familia de los compuestos quinolínicos ha sido de gran importancia debido al amplio espectro de actividades biológicas que exhiben sus derivados. Razón por la cual el desarrollo de nuevas rutas que permitan modificaciones estructurales sobre este núcleo es objeto constante de investigación.

El objetivo es acceder a nuevas quinolinas C2-sustituidas (fenil, β -naftil y 6'-quinolinil) usando como herramientas sintéticas la reacción imino Diels-Alder multicomponente entre diferentes anilinas, aldehídos y *N*-vinilpirrolidona, la reducción catalítica de nitroderivados, oxidación de sistemas tetrahydroquinolínicos en presencia de azufre elemental y reacción de Skraup modificada (Esquema 11).

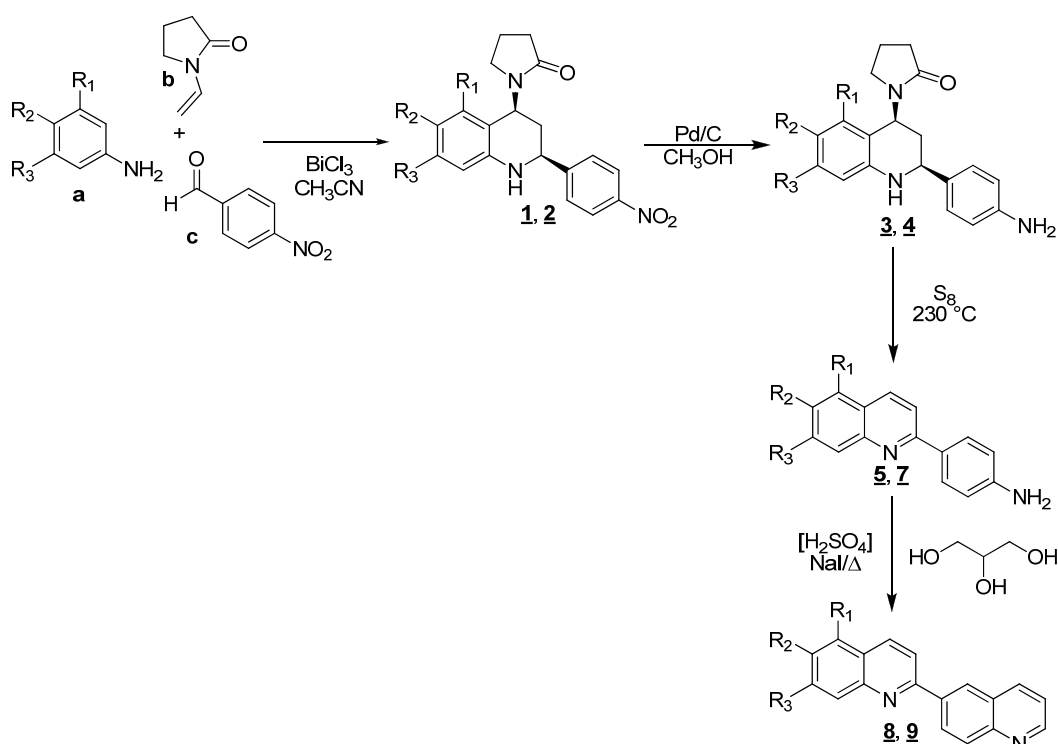


Esquema 11. Ruta sintética general empleada en la síntesis de derivados quinolínicos C2-sustituidos.

La ruta sintética planteada lleva a la diversificación estructural del anillo quinolínico aprovechando la versatilidad de la reacción imino Diels-Alder [71], usando diferentes aldehídos aromáticos para generar una amplia gama de tetrahydroquinolinas sustituidas (1,2, 10-20 y 36-37), como sustratos de partida.

7.1. REACCIONES IMINO DIELS-ALDER MULTICOMPONENTES EN LA SÍNTESIS DE 2,6'-BIQUINOLINAS SUSTITUIDAS

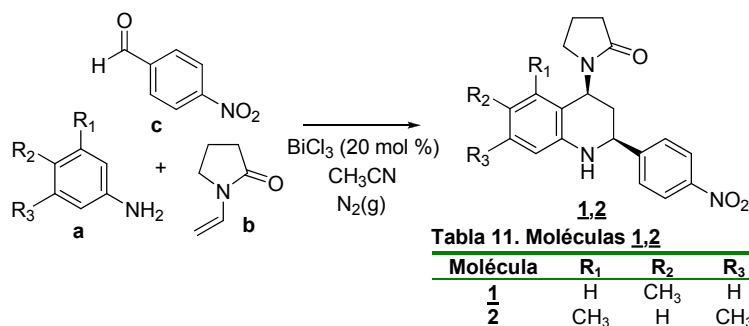
La obtención de las 2,6'-biquinolinas alquil sustituidas (**8,9**) se llevó a cabo a partir de sus correspondientes 2-(4-nitrofenil)tetrahydroquinolinas (**1**) y (**2**), las cuales fueron sintetizadas vía reacción imino Diels-Alder, con posterior reducción catalítica del grupo nitro para obtener los análogos aminofenil-1,2,3,4-tetrahydroquinolínicos (**3,4**), que fueron sometidos a una reacción de oxidación para así formar las quinolinas aminofenil sustituidas (**5-7**), sustratos utilizados en la reacción de Skraup modificada, que permitió la obtención de las correspondientes 2,6'-biquinolinas (**8,9**) de interés (Esquema 12).



Esquema 12. Síntesis de biquinolinas alquil sustituidas vía reacción imino Diels-Alder multicomponente y reacción de Skraup modificada.

7.1.1. Reacción imino Diels-Alder multicomponente en la síntesis de 2-(nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas sustituidas (**1,2**)

La reacción se llevó a cabo usando aminas sustituidas (**a**), 4-nitrobenzaldehído (**c**), *N*-vinil-pirrolidona (**b**), como catalizador tricloruro de bismuto (20 mol %) y usando como disolvente acetonitrilo anhidro, en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente aprox. 20-24 horas con agitación constante (Esquema 13).



Esquema 13. Versatilidad sintética de la reacción imino Diels-Alder. Síntesis de tetrahidroquinolinas C2-aril sustituidas.

Las tetrahidroquinolinas (**1,2**) fueron obtenidas como sólidos amarillos con excelentes rendimientos (Tabla 12).

Tabla 12. Descripción física y rendimiento de las tetrahidroquinolinas (**1,2**)

Molécula	Estado físico	Punto de fusión (°C)	% Rendimiento
1	Sólido amarillo	222-223	95
2	Sólido amarillo	239-240	98

Los compuestos obtenidos fueron analizados por diferentes técnicas tanto espectroscópicas como espectrométricas, como IR, GC-MS, RMN ¹H, ¹³C, técnicas bidimensional como COSY y DR-X.

El análisis de los compuestos (**1,2**) por espectroscopia IR permitió identificar bandas entre 3271 y 3394 cm⁻¹ correspondiente al grupo amino de la tetrahidroquinolina, mientras que en 1666 cm⁻¹ se presenta la banda característica del grupo carbonilo perteneciente al fragmento pirrolidónico. Así, como también las bandas ubicadas en 1512 y 1342 cm⁻¹ correspondientes a las tensiones asimétricas (asim.) y simétricas (sim.) del grupo nitro (Tabla 13).

Tabla 13. Identificación de las bandas características de las tetrahidroquinolinas (**1,2**) mediante espectroscopia IR (ν, cm⁻¹).

Molécula	NH	N-C=O	NO ₂ , asim.	NO ₂ , sim.
1	3394	1666	1512	1342
2	3271	1666	1512	1342

A continuación se presenta el espectro IR de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahidroquinolina (**1**), donde se observan las bandas más representativas de los grupos funcionales de esta molécula, como son el grupo amino (3394 cm⁻¹), grupo carbonilo amídico (1666 cm⁻¹) y las tensiones asimétricas y simétricas del grupo nitro en 1512 y 1342 cm⁻¹, respectivamente (Figura 10).

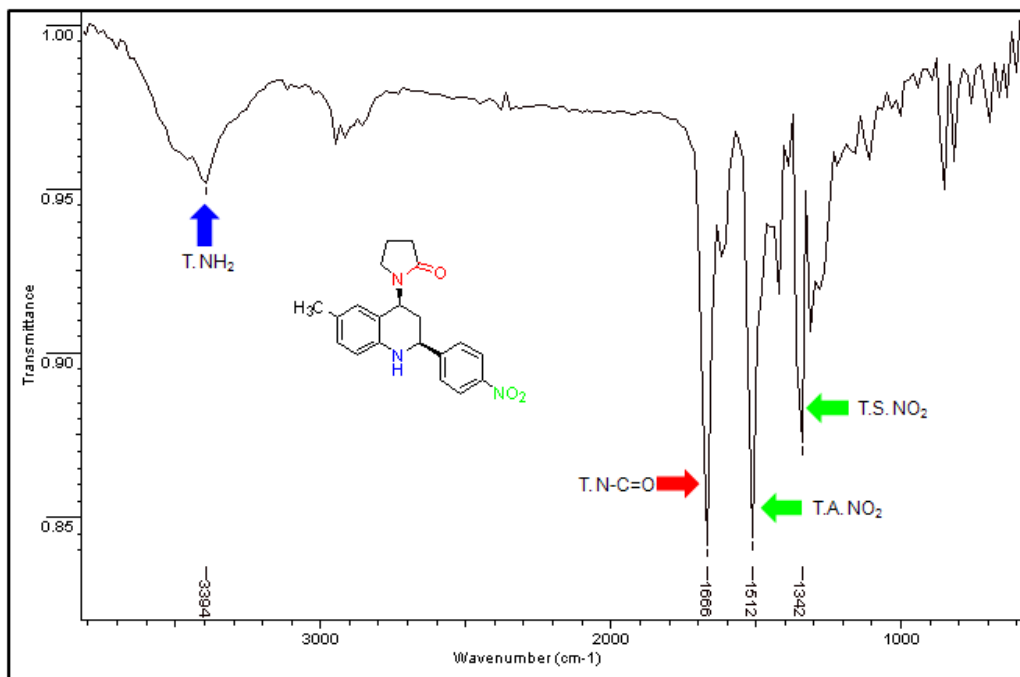


Figura 10. Espectro IR de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)tetrahydroquinolina (**1**).

La figura 11 presenta el cromatógrama de la 6-metil-2-(4-nitrofenil) tetrahydroquinolina (**1**), cuyo tiempo de retención es de 44.11 min., el espectro de masas presenta el ión molecular con un relación masa/carga (m/z) 351 que coincide con el peso molecular de la molécula (P.M. 351 g/mol).

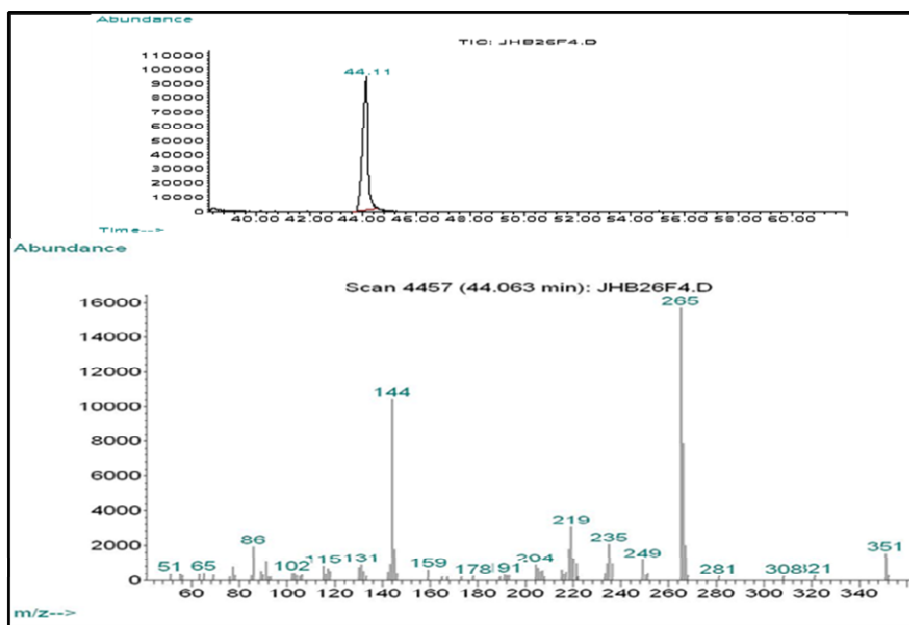


Figura 11. Cromatógrama y fragmentograma de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1**).

El espectro de ^1H RMN de la 6-metil-2-(nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**1**) se puede encontrar en la Figura 12. Con el objetivo de identificar y analizar las señales pertenecientes a cada protón de una manera más sencilla, el espectro fue dividido en tres zonas: región aromática (8.3 - 6.4 ppm), alifática tetrahidroquinolínica (5.6 - 1.9 ppm) y alifática pirrolidónica (3.1 - 1.7 ppm) (Figuras 12 y 13).

En la zona comprendida entre 8.3 - 6.4 ppm, se aprecian las señales características de los protones aromáticos, en 8.20 y 7.61 ppm se observan las señales correspondientes a los protones 3'-H(5'-H) y 2'-H(6'-H), las cuales son equivalentes, debido a la simetría del sistema fenílico. De igual forma, se observan las señales de los protones tetrahidroquinolínicos aromáticos 7-H, 5-H y 8-H, en 6.90, 6.68 y 6.57 ppm respectivamente (Figura 12).

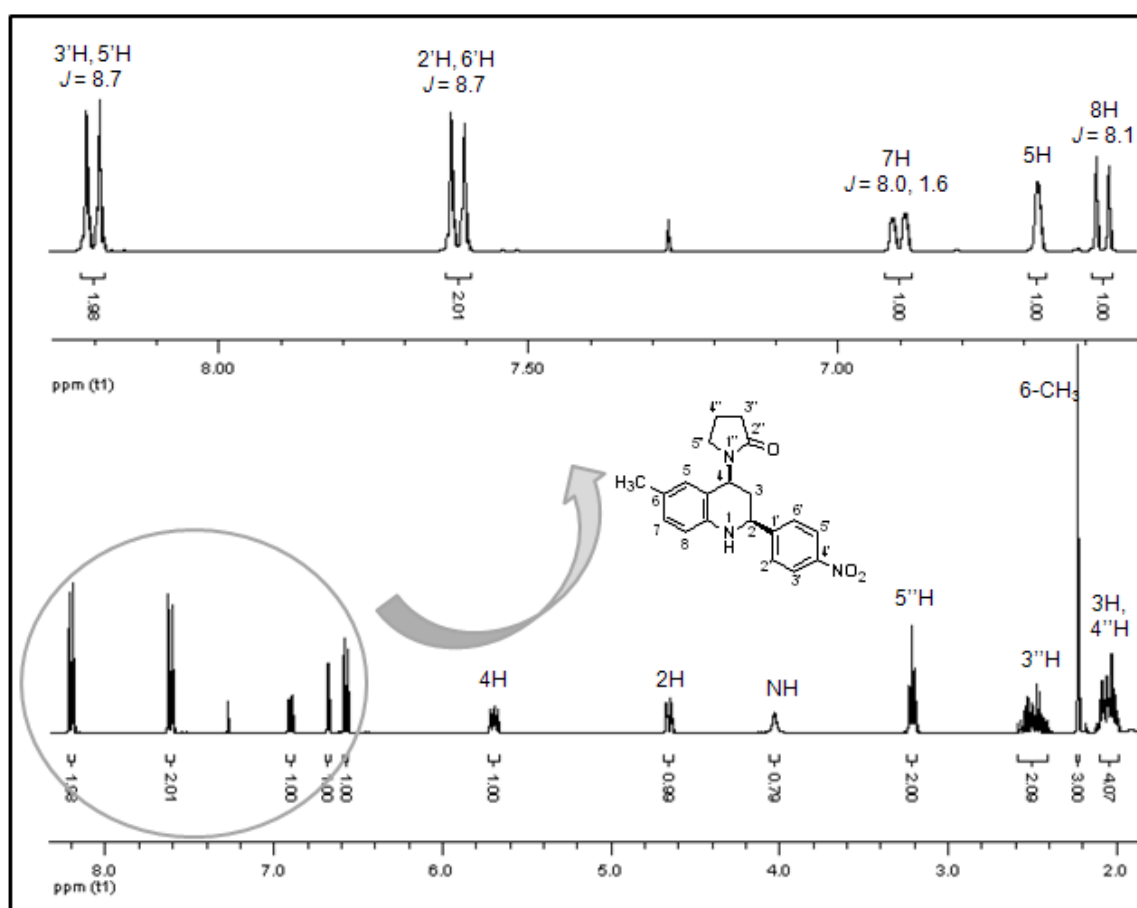


Figura 12. Espectro de RMN de la 6-metil-2-(nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**1**) con ampliación de la zona aromática.

En la figura 13, se da la ampliación de la zona entre (6.8 - 5.6 ppm), característica de los protones alifáticos tetrahidroquinolínicos, en 5.69 ppm se observa un doblete perteneciente al protón 4-H con constantes de acoplamiento 11.1 y 6.4 Hz,

las cuales sugieren interacciones tipo axial-axial y axial-ecuatorial entre los protones 4-H y 3-H. Por otra parte, en 4.65 ppm se ve la señal característica del protón 2-H, como un doblete de doblete con constantes de acoplamiento 10.7 y 3.1 Hz, también característica de interacciones vecinales tipo axial-axial y axial-ecuatorial, respectivamente (Figura 13). Cabe destacar que el alto valor de las constantes de acoplamiento (11.1 y 10.7 Hz) halladas en las señales correspondientes a los protones 4-H, 3-H y 2-H confirma que los protones 4-H y 2-H están en la disposición axial (4-H_{ax} y 2-H_{ax}) y por ende, los sustituyentes en C-4 y C-2 tienen la disposición ecuatorial, es decir, tienen la configuración *cis*. Con base en estos resultados, se puede concluir que el compuesto obtenido (**1**) corresponden al cicloaducto *endo* de la reacción imino Diels-Alder.

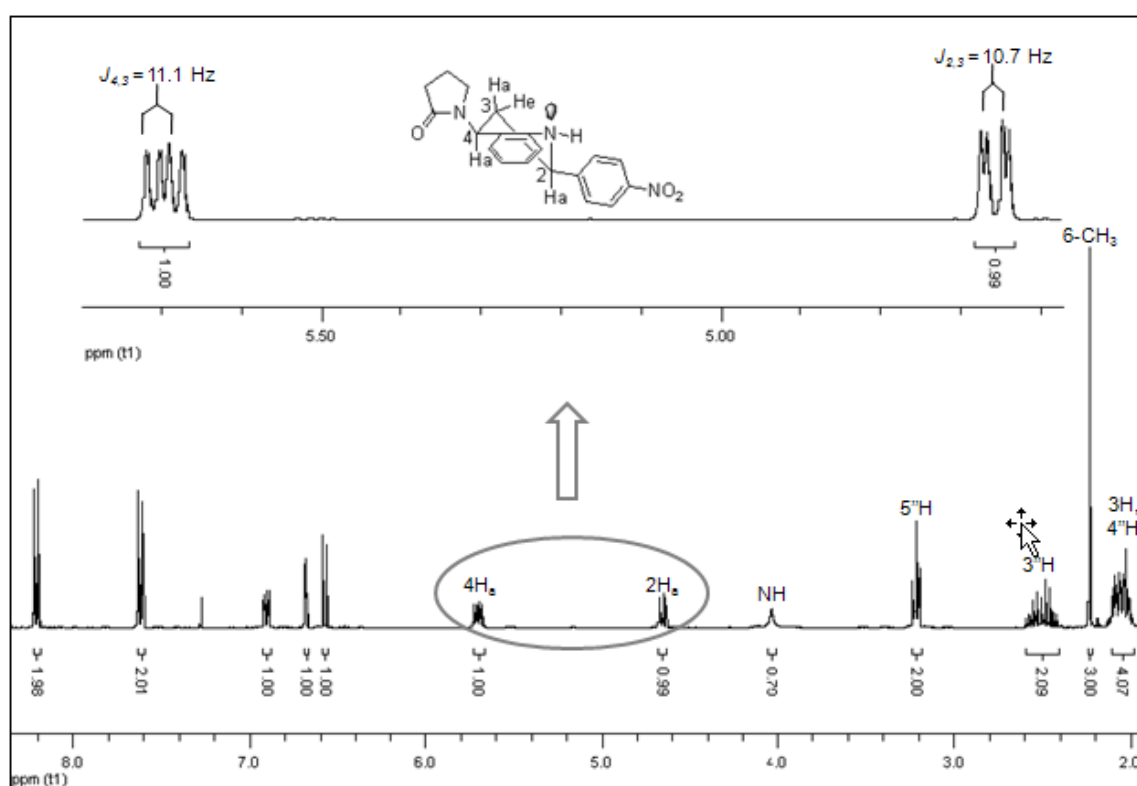


Figura 13. Configuración *cis* de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)tetrahydroquinolina (**1**).

Por otra parte, un singlete ancho correspondiente al protón N-H de la tetrahydroquinolina está presente en 4.03 ppm, mientras en la zona comprendida entre 2.13 – 1.99 ppm se observan los protones 3-H que desdoblan como un multiplete, los cuales se encuentran solapados con los protones 4''-H del grupo pirrolidónico, además, en las zonas 2.59-2.41 y 2.13–1.99 ppm, se encuentran las señales características de los protones 3''-H y 4''-H como multipletes (Figura 13).

El espectro COSY de la 6-metil tetrahydroquinolina (**1**) indica las interacciones características que confirman la estructura propuesta. Es así como se observa la interacción entre la señal asignada a 3-H (4''-H) (2.13–1.99 ppm) con la señal ubicada en 4.65 ppm (2-H) y 5.69 ppm (4-H), además de esta misma con los protones ubicados en 2.59 - 2.41 y 3.21 ppm, asignados a 3''-H y 5''-H respectivamente (Figura 14).

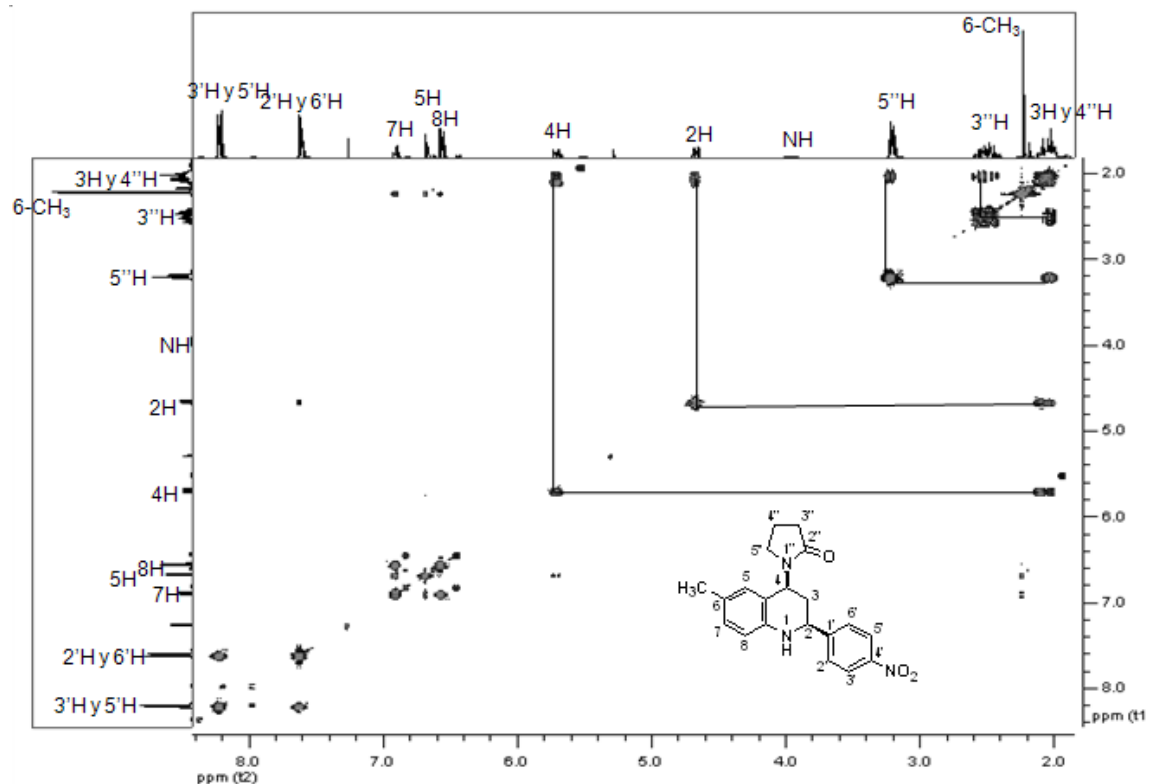


Figura 14. Espectro COSY de la 6-metil-2-(nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahydroquinolinas (**1**).

La relación entre los desplazamientos para las tetrahydroquinolinas sustituidas mencionadas puede ser apreciada en la tabla 14.

Tabla 14. Desplazamientos químicos para las tetrahydroquinolinas sustituidas (**1**, **2**)

No	N-H	2-H	3-H		4-H	5-H/CH ₂	6-H/CH ₂	7-H/CH ₂	8-CH ₂	2',6''-H	3',5''-H	3''-H	4''-H	H _a	5''-H	H _b
1	δ	4.03	4.65	2.59-2.41	5.69	6.68	2.23	6.90	6.57	7.61	8.20	2.59-2.41	2.13-1.99		3.21	
	m	s.br	dd	m	dd	s	s	dd	d	d	d	m	m		t	
	J	-	10.7, 3.1	-	11.1, 6.4	-	-	8.0, 1.6	8.1	8.7	8.7	-	-		6.9	
2	δ	3.97	4.48	2.43-2.27	2.10	5.57	2.23	6.47	2.06	6.37	7.62	8.21	2.43-2.27	1.94-1.72	3.08	2.82
	m	s.br	dd	m	t	t	s	s	s	s	d	d	m	m	ddd	ddd
	J	-	10.6-2.5	-	12.0,	8.5	-	-	-	-	8.6	8.7	-	-	9.7, 8.7, 5.4	9.9, 8.4, 6.0

Por otra parte, la estructura de la tetrahydroquinolina (**1**) fue corroborada mediante la técnica Difracción de Rayos-X (DRX) de muestras monocristalinas con la cual fue posible determinar el sistema de cristalización, las constantes de celda y su

estructura cristalina. Análisis que fue desarrollado por el profesor *José Antonio Henao, PhD* (Director del Laboratorio de Investigación en Química Estructural, UIS) con colaboración del su alumno *José Luis Pinto, Qco*, en un difractómetro de cuatro círculos AFC7S, a 293K y radiación de $MoK\alpha$ ($\lambda = 0.71073\text{\AA}$), con un rango de medición entre 1 - 25° en ángulo theta. La solución de los datos y el refinado de la estructura se realizó mediante los programas Shelxs-97 y Shelxl-97 respectivamente, cuyos resultados permitieron establecer un sistema triclinico para la tetrahydroquinolina (**1**) correspondiente al grupo espacial P-1 con dos unidades moleculares por celda unidad, parámetros que son presentados en la tabla 15; mediante el programa Mercury se ilustra el empaquetamiento molecular de la celda unidad (Figura 15).

Tabla 15. Datos cristalográficos obtenidos mediante difracción de cuatro círculos.

Difractometría de cuatro círculos para la tetrahydroquinolina (1)	
Grupo espacial	P-1 (No. 2)
Distancias de la celda	a = 9.109 (2) Å
	b = 9.2812 (5) Å
	c = 11.011 (3) Å
Ángulos de celda	$\alpha = 9.939^\circ$ (6)
	$\beta = 100.023^\circ$ (6)
	$\gamma = 93.309^\circ$ (6)
Volumen de la celda	913.998 Å ³
Z	2

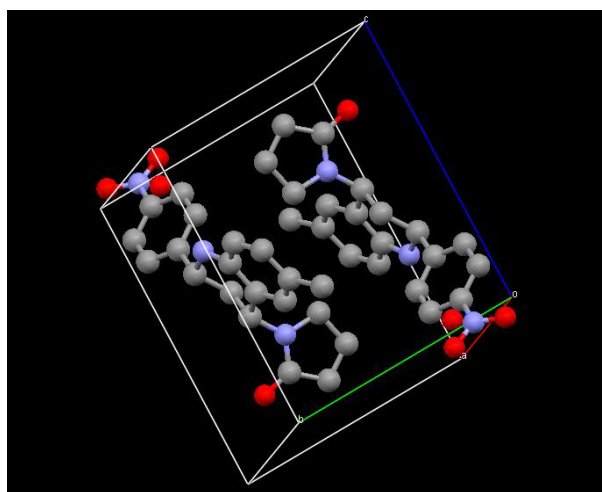


Figura 15. Empaquetamiento molecular de la celda unidad de la tetrahydroquinolina (**1**).

A partir de los datos obtenidos con el difractograma de cuatro círculos fue posible la simulación del perfil de difracción de la muestra mediante el programa Mercury (Figura 16).

La figura 17 representa la estructura molecular de la molécula (**1**) con su numeración atómica asignada para el análisis de DRX, allí es evidente la configuración *cis* de los sustituyentes, como también la conformación *semi-silla*

que adopta el sistema hexacíclico en el fragmento tetrahydroquinolínico. En los anexos A y B se presentan las posiciones atómicas junto con las distancias de enlace. Por lo tanto, queda elucidada la estructura de la tetrahydroquinolina (**1**), cuya conformación es mantenida en sus compuestos análogos.

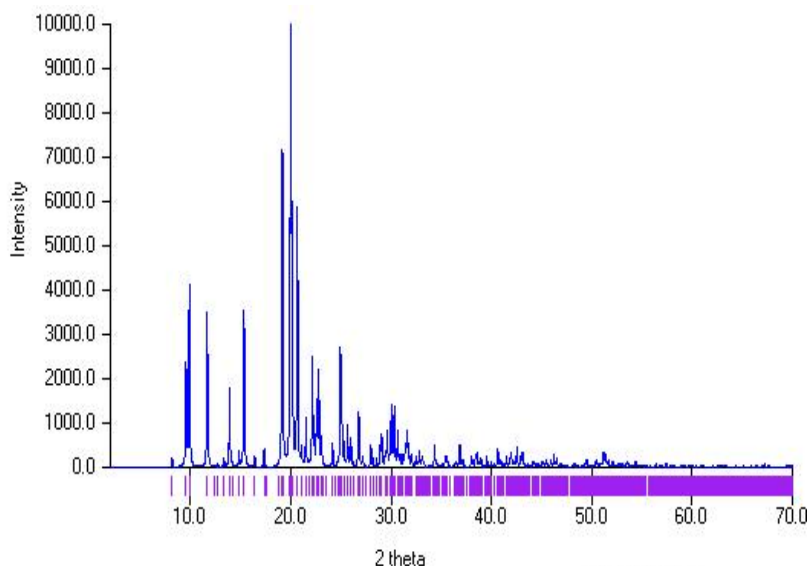


Figura 16. Perfil de difracción de muestras (**1**) simulado con el programa Mercury a partir de los datos difractométricos de cuatro círculos.

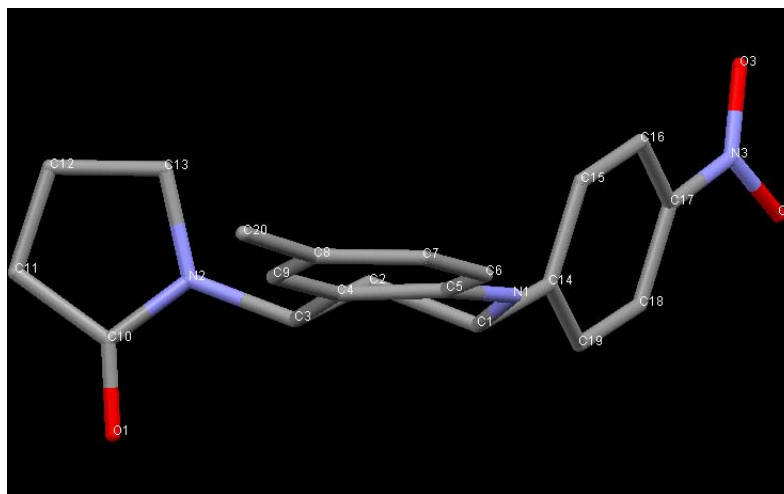


Figura 17. Representación de la celda unidad de la tetrahydroquinolina (**1**).

7.1.2. Obtención de 4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas amino sustituidas (**3-4**)

Uno de los métodos más sencillos para la generación de amino compuestos es mediante la reducción de sus nitroderivados. Siendo la reducción catalítica una de

las metodologías más sencillas y utilizadas en la obtención de compuestos aminoarílicos, reacción que procede fácilmente, entre un compuesto nitroarílico, un catalizador metálico como Pd/C [72,73], Au/TiO₂ [74], etc.; en presencia de metanol o etanol e hidrógeno molecular. Es conocido también, el uso de Fe(NO₃)₃·9H₂O, FeSO₄·7H₂O y Fe(acac)₃ en presencia de metanol, agua o tolueno [75]. También son usados el borohiduro de sodio en presencia de un metal como Ag [76], Pt/C [77], níquel Raney [78], etc. en presencia de metanol, etanol o agua para generar el amino-derivado correspondiente. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes que presentan este tipo de metodologías es la poca selectividad, ya que durante la reacción es posible reducir otros grupos funcionales como doble enlaces (alquenos), hidroxilo (alcoholes), carbonilo (cetonas y aldehídos), entre otros.

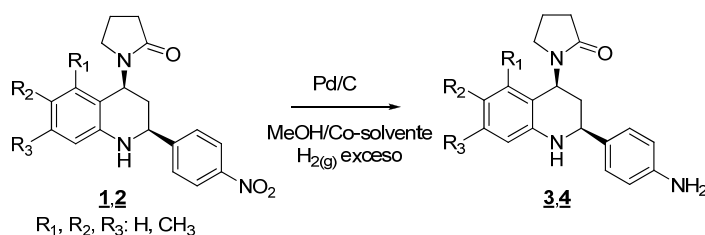
Teniendo en cuenta la amplia gama de metodologías para la obtención de amino derivados y la versatilidad que éstos ofrecen, se inició un estudio con diferentes métodos, para así optimizar la síntesis de las 4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas amino sustituidas (**3,4**) (Tabla 16).

Tabla 16. Métodos de reducción ensayados en la síntesis de 4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas amino sustituidas.

Experimento	Método	Referencia
1	Pd/C CH ₃ OH: Co-solvente H ₂ (exceso) NaBH ₄	73
2	CH ₃ OH: AcOEt (2:1) Formiato de Amonio	72
3	CH ₃ OH: AcOEt (2:1) NiCl ₂ (10% mol)	78
4	NaBH ₄ (3% mol) CH ₃ OH: CH ₂ Cl ₂ (2:1)	

7.1.2.1. Uso de Pd/C en la Reducción Catalítica de 2-(4-nitrofenil) tetrahidroquinolinas

El experimento 1 consintió en el uso del Pd/C (10% p/p) y metanol anhidro (Esquema 14). La poca solubilidad de las nitro-tetrahidroquinolinas (**1, 2**) en este disolvente nos obligó a utilizar un co-disolventes (disolventes polares próticos y apróticos) para ayudar a la solubilizar las muestras en la reacción.



Esquema 14. Ruta y condiciones generales para la síntesis de las 2-(4-aminofenil) tetrahidroquinolinas sustituidas.

El esquema 15 presentan las condiciones y los resultados obtenidos en la reducción de 2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahidroquinolina (**1**) usando como co-disolvente diclorometano en diferentes proporciones (Tabla 17). Llevando a la síntesis de la 6-metil-2-(4-aminofenil)-tetrahidroquinolina (**3**) esperada, obtenida como un sólido amarillo (pf = 238-240 °C) con rendimientos moderados.

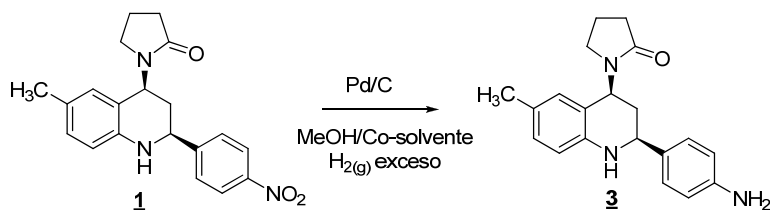


Tabla 17. Condiciones empleadas en la reducción con Pd/C

Experimento	Precursor	%Pd/C	Solvente	Tiempo (h)	(%)
A	1	10	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (2:1)	135	54
B	1	20	MeOH/CH ₂ Cl ₂ (10:1)	15	32

Esquema 15. Reacción general y condiciones de experimento empleadas en la reducción de 2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)tetrahidroquinolina (**1**) usando Pd/C como catalizador.

El análisis realizado por espectroscopia IR evidenció la reducción del grupo nitro, mediante la desaparición de las bandas en 1512 y 1327 cm⁻¹ correspondientes a las tensiones asimétricas y simétricas, además de la aparición de las bandas alrededor de 3348 cm⁻¹ identificadas como tensiones N-H; así como también una banda intensa en 1671 cm⁻¹, que indica la presencia de un grupo carbonilo (Figura 18).

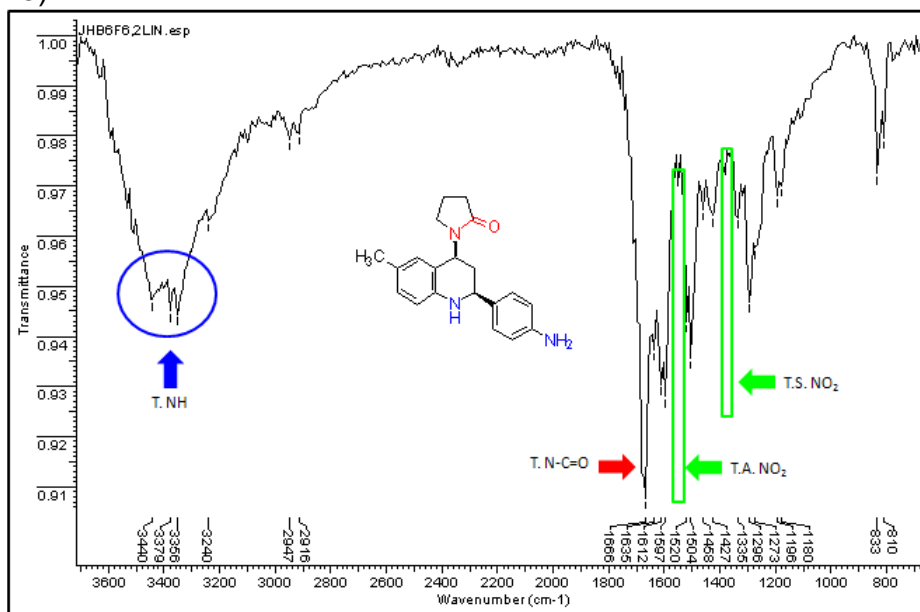


Figura 18. Espectro IR de la 6-metil-2-(4-aminofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3**), usando como catalizador Pd/C.

El espectro de masas, presentó un ión molecular con relación m/z de 321, lo cual corresponde con el peso molecular esperado para la molécula de interés (Figura 19).

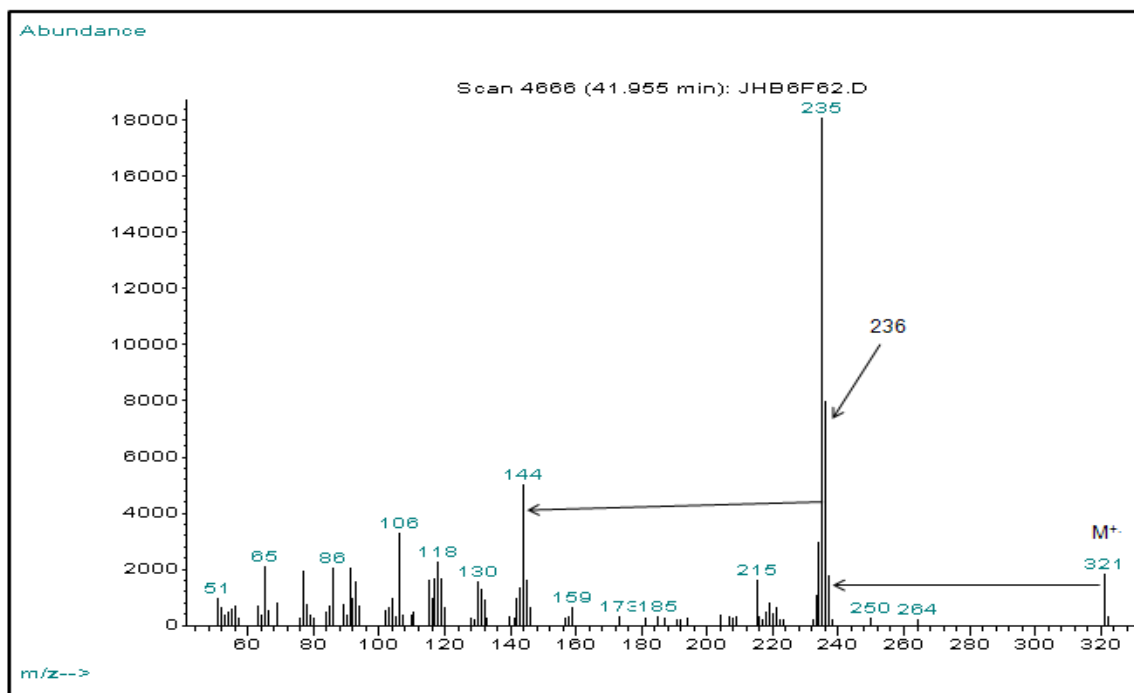
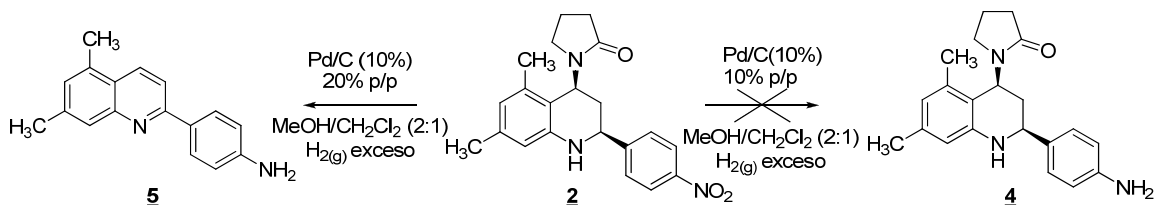


Figura 19. Espectro de masas de la 6-metil-2-(4-aminofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3**), obtenida por la reducción del grupo nitro, usando como catalizador Pd/C.

Aunque la 6-metil-2-(4-aminofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahidroquinolina (**3**) fue obtenida, los rendimientos de la reacción fueron moderados (54%), razón por la cual se resolvió aumentar la cantidad de Pd/C hasta un 20%. Sin embargo, los resultados no presentaron una mejoría en el rendimiento de la reacción (32%).

El siguiente punto consistió en usar las condiciones previamente establecidas, pero esta vez usando la 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2**), obteniéndose resultados inesperados (Esquema 16).



Esquema 16. Metodología empleada para la reducción de 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2**) usando Pd/C.

En primer lugar, usando un 10% p/p de Pd/C no se observó cambio apreciable, razón por la cual se decidió aumentar la relación de catalizador a un 20% p/p bajo las mismas condiciones previamente establecidas, observándose cambio total en la masa de reacción. La muestra fue purificada usando cromatografía en columna (sílice gel) y como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo, obteniéndose como un sólido amarillo (pf = 115-116 °C) con un rendimiento del 46%.

En la figura 20, se presenta el espectro infrarrojo del compuesto obtenido, donde se puede notar la desaparición de las bandas pertenecientes al grupo nitro (1512 y 1342 cm^{-1} , regiones marcadas en color verde), además de la ausencia de la banda característica del grupo carbonilo pirrolidónico (1660 cm^{-1} , región marcada con color rojo), además de la presencia de bandas de tensión del grupo amino.

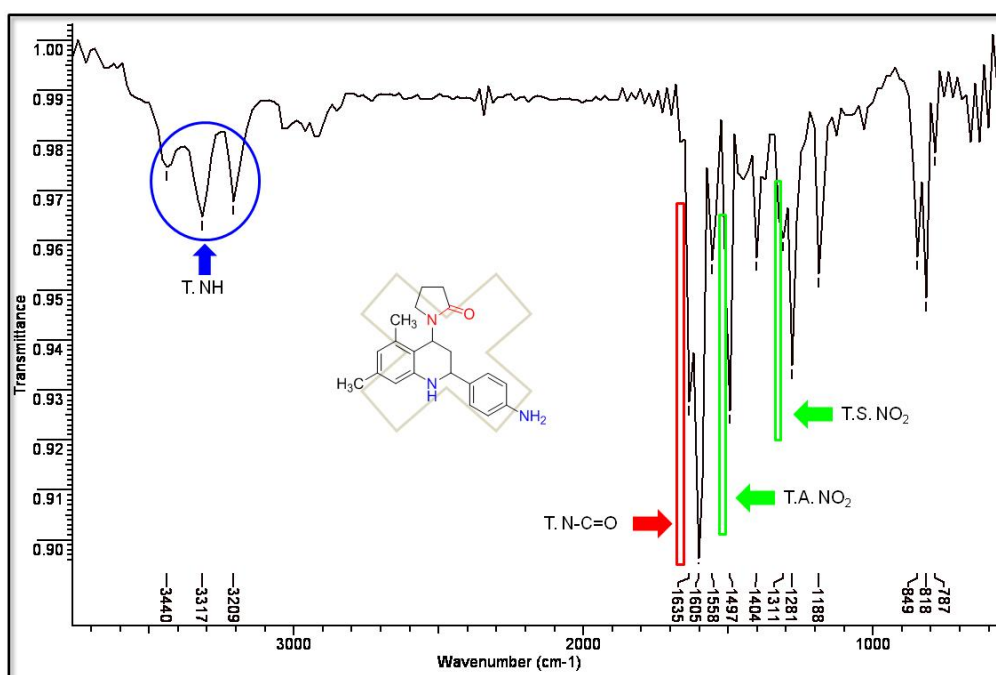


Figura 20. Espectro IR del compuesto (**5**) generado a partir de la 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**2**).

El fragmentograma presenta un ión molecular con relación m/z 248, que no concuerda con la masa esperada para la 2-(4-aminofenil)tetrahidroquinolina (**4**) (P.M.: 335 g/mol). Por otra parte, la abundancia de los iones fragmentos del espectro da a indagar que se trata de un sistema aromático y el ión molecular posee una relación m/z 248 que corresponde al peso molecular de la 2-(4-aminofenil)quinolina (**5**) (P.M.: 248 g/mol) (Figura 21).

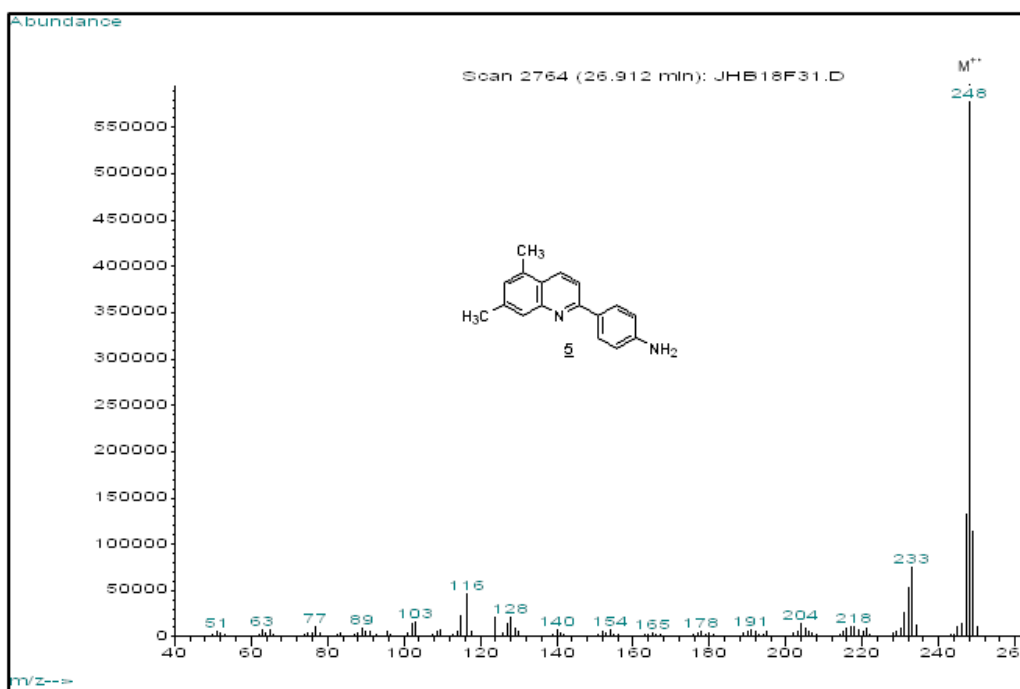


Figura 21. Fragmentograma del compuesto (**5**) generado a partir de la 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2**).

La figura 22 presenta el espectro de ^1H RMN del compuesto obtenido (**5**): en la zona alifática se observan dos señales en forma de singuletes en 2.63 y 2.50 ppm, correspondientes a los protones metílicos 7- CH_3 y 5- CH_3 , respectivamente; mientras en 3.85 ppm se encuentra un singulete ancho característico de los protones NH_2 . La región aromática está constituida por ocho señales: en 8.23 ppm se observa un doblete con constante de acoplamiento de 8,8 Hz, mientras en 7.73 ppm se presenta una señal que desdobra como doblete con constante de acoplamiento de 8.9 Hz, éstas pertenecen a los protones 4-H y 3-H del sistema quinolínico, los protones 6-H y 8-H resuenan como singuletes anchos en 7.13 y 7.75 ppm, respectivamente.

A la luz de estos resultados se puede afirmar que la transformación de la 5,7-dimetil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**2**), en condiciones de Pd/C (20%) en metanol/diclorometano (2:1) llevó a la formación de la 2-(4-aminofenil)quinolina (**5**), es decir en las condiciones en que se realizó la reacción se observa tanto la reducción del grupo amino, así como la oxidación del sistema tetrahydroquinolínico. Este resultado se atribuye al hecho de que el (Pd/C 10 %), puede ser usado tanto en reacciones de oxidación como de reducción [79,80].

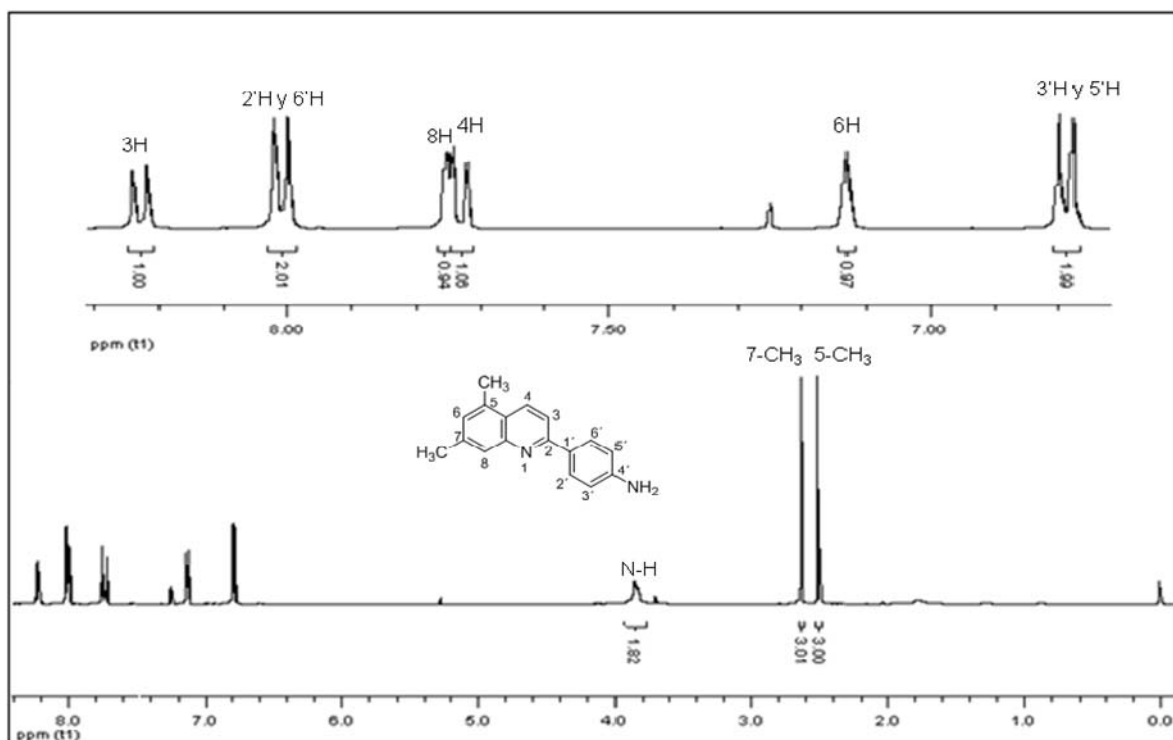
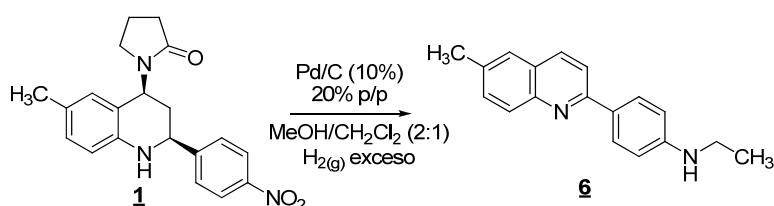


Figura 22. Espectro ^1H -RMN del compuesto (**5**) generado a partir de la reducción del compuesto (**2**) con Pd/C.

El siguiente paso en este experimento fue analizar el comportamiento de la reacción al usar otro disolvente polar aprótico con el fin de observar que tipo de variaciones se podrían presentar. Se hizo reaccionar la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1**) en condiciones de Pd/C (20%) en metanol y usando como co-disolvente acetonitrilo (Esquema 17).



Esquema 17 Metodología empleada para la reducción de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1**) usando Pd/C.

La muestra fue purificada usando cromatografía en columna (sílice gel) y como eluyente una mezcla de éter de petróleo/acetato de etilo, obteniéndose como un sólido amarillo (pf = 149-151 °C) con un rendimiento del 47%.

El espectro IR (Figura 23) muestra la desaparición de las bandas en 1512 y 1342 cm^{-1} correspondientes a la reducción efectiva del grupo nitro de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**1**), nuevamente la

desaparición de la banda en 1666 cm^{-1} (grupo carbonílico). Sin embargo, se observa la aparición de una banda aguda en 3394 cm^{-1} , característica de un grupo amino 1° y no de la amina secundaria esperada.

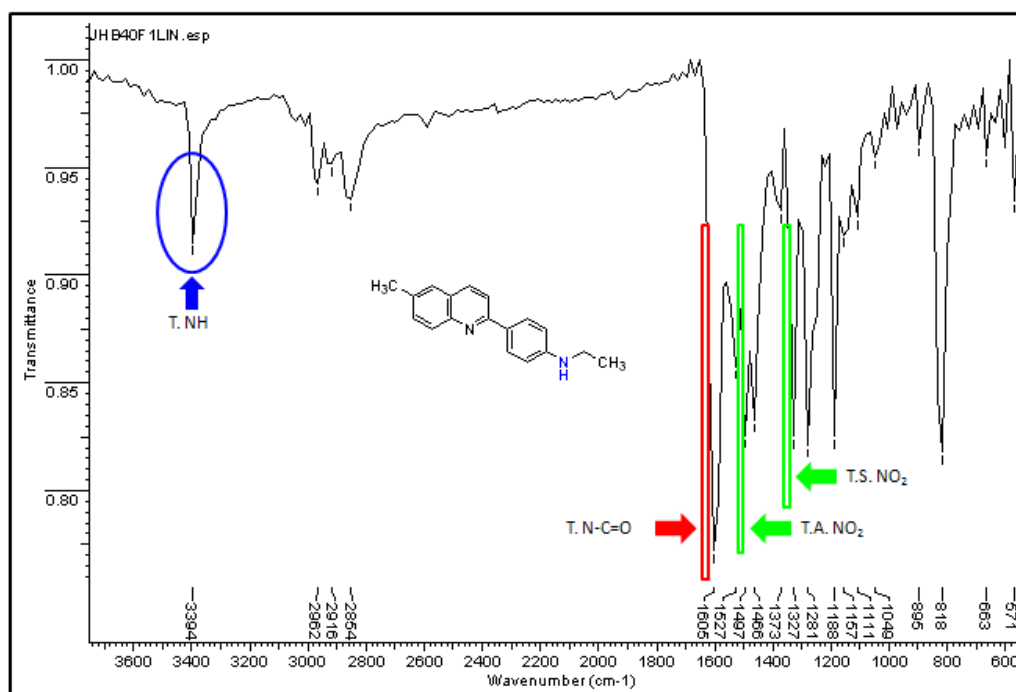


Figura 23. Espectro IR del compuesto (**6**) generado a partir de la reacción de la 6-metil-2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil)-1-tetrahydroquinolina (**2**) en condiciones de reducción.

El espectro GC-MS anunció un ión molecular de relación m/z 262, cuya masa no corresponde con el posible compuesto esperado (P.M.: 321 g/mol). Sin embargo, al analizar el espectro de masas se observan diferentes pérdidas de 29, 44 y 120 unidades, que generan los fragmentos m/z 233, 218 y 142, respectivamente. Estas pérdidas sugieren la posible existencia de sustituyente *N*-etilaminofenil en la molécula (**6**) (Figura 24).

El análisis del espectro $^1\text{H-RMN}$ (Figura 25) permite identificar tanto los protones aromáticos como los alifáticos en las regiones comprendidas entre 6.50 – 8.50 y 1.00 – 4.0 ppm, respectivamente; los protones fenílicos $2'\text{-H}$ ($6'\text{H}$) y $3'\text{H}$ ($5'\text{H}$) desdoblan en forma de dobletes en 6.69 y 8.02 ppm, mientras en 7.50 ppm se observa un singulete correspondiente al 5-H, muy cercano a la señal del protón 7-H que desdobla como un doblete ($J = 8.5\text{ Hz}$). Por otra parte, se presentan dos dobletes en 7.74 y 7.99 ppm con constantes de acoplamiento 8.7 y 8.6 Hz, que pertenecen a los protones 4-H y 3-H, respectivamente, confirmandose un sistema quinolínico 2-fenil sustituido.

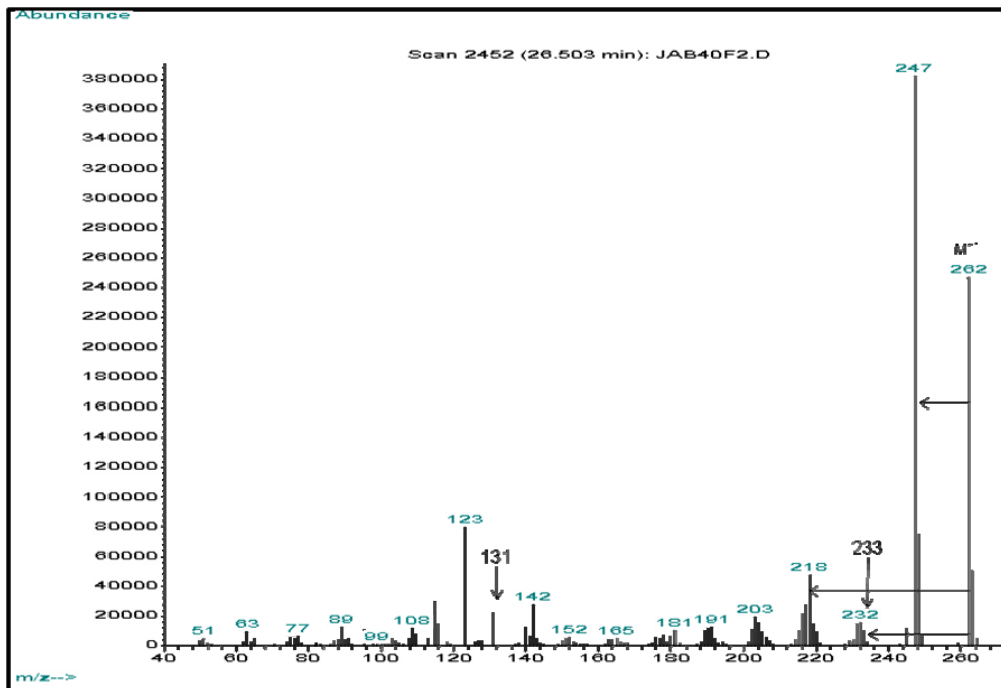


Figura 24. Espectro MS-CG del compuesto (6) generado a partir de la reducción del compuesto (1) con Pd/C.

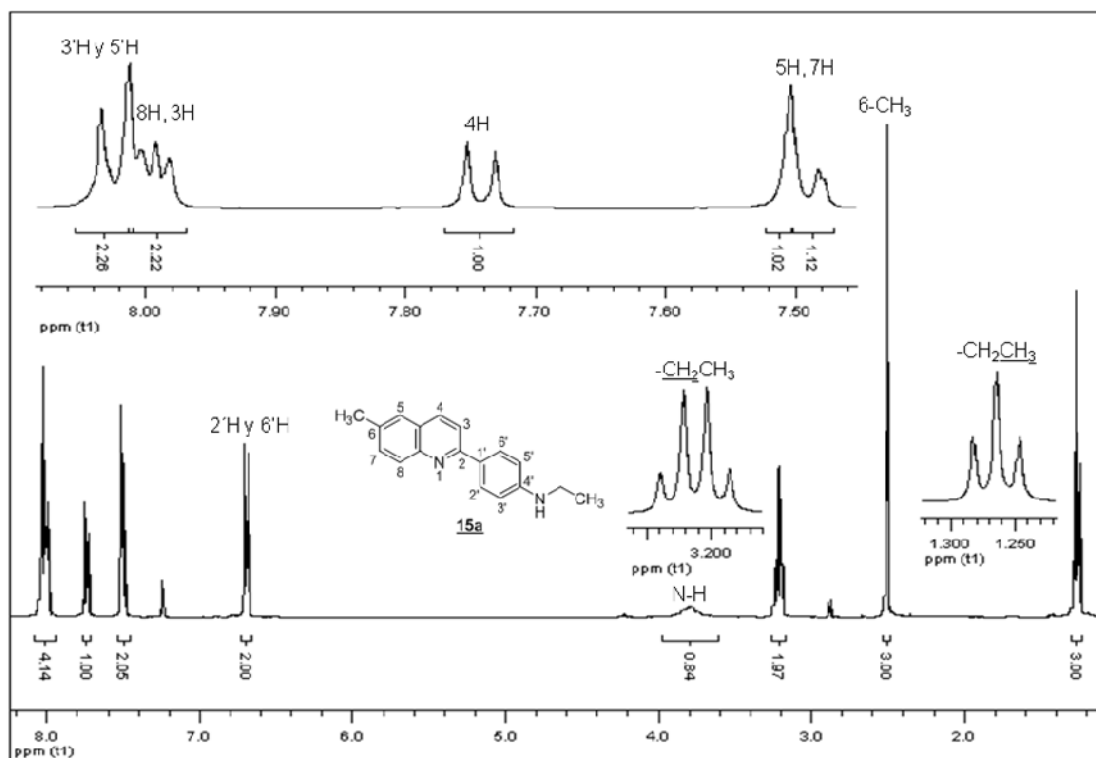


Figura 25. Espectro ^1H -RMN de la 2-(4-N-etilaminofenil)-6-metilquinolina (6).

Sin embargo, el análisis de la sección alifática del espectro, arroja resultados más que interesantes y sorprendentes: en 2.50 y 3.79 ppm se presentan las señales pertenecientes al grupo metilo en posición C-6 y del grupo amino en C-4'. Por otra parte, se observa un triplete en 1.26 ppm y un cuartete en 3.21 ppm con constantes de acoplamiento de 7.1 Hz, que pertenecen a los protones metilo (CH₃) y metilenos (CH₂) respectivamente del grupo etilo (C₂H₅), unido al grupo amino en C-4' (Figura 22).

En el experimento COSY (Figura 26) se observa la interacción entre los protones del grupo etílico en (3.21 y 1.26 ppm) lo que confirma la formación de 2-(4-*N*-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**6**), en condiciones de reducción catalítica (10% Pd/C) en metanol y usando como co-disolvente acetonitrilo.

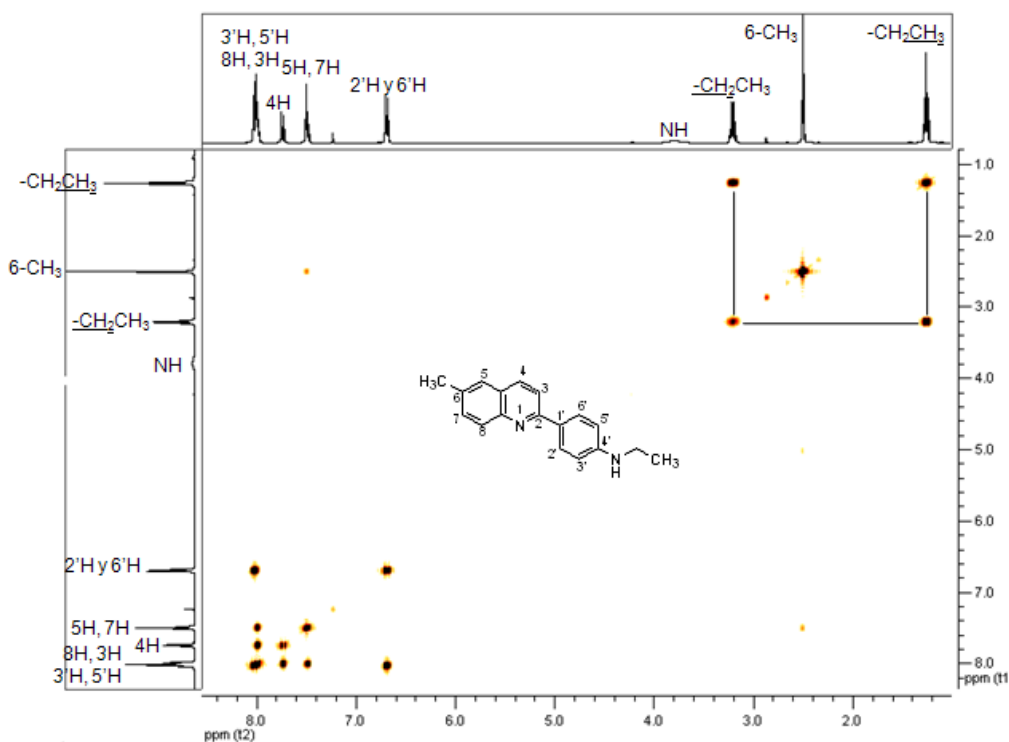
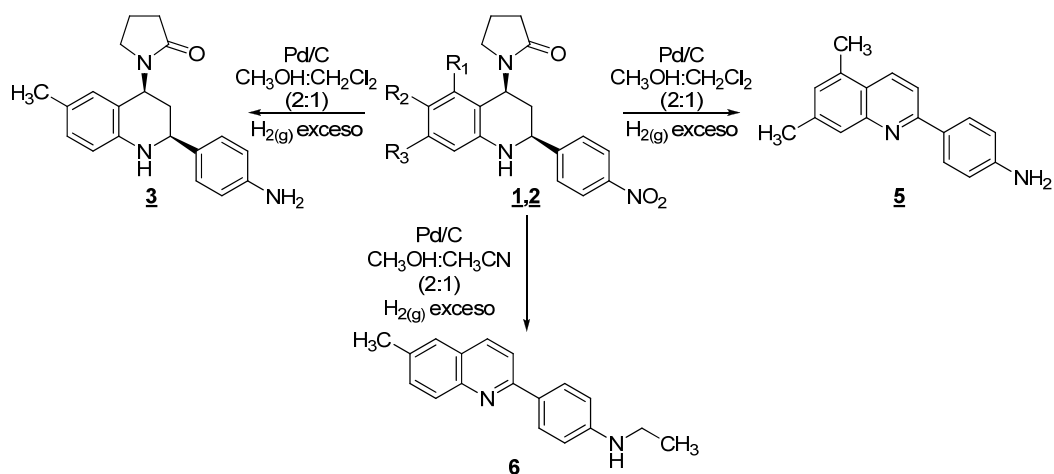


Figura 26. Espectro COSY de la 2-(4-*N*-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**6**).

Por consiguiente, el uso de las condiciones de Pd/C en metanol y modificando tanto la cantidad de catalizador como el co-disolvente de la reacción se obtienen diferentes derivados quinolínicos, que surgen de la versatilidad del Pd como agente reductivo y oxidativo (Esquema 18).

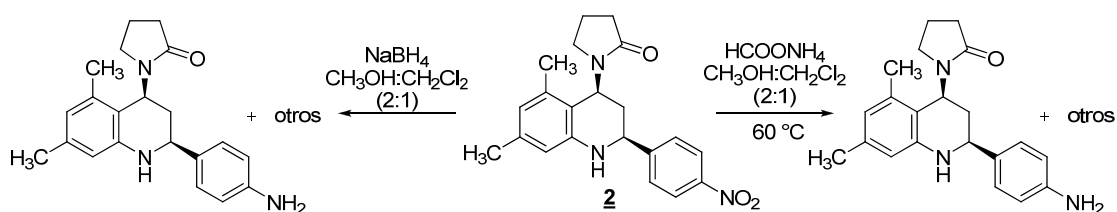
Aunque los resultados obtenidos anteriormente son muy interesantes a nivel químico y analítico, nuestro interés era la búsqueda de condiciones adecuadas para la reducción del grupo nitro de las tetrahydroquinolinas sustituidas.



Esquema 18. Reducción catalítica de nitrotetrahydroquinolinas con Pd/C.

7.1.2.2. Uso de borohidruro de sodio (NaBH_4) y formiato de amonio (HCOONH_4) en la reducción catalítica de 2-(4-nitrofenil) tetrahydroquinolinas

Primero se realizó la reducción del grupo nitro del compuesto (**2**) con borohidruro de sodio en metanol a temperatura ambiente por un tiempo de 10 min (Esquema 19). El análisis por CG-MS del crudo de reacción presenta una gran cantidad de picos donde los productos mayoritarios en 26.29 y 38.34 min, que corresponden a compuestos con iones moleculares de relación m/z 248 y 335. Sin embargo, esta metodología no presentó resultados satisfactorios para nuestro objetivo, por lo cual fue descartada (Figura 27).



Esquema 19. Reducción catalítica de nitro-tetrahydroquinolina (**2**) con NaBH_4 y HCOONH_4 .

Por otra parte, se llevó a cabo la reducción del compuesto (**2**) con formiato de amonio a 60 °C (Esquema 19), el análisis del crudo de reacción por CG-MS presentó una mezcla muy compleja de por lo menos 5 productos, razón por la cual también fue descartada esta metodología a pesar de identificar un compuesto a 38.40 min de ión molecular m/z 335 identificado como el producto deseado (**4**) (Figura 28).

La búsqueda de nuevas y efectivas condiciones de reducción nos lleva al uso de cloruro de níquel y borohidruro de sodio como agentes reductores selectivos.

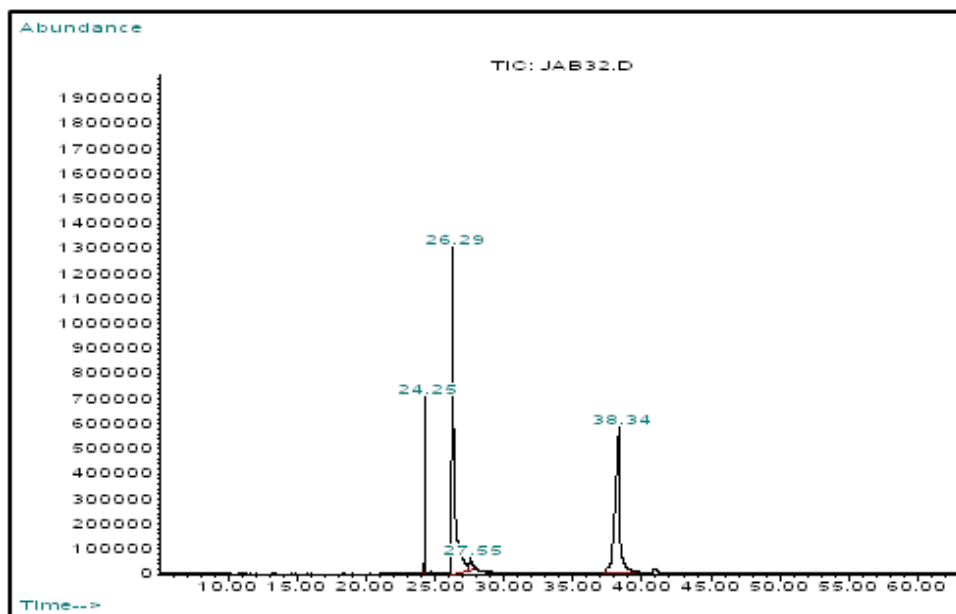


Figura 27. Espectro MS-CG del producto obtenido a partir de la reducción del compuesto (2) con NaBH_4 en metanol.

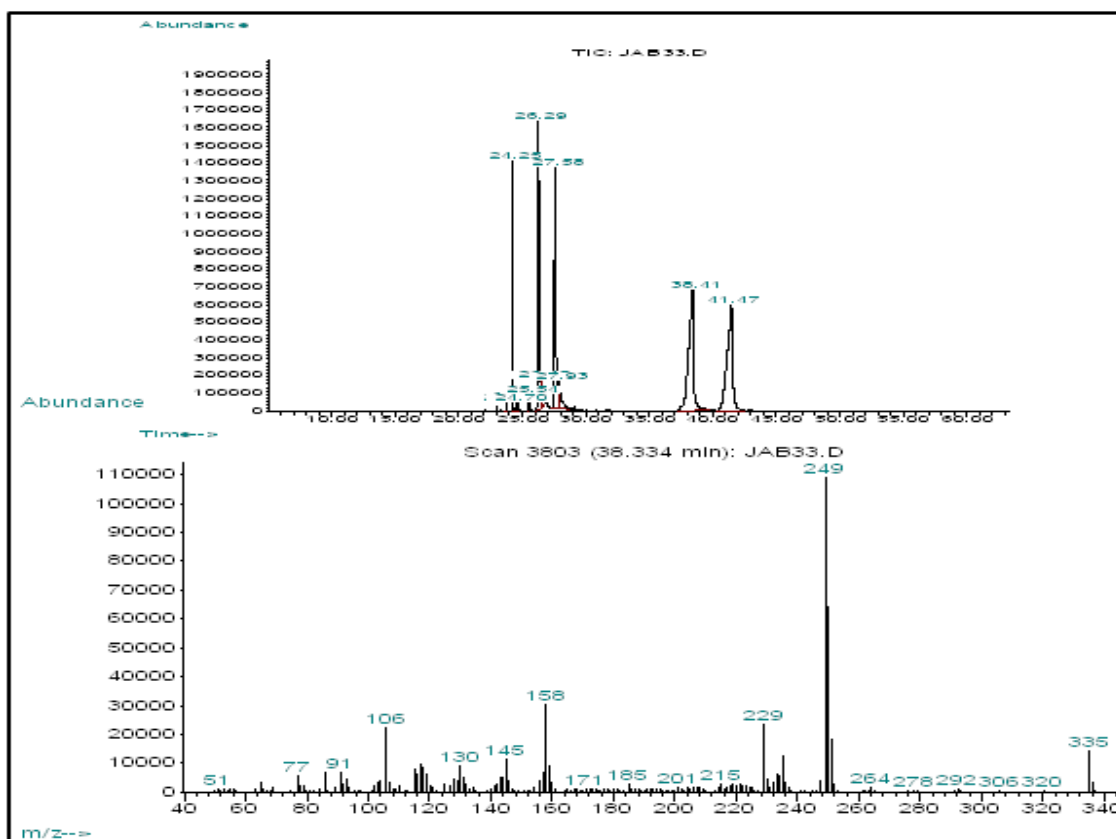
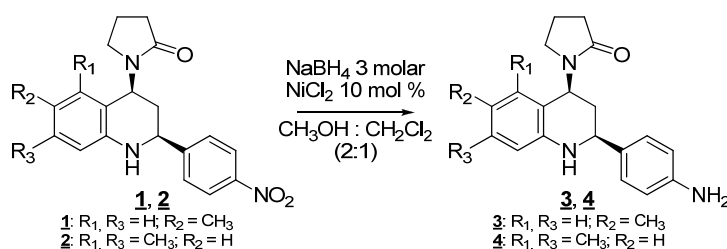


Figura 28. Espectro MS-CG del producto obtenido a partir de la reducción del compuesto (2) con formiato de amonio en metanol.

7.1.2.3. Uso de borohidruro de sodio (NaBH₄) y cloruro de níquel (NiCl₂) en la Reducción Catalítica de 2-(4-nitrofenil) tetrahydroquinolinas

La reducción de nitro compuestos con borohidruro de sodio y níquel Raney en metanol es ampliamente conocida [78]. Sin embargo, se propuso la modificación de esta metodología usando cloruro de níquel II (NiCl₂, 10 mol %) y borohidruro de sodio (NaBH₄, 3 mol), como método para la reducción de las nitrofenil tetrahydroquinolinas (**1,2**) (Esquema 20).



Esquema 20. Síntesis de aminofenil tetrahydroquinolinas (**15**, **16**) con el sistema NaBH₄/NiCl₂.

Los compuestos sintetizados fueron obtenidos como sólidos de color amarillo con muy buenos rendimientos (Tabla 18).

Tabla 18. Estado físico de las aminofenil tetrahydroquinolinas obtenidas con el sistema NaBH₄/NiCl₂.

Compuesto	Estado físico	Punto de fusión (°C)	% Rendimiento
3	Sólido amarillo	233-234	95
4	Sólido amarillo	255-258	97

El espectro IR (Figura 29) del compuesto (**3**) permite notar la desaparición de las bandas correspondientes a las tensiones asimétricas y simétricas del grupo nitro del precursor (Figura 10) con presencia de las tensiones de los grupos amino y carbonilo, evidenciando la selectividad reductora de esta metodología hacia los nitro compuestos.

Los estudios de RMN realizados permitieron elucidar la estructura, encontrando gran similitud entre los espectros ¹H-RMN del producto (Figura 30) y del precursor (Figura 10). Nótese que para el caso del producto (**3**) los protones del sistema aril [2'-H(6'-H) y 3'-H(5'-H)] se ven afectados por los efectos electrónicos de los sustituyentes. En 8.18 y 7.70 ppm se encuentran las señales pertenecientes a los protones 2'-H (6'-H) y 3'-H (5'-H). Por otra parte, los protones 7-H, 5-H y 8-H se encuentran en 6.90, 6.69 y 6.55 ppm, respectivamente.

Los protones alifáticos 4-H, 2-H, N-H, 6-CH₃ y 3-H resuenan en 5.71, 4.62, 3.96, 2.23 y 2.12 - 1.01 ppm, respectivamente. Región en la cual también se encuentran los protones alifáticos del sistema pirrolidónico (5''-H, 3''-H y 4''-H) en 3.20, 2.59 - 2.43 y 2.12 - 1.01 ppm (Figura 30).

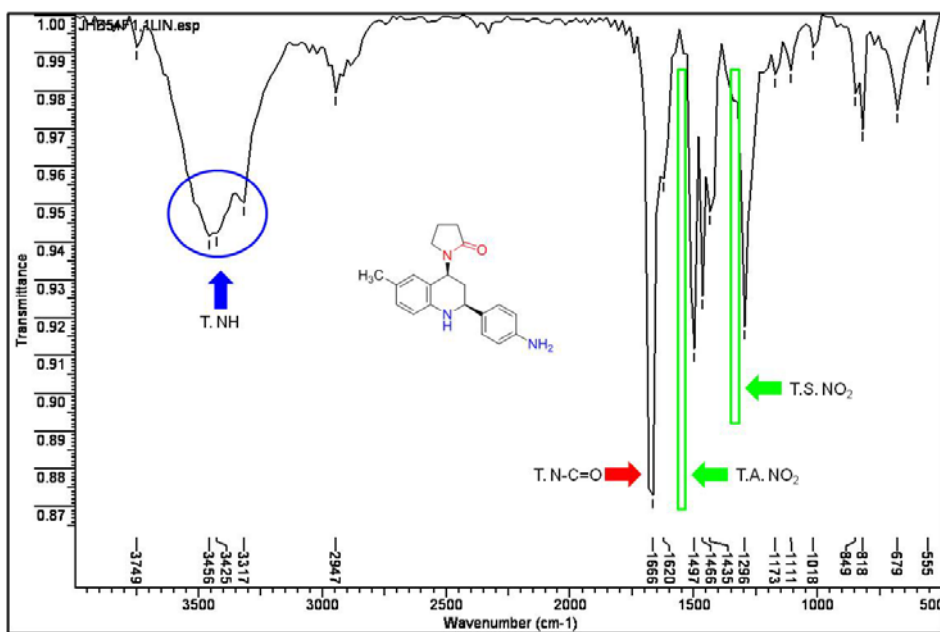


Figura 29. Espectro IR de la 2-(4-aminofenil)-6-metil-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3**) obtenidas con el sistema $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$.

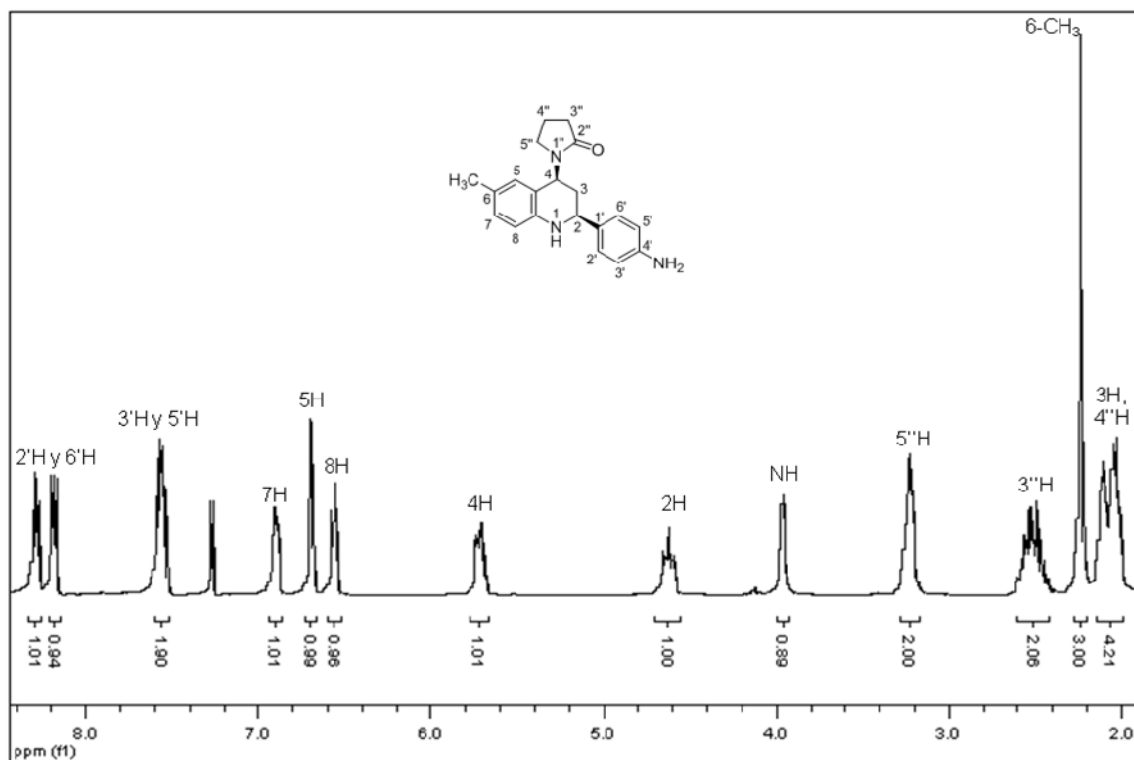
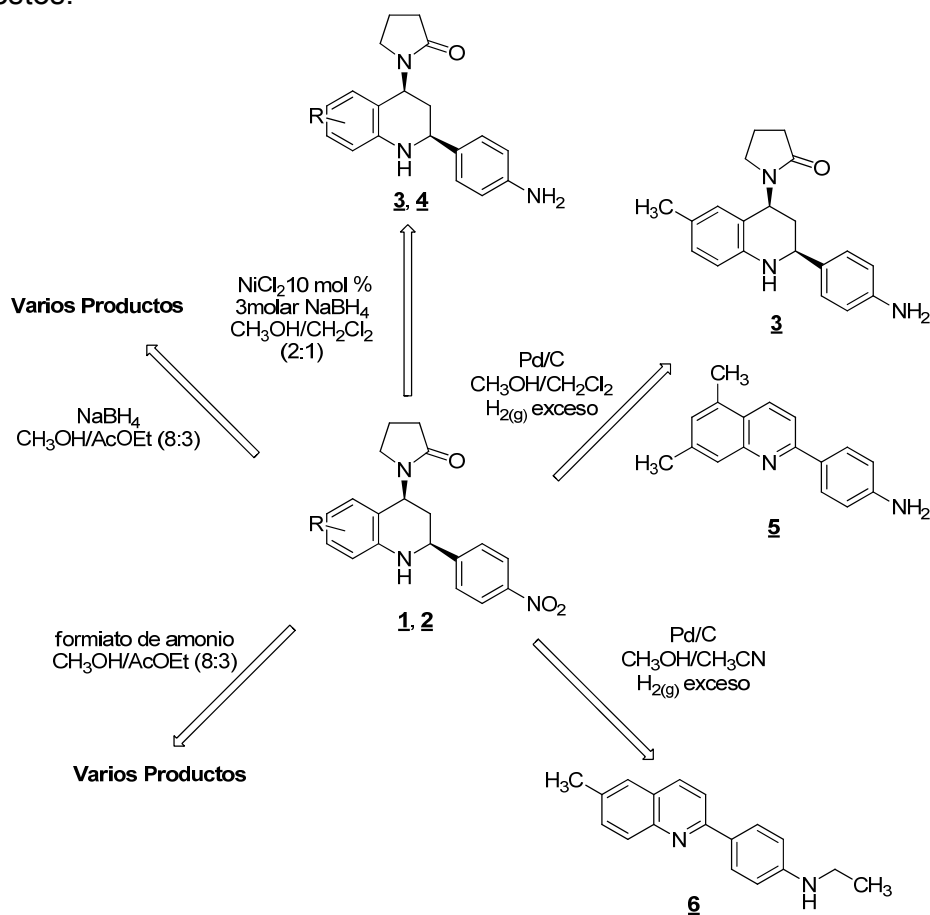


Figura 30. Espectro ^1H -RMN de la 2-(4-aminofenil)-6-metil-4-(2-oxopirrolidinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**3**) obtenidas con el sistema $\text{NaBH}_4/\text{NiCl}_2$.

Teniendo en cuenta los anteriores resultados, se puede concluir que ha desarrollado una nueva metodología para la reducción de derivados 2-(nitrofenil) tetrahydroquinolínicos, dirigida hacia el uso de reacciones ambientalmente amigables, al cambiar el catalizador de níquel Raney por uno más amigable con el medio ambiente y de fácil acceso comercial como lo es el cloruro de níquel (II). Metodología que arrojó excelentes resultados en cuanto a selectividad y altos rendimientos (Tabla 17).

Después de la evaluación de diferentes catalizadores y metodologías (Esquema 21) fue posible obtener las aminofenil tetrahydroquinolinas (**3** y **4**) con excelentes rendimientos mediante el uso del sistema NaBH₄/NiCl₂ en metanol, una metodología económica y no descrita previamente para la reducción de nitro compuestos.

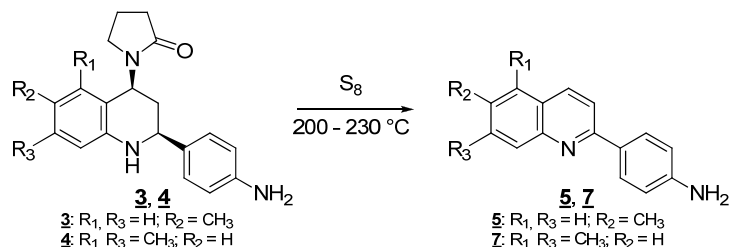


Esquema 21. Productos obtenidos a partir de las tetrahydroquinolinas (**1,2**) con diversos catalizadores.

7.1.3. Obtención de quinolinas amino sustituidas (**5**, **7**)

Siguiendo con el desarrollo de nuestra investigación, se llevó a cabo la síntesis de las nuevas quinolinas C-2 sustituidas (**5**, **7**) a partir de la oxidación del sistema

tetrahydroquinolínico correspondiente utilizando azufre con temperaturas entre 200-230 °C (Esquema 22, Tabla 18).



Esquema 22. Síntesis de quinolinas sustituidas vía oxidación.

Tabla 19. Estado físico de las quinolinas (**5**, **7**) obtenidas por oxidación con azufre.

Compuesto	Estado físico	Punto de fusión (°C)	% Rendimiento
5	Sólido amarillo	178-179	89
7	Sólido amarillo	115-116	73

Los compuestos fueron elucidados por medio de técnicas analíticas como IR, CG-MS y RMN.

El espectro IR del compuesto (**7**) permite observar la desaparición de la banda aguda del grupo pirrolidónico cerca de 1666 cm⁻¹ (Figura 31).

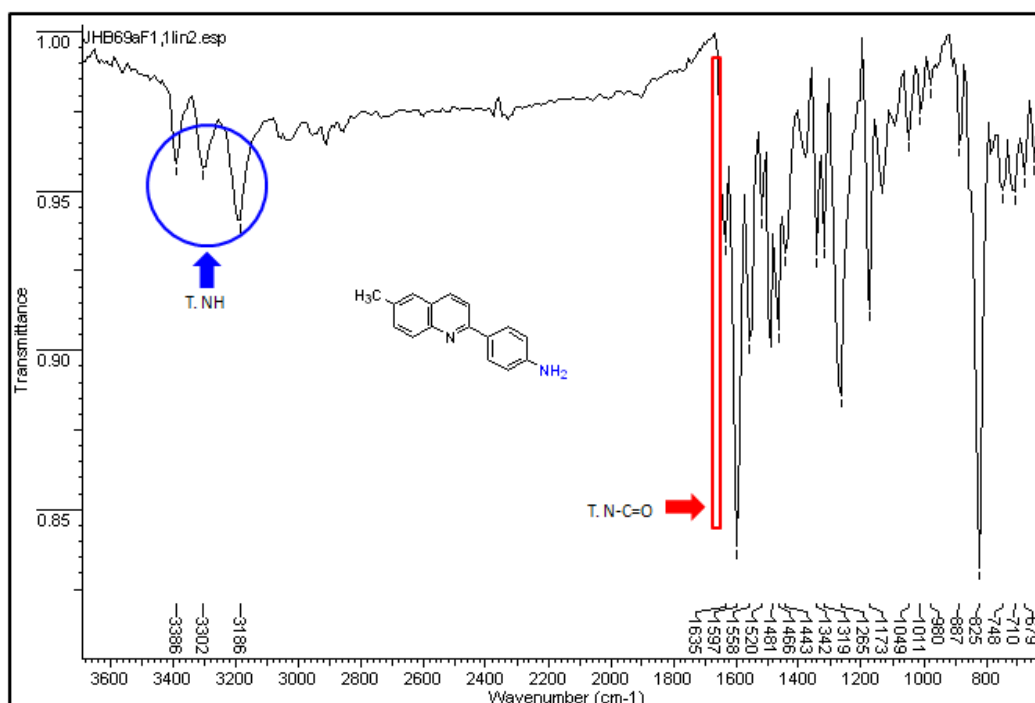


Figura 31. Espectro IR de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**7**).

El análisis de GC-MS permitió reconocer algunas características de la molécula, como por ejemplo su ión molecular (m/z 234), corresponde al peso de la fórmula condensada de la molécula (234 g/mol), éste presenta tres pérdidas de 1, 15 y 16 unidades atribuidas a la pérdida de hidrógeno, y los grupos metilo y amino (NH_2) en forma de radicales (Figura 29).

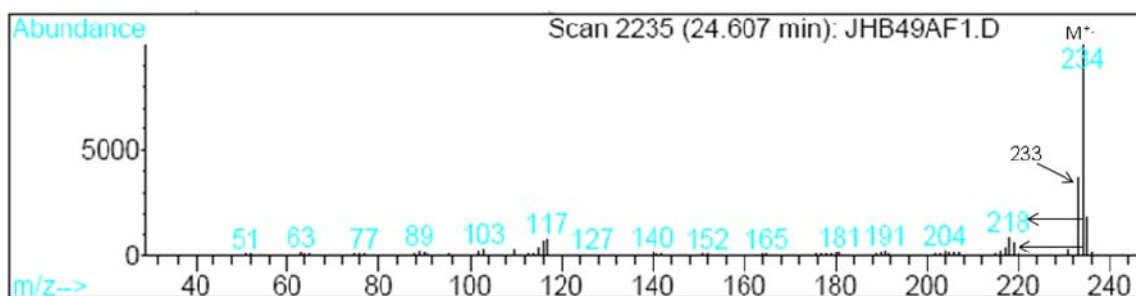


Figura 32. Fragmentograma de MS-CG de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**Z**).

Los análisis por resonancia magnética nuclear permitieron elucidar la estructura para cada compuesto. En el caso de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**Z**), los protones alifáticos pertenecientes al grupo metilo (6-CH_3) resuenan como un singlete en 2.53 ppm, mientras los protones amínicos se presentan como un singlete ancho en 3.86 ppm (Figura 33).

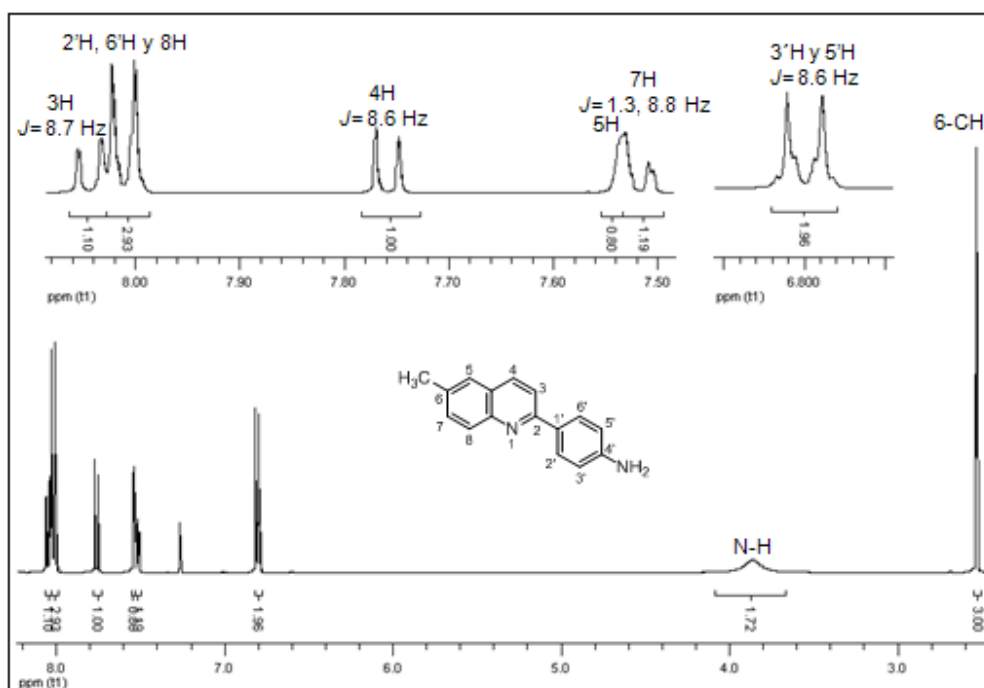
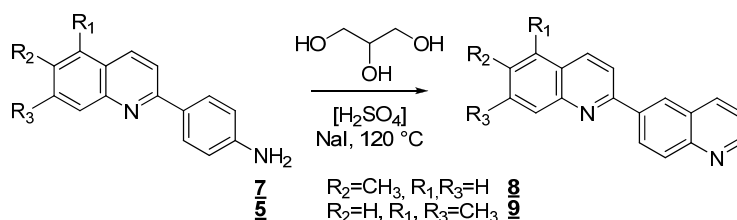


Figura 33. Espectro ^1H -RMN de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**Z**).

Por otra parte, en 8.04 ppm se encuentra la señal perteneciente a 3-H en forma de doblete ($J = 8.7$ Hz), mientras los protones 3'-H, 5'-H y 8-H se encuentran solapados en 7.9 - 8.1 ppm. En la zona 7.76 ppm, desdoblado como dobletes con constante de acoplamiento de 8.6 Hz se observa el protón 4-H, 5-H se observa en 7.53 ppm como un singulete, mientras el protón 7-H en 7.52 ppm como doblete de dobletes con constantes de acoplamiento de 8.8 y 1.3 Hz y los protones 2'-H y 6'-H como un doblete de triplete con constantes de acoplamiento 8.6 y 2.0 Hz.

7.1.4. Obtención de 2,6'-biquinolinas sustituidas (**8** y **9**)

Como último paso determinante para cumplir con el objetivo general del presente trabajo, se llevó a cabo la síntesis de las 2,6'-biquinolinas sustituidas mediante la síntesis de Skraup (Esquema 23), metodología que condujo a los productos (**8** y **9**) con rendimientos moderados (Tabla 20).



Esquema 23. Síntesis de 2,6'-biquinolinas sustituidas mediante la síntesis de Skraup

Tabla 20. Estado físico de las 2,6'-biquinolinas sustituidas (**8,9**).

Compuesto	Estado físico	Punto de fusión (°C)	% Rendimiento
8	Sólido amarillo	152-153	33
9	Sólido blancos	77-79	40

Su estructura fue caracterizada mediante las técnicas analíticas IR, MS-CG y RMN.

Se presenta a continuación el espectro infrarrojo de la 6-metil-2,6'-biquinolinas (**8**), donde se observa la desaparición del grupo amino secundario de su precursor (**7**) a costas de la formación de un nuevo fragmento quinolínic (Figura 34).

Por otra parte, su espectro de masas es característico de un compuesto aromático de masa molecular 270 g/mol, cuya primera y segunda energía de ionización da a conocer los iones moleculares m/z 270 y 135, respectivamente. Se aprecia también la pérdida de 1 y 15 unidades por parte del ión molecular m/z 270, las cuales son atribuidas por una parte a la pérdida de un hidrógeno en forma de radical que conlleva a la generación del ión fragmento m/z 269. Por último, a la pérdida de un fragmento metil radical el cual genera el ión fragmento m/z 255 (Figura 35).

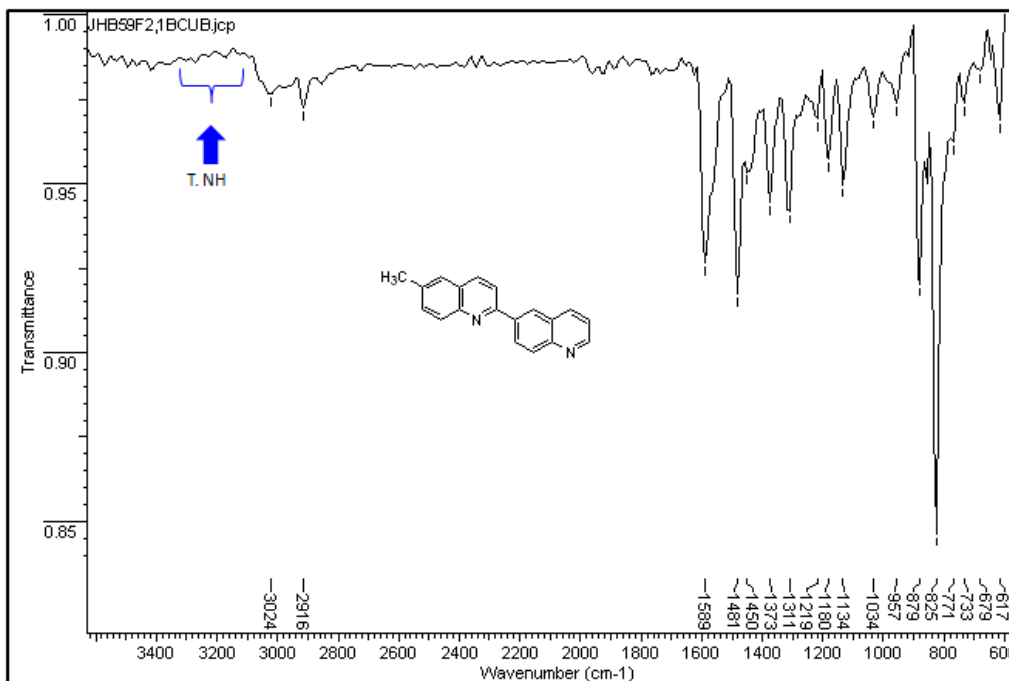


Figura 34. Espectro IR de la 6-metil-2,6'-biquinolína (**8**).

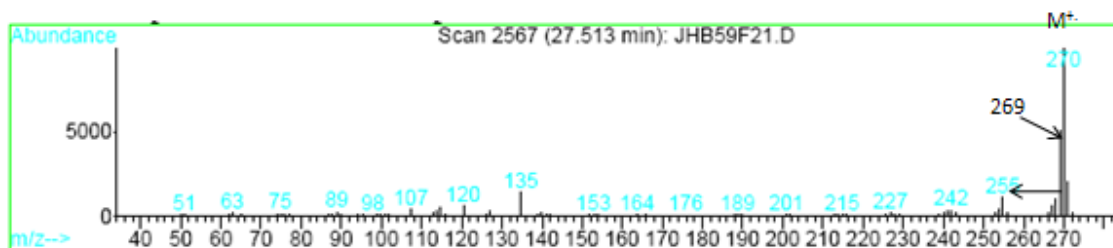


Figura 35. Fragmentograma de la 6-metil-2,6'-biquinolína (**8**).

En la figura 36 se presenta el espectro de ^1H RMN para la 6-metil-2,6'-biquinolinas (**8**), donde se observan señales netamente aromáticas con excepción de un singulete en 2,55 ppm, característico del grupo metilo en C-6. Por otra parte, en 7.60 y 8.10 ppm se presentan las señales correspondientes a 5-H y 8-H, mientras 7-H se presenta como un multiplete entre 7.60-7.57 ppm, los protones 3-H y 4-H se observan como dobletes con constante de acoplamiento 8,6 Hz en 8.17 y 7.96 ppm, respectivamente.

El sistema quinolínico en C-2 se encuentra descrito por las señales en 8.58, 8.24 ppm, pertenecientes a 5'-H y 8'-H, mientras 7'-H se presenta como un multiplete entre 8.58-8.55 ppm. Por otra parte, 4'-H se encuentra en 8.28 ppm como un doblete ($J = 8.2$ Hz), mientras 3'-H desdobla como una doblete de dobletes ($J = 8.2, 4.2$ Hz) y con un desplazamiento de 7.44 ppm, por último en 8.95 ppm se observa el protón 2'-H desdoblando como doblete de dobletes ($J = 2.2, 1.6$ Hz).

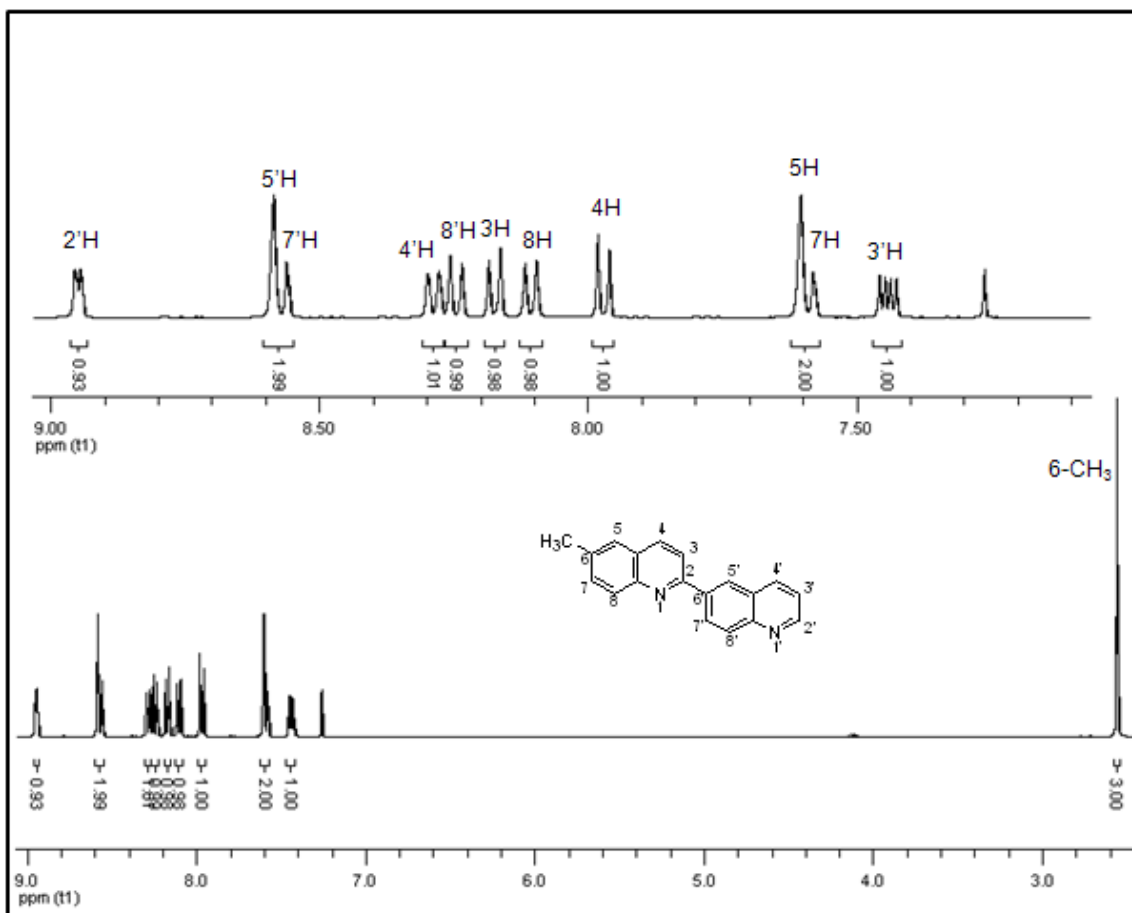


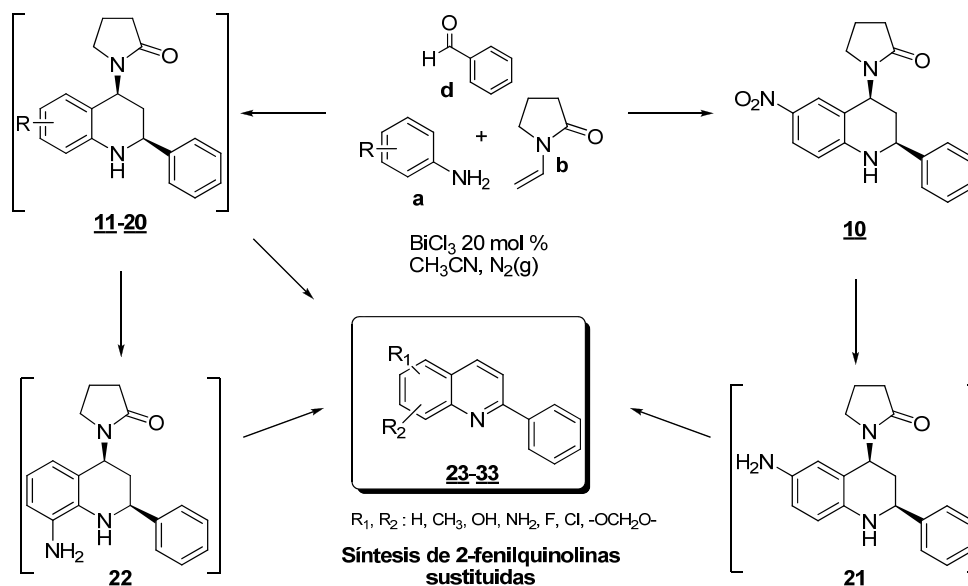
Figura 36. Espectro ¹H-RMN de la 6-metil-2,6'-biquinolinas (**8**)

Es así como se da por cumplida la síntesis de las 2,6'-biquinolinias sustituidas a partir de sustratos de fácil acceso comercial mediante la reacción imino Diels-Alder.

7.2. SÍNTESIS DE 2-FENIL QUINOLINAS SUSTITUIDAS

La síntesis de las 2-fenilquinolinias sustituidas se realizó a partir de las diferentes tetrahydroquinolinias (**10-20**) y (**23-33**) por oxidación del fragmento tetrahydroquinolínico, usando azufre elemental con calentamiento a 200 – 230 °C (Esquema 24).

Las 2-fenilquinolinias sustituidas fueron obtenidas como sólidos de diferentes colores, con rendimientos que varían del 25 – 70% (Tabla 21).



Esquema 24. Esquema general para la síntesis de 2-fenil quinolinas (**23-33**).

Tabla 21. Propiedades físicas de las 2-fenilquinolinas sintetizadas (**23-33**).

Quinolinas	Estado físico	Punto de fusión (°C)	% Rendimiento
23	Sólido blanco	67-69	54
24	Sólido amarillo	70-72	62
25	Sólido blanco	63-66	51
26	Sólido blanco	112-115	56
27	Sólido marrón	175-178	56
28	Sólido beige	128-131	58
29	Sólido beige	134-137	50
30	Sólido blanco	71-74	70
31	Sólido beige	109-111	54
32	Sólido beige	126 - 128	49
33	Sólido verde	109-110	25

A continuación se presenta el espectro infrarrojo de la 6-amino-2-fenilquinolina (**32**) (Figura 37), en el cual se observan las bandas características de las vibraciones del grupo amino en 3456 y 3325 cm^{-1} .

La figura 38 presenta el espectro de masas para la 6-amino-2-fenilquinolina (**32**), que genera un ión molecular con relación m/z 220, con pérdida de 16 unidades generando el fragmento 204, que se produce por la escisión del grupo NH_2 .

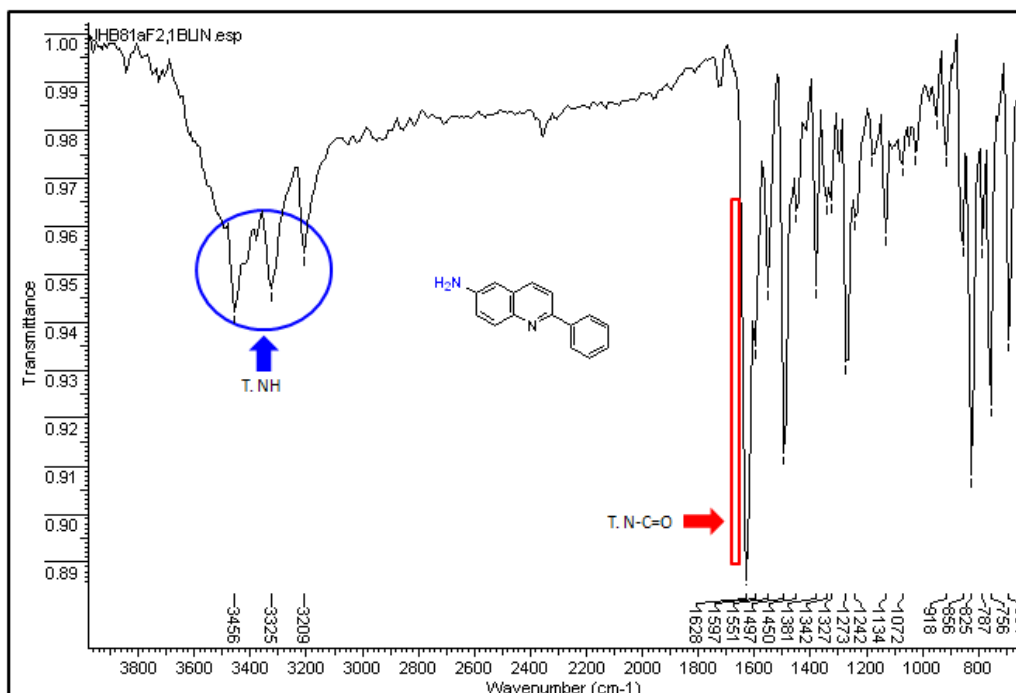


Figura 37. Espectro Infrarrojo de la 6-aminoquinolina (**32**).

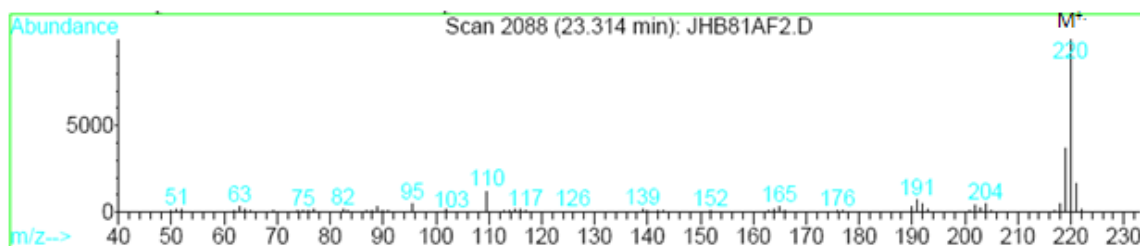


Figura 38. Espectro de masas de la 6-amino-2-fenilquinolina (**32**).

El espectro de resonancia magnética nuclear de la 6-amino-2-fenilquinolina (**32**) permitió identificar las señales correspondientes para cada protón (Figura 39). Los protones NH₂ se observan como un singulete ancho en 3.96 ppm; mientras en 8.1 ppm se presentan las señales de los protones 3'-H y 5'-H.

También se encuentran dos dobletes solapados en 7.99 ppm característicos de los protones 8-H y 3-H, el protón 4-H se presenta en 7.76 ppm en forma de doblete. En la zona 7.50 ppm se ve un triplete con constante de acoplamiento de 7.2 Hz perteneciente a los protones 2'-H y 6'-H.

Las señales para los protones 4-H y 5-H comparten la misma zona 6.90 ppm; en la zona 7.10 ppm se observa la señal correspondiente al protón 7-H.

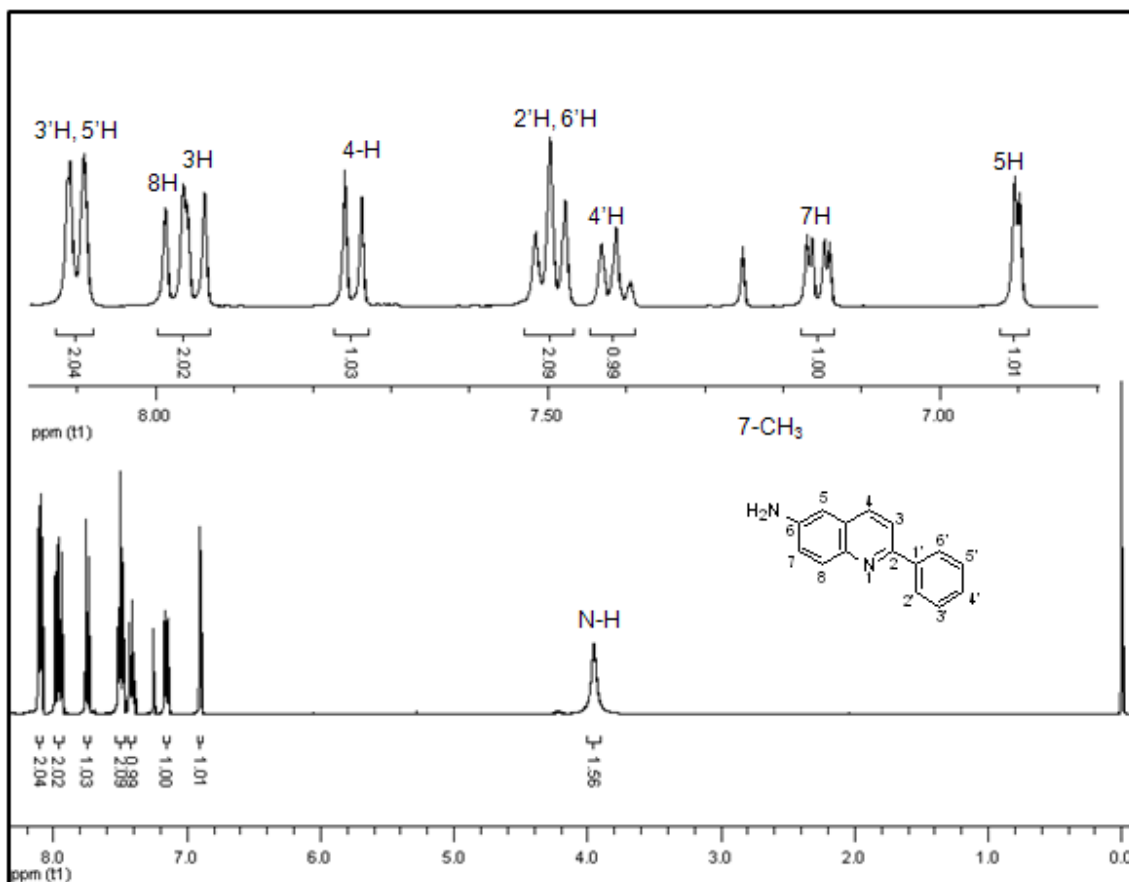


Figura 39. Espectro RMN de la 6-aminoquinolina (**32**).

En la tabla 21 se presentan los desplazamientos y constantes de acoplamiento para la serie de quinolinas sintetizadas.

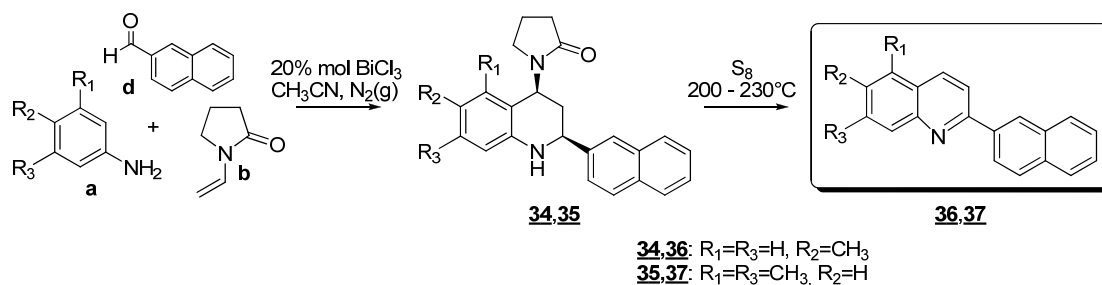
7.3. SÍNTESIS DE 2-NAFTIL QUINOLINAS SUSTITUIDAS

La síntesis de las 2-(β-naftil)quinolinas sustituidasn(**36,37**) se realizó a partir de las tetrahydroquinolinas (**34,35**), usando azufre elemental con calentamiento a 200 – 230 °C (Esquema 25).

En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de las tetrahydroquinolinas (**34,35**) mediante la reacción imino Diels-Alder multicomponente con excelentes rendimientos (Tabla 22).

Tabla 22. Desplazamiento químico de las quinolinas (**23-32**).

No	3-H	4-H	5-H	6-H	7-H	8-H	6-NH	5-CH ₃	6-CH ₃	7-CH ₃	CH ₃ CH ₂	CH ₃ CH ₂	OH	-OCH ₃ O-	2'-H y 6'-H	3'-H y 5'-H	4'-H
23	δ	8.22	7.88	7.83	7.73	7.55-7.52	8.19-8.16								8.19-8.16	7.55-7.52	7.45-7.47
	m	d	d	d	ddd	m	m	-	-	-	-	-	-	-	m	m	t
	j	8.6	8.6	8.1	7.2, 7.2, 0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	δ	8.11	7.83	7.57		7.55-7.51	8.08		2.55						8.16	7.55-7.51	7.46
	m	d	d	s	-	m	d	-	s	-	-	-	-	-	dt	m	tt
	j	8.8	8.6	-		-	8.37	-	-	-	-	-	-	-	7.1, 1.5	-	7.3, 1.3
25	δ	8.15-8.13	7.84	7.61-7.59		7.61-7.59	8.11				1.36	2.85			8.17-8.13	7.53	7.46
	m	m	d	m	-	m	d	-	-	-	t	q	-	-	m	t	t
	j	-	8.7	-		-	9.28	-	-	-	7.58	7.59	-	-	-	7.1	7.3
26	δ	7.83	7.75	7.46			8.01-8.10						6.90		8.01-8.10	7.53-7.54	7.45-7.48
	m	d	d	s	-	-	m	-	-	-	-	-	s	-	m	m	m
	j	8.9	8.9	-			-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	δ	8.37		8.78		8.47	8.26								8.22-8.20	7.56-7.54	7.48-7.50
	m	d	-	-	-	dd	d	-	-	-	-	-	-	-	m	m	m
	j	8.7		2.4		9.22, 2.45	9.24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	δ	8.15-8.13	7.86	7.50-7.46		7.50-7.46	8.19-8.15								8.19-8.15	7.56-7.52	7.43
	m	m	d	m	-	m	m	-	-	-	-	-	-	-	m	m	dd
	j	-	8.7	-		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.8, 2.8
29	δ	8.16-8.14	7.89	7.80		7.65	8.16-8.14								8.11	7.53	7.47
	m	m	d	d	-	dd	m	-	-	-	-	-	-	-	d	t	t
	j	-	8.5	2.30		9.0, 2.3	-	-	-	-	-	-	-	-	7.8	7.5	7.2
30	δ	8.32	7.81		7.19		7.83	2.53		2.66					8.17	7.53	7.46
	m	d	d	-	s	-	s	-	s	-	-	-	-	-	dd	t	t
	j	8.8	8.8	-	-		-	-	-	-	-	-	-	-	7.2	7.0	7.1
31	δ	7.98	7.69	7.03			7.46							6.08	8.11	7.51	7.06
	m	d	d	s	-	-	s	-	-	-	-	-	-	s	dd	dd	tt
	j	8.5	8.5	-			-	-	-	-	-	-	-	-	7.1, 1.5	7.1, 1.7	-
32	δ	7.95	7.76	6.90		7.16	7.98	3.96							7.50	8.11	7.42
	m	d	d	d	-	dd	d	s.br.	-	-	-	-	-	-	t	dd	t
	j	8.8	8.6	2.5		8.9, 2.5	9.1	-	-	-	-	-	-	-	7.2	8.5, 7.2	7.3



Esquema 25. Esquema general para la síntesis de 2-naftil quinolinas (**36,37**).

Tabla 23. Propiedades físicas de las 2-naftil tetrahydroquinolinas (**34,35**).

Tetrahydroquinolina	Estado físico	Punto de fusión (°C)	% Rendimiento
34	Sólido blanco	214-215	72
35	Sólido blanco	182-183	90

El análisis mediante las técnicas analíticas IR, GC-MS y ^1H -RMN permitieron caracterizar y elucidar sus estructuras. A modo de ejemplo se presenta el espectro ^1H -RMN de la quinolina (**34**) (Figura 40).

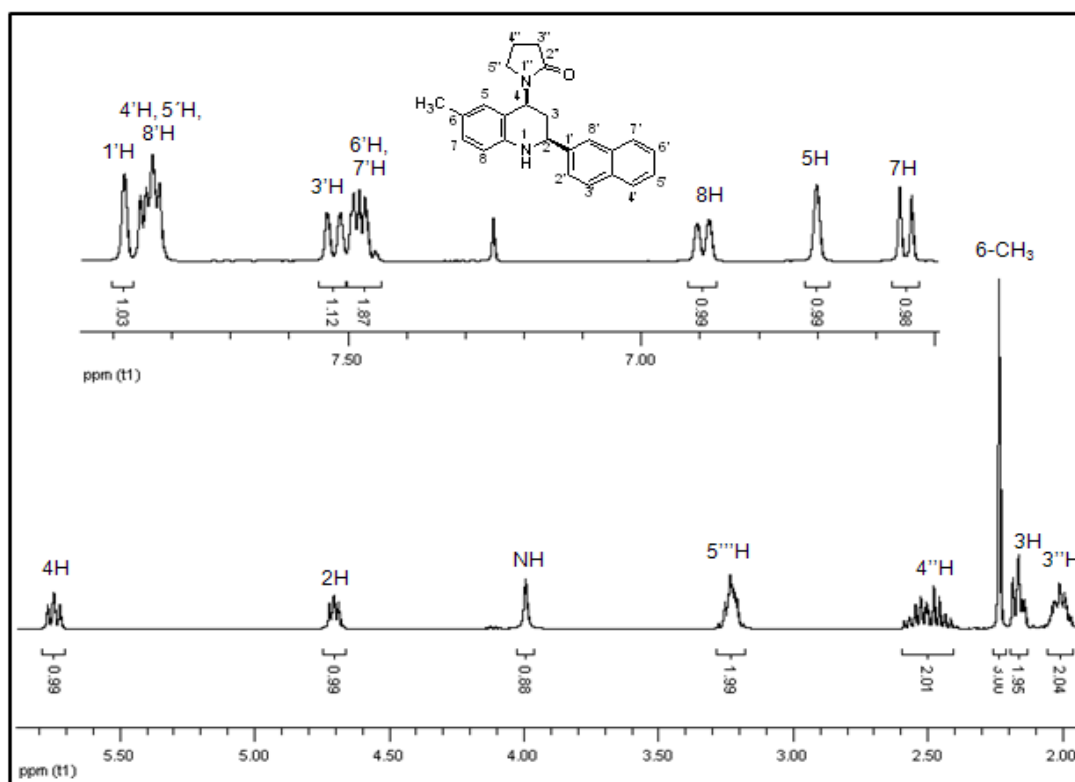


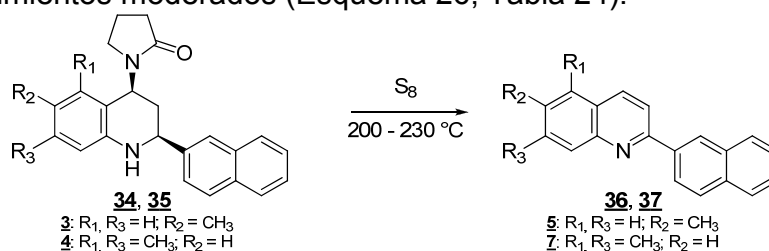
Figura 40. Espectro ^1H -RMN de la naftil tetrahydroquinolina (**34**).

La figura 40 (parte superior) permite identificar las señales de los protones aromáticos entre 7.9 – 6.6 ppm, observándose los protones naftalénicos (1'-H, 3'-

H, 8'-H) a menor campo que los protones quinolínicos (5-H, 7-H, 8-H), un singlete para el protón 1'-H en 7.88 ppm, un multiplete entre 7.85 - 7.82 ppm correspondiente a los protones (4'-H, 5'-H, 8'-H), un doble doblete, perteneciente al protón 3'-H (con *J* de 8.5 y 1.3 Hz), seguido de un multiplete entre 7.49 – 7.45 ppm debido a los protones 6'-H y 7'-H; más a campo alto (6.89 ppm) un doblete con constante de acoplamiento de 7.9 Hz correspondiente al protón 8-H, un singlete en 6.70 ppm del protón 5-H y en 6.55 ppm un doblete del protón 7-H con constante de acoplamiento de 8.0 Hz.

En la parte inferior de la figura 40 se observa la parte alifática constituida por los protones pirrolidónicos y tetrahydroquinolínicos. En 5.74 ppm se ve un señal en forma de triplete perteneciente al protón 4-H cuya *J* es 8.9 Hz, un triplete en 4.71 ppm con constante de acoplamiento de 6.9 Hz, la señal del protón amínico en 3.99 en forma de singlete ancho, seguidamente se observan cuatro multipletes para los protones 5''-H, 4''-H, 3''-H y 3-H y un singlete en 2.24 ppm del grupo metilo.

Una vez identificados los compuestos (**34** y **35**), se llevó a cabo la oxidación del fragmento tetrahydroquinolínicos obteniendo las quinolinas correspondientes (**36** y **37**) con rendimientos moderados (Esquema 26, Tabla 24).



Esquema 26. Oxidación de 2-(β-naftil)quinolinas sustituidas.

Tabla 24. Propiedades físicas de las quinolinas sintetizadas (**36,37**).

Quinolinas	Estado físico	Punto de fusión (°C)	% Rendimiento
36	Sólido blanco	160-161	87
37	Sólido blanco	86-87	73

El análisis por GC-MS permitió identificar para cada compuesto un ión molecular de 269 y 283 respectivamente que coinciden con los pesos moleculares de las 2-(β-naftil)quinolinas (**36** y **37**) en estudio. Moléculas que fueron elucidadas mediante análisis por RMN.

Al análisis por RMN para las naftilquinolinas sintetizadas fue realizado de la misma manera que se hizo para las todas las moléculas sintetizadas en este trabajo. A modo de ejemplo se ilustra el espectro de ¹H-RMN de la 6-metil-2-(2-naftil)quinolina (**36**) (Figura 41).

Una vez elucidadas las 2-(β-naftil)quinolinas damos por culminado nuestro objetivo general.

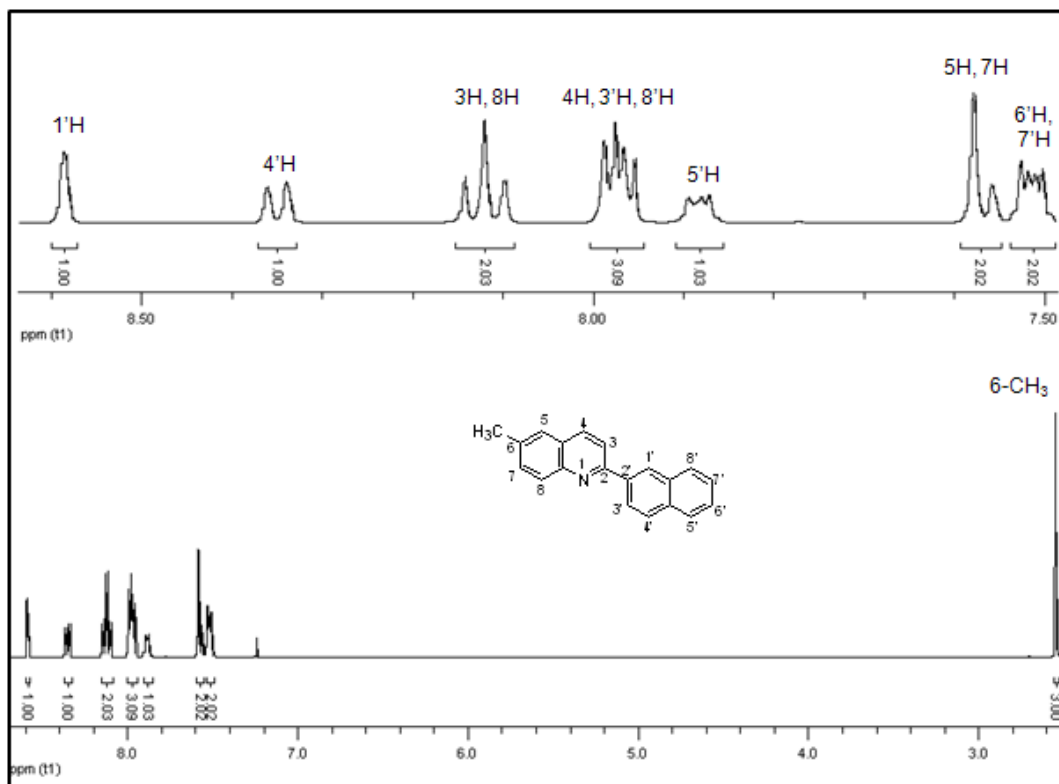


Figura 41. Espectro RMN de la naftil quinolina (**36**).

7.4. BIOENSAYOS EVALUADOS

Con el ánimo y la alegría de poder realizar ensayos biológicos en nuestro laboratorio, fue posible realizar los bioensayos de capacidad antioxidante de las moléculas (**1-6**), como también, la capacidad de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa por las moléculas (**1-6**, **36**). Bioensayos que han sido implementados y fueron realizados por Leonor Yamile Vargas Qca, MSc, y Amner Muños Qco, MSc. Por otra parte, se enviaron muestras a la Universidad Nacional de Rosario (Argentina) para la determinación de la actividad antifúngica (Dra. Susana Zacchino) de las quinolinas (**7**, **23-31**) sobre un panel de diferentes hongos patógenos.

7.4.1. Capacidad antioxidante

Gracias a los avances logrados en el trabajo sintético, fue posible la determinación de la capacidad antioxidante de varios compuestos por el método de ensayo de capacidad antioxidante equivalente al Trolox (TEAC) y establecer una comparación con los compuestos de referencia, vitamina E, BHA y BHT.

Los valores de TEAC para los compuestos (**1-6**) se relacionan en la Tabla 25.

Tabla 25. Resultados de la capacidad antioxidante de las moléculas (**1-6**).

Compuesto	Estructura	TEAC ^a
1		1.72 ± 0.05
2		1.64 ± 0.04
3		1.08 ± 0.05
4		1.41 ± 0.01
5		0.08 ± 0.009
6		0.77 ± 0.01
Vitamina E		0.89 ± 0.01
BHA		1.02 ± 0.04
BHT		1.29 ± 0.04

^a TEAC: mmoles de trolox/mmoles de compuesto.

Los resultados obtenidos mediante el método empleado, demuestran que las moléculas (**1-6**) poseen capacidad antioxidante con valores de TEAC entre 0.08-1.71, alcanzando en el caso de las tetrahydroquinolinas (**1-4**) resultados superiores a la vitamina E.

La capacidad antioxidante de la 2-(4-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina 6-metil sustituida (**3**) (TEAC 1.08) es superada por su análogo 6,8-dimetil sustituido (**4**) (TEAC 1.41); actividad que es aun más significativa por sus análogos nitrados (**1** y **2**) con valores de TEAC de 1.72 y 1.64 respectivamente. Las quinolinas (**5** y **6**) son los compuestos con la menor capacidad antioxidante, con valores de TEAC de 0.08 y 0.77 respectivamente.

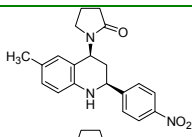
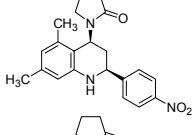
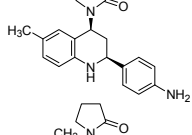
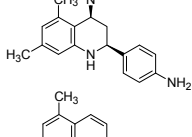
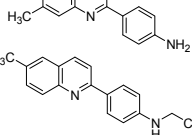
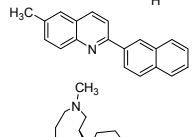
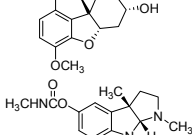
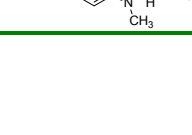

7.4.2. Inhibición de la enzima Acetilcolinesterasa (AChE)

Los compuestos con capacidad de inhibir la enzima acetilcolinesterasa (AChE) son de gran importancia, ya que esta enzima es relacionada con la enfermedad de Alzheimer, una demencia neurodegenerativa.

La determinación de los IC₅₀ muestran que todas las moléculas evaluadas (**1-6**, **36**), son capaces de inhibir la AChE en el orden de 10⁻⁵ M (Tabla 26).

De las moléculas evaluadas las aminofenil-quinolinas (**5** y **6**) presentaron la mayor inhibición encontrada (IC₅₀ 10.3 ± 0.6 y 23.6 ± 1.9 µg/mL); por otra parte, la 2-(4-aminofenil)-6-metil-tetrahidroquinolina (**3**) arrojó mejores resultados que sus análogos (**1**, **2**, y **4**), con una IC₅₀ de 16.9 ± 0.8 µg/mL.

Tabla 26. Valores de inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en moles y µg/mL.

Compuesto	Estructura	Actividad inhibitoria (IC ₅₀)	
		IC ₅₀ (µg/mL)	IC ₅₀ (M)
1		27.8 ± 0.7	7.91E-05 ± 2E-06
2		28.3 ± 1.6	77.5E-05 ± 4E-06
3		16.9 ± 0.8	52.6E-05 ± 3E-06
4		24.5 ± 0.5	73.1E-05 ± 2E-06
5		10.3 ± 0.6	4.16E-05 ± 2E-06
6		23.6 ± 1.9	9.00E-05 ± 7E-06
36		40.4 ± 3.8	1.50E-04 ± 1E-05
Galantamina		0.305 ± 0.01	1.06E-06 ± 4E-08
Fisostigmina		0.006 ± 0.0001	2.02E-08 ± 4E-10

7.4.3. Actividad antifúngica

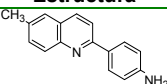
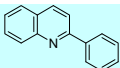
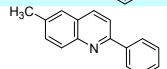
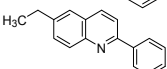
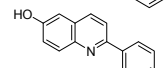
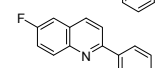
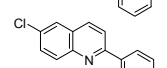
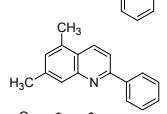
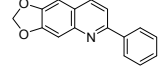
Los ensayos realizados sobre un panel de hongos patógenos permitieron conocer la actividad antifúngica de los compuestos (**7**, **23-31**) (Tabla 27).

Se encontró que la 2-fenilquinolina (**23**) es activa frente a las levaduras *Saccharomyces cerevisiae*, y *Cryptococcus neoformans*, y también frente a los dermatofitos *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum* y *Trichophyton mentagrophytes* con valores de concentración inhibitoria mínima (CIM) de 125, 31.2, 16, 25, y 25 µg/mL respectivamente.

El *Microsporium gypseum* y el *Trichophyton rubrum*, son sensibles frente a la 6-hidroxi-2-fenilquinolina (**26**), con valores de MIC de 125 µg/mL.

Por último, la 2-fenilquinolina (**31**) sustituida con el grupo metilendioxi, mostró actividad contra el *Cryptococcus neoformans*, con una MIC de 125 µg/mL.

Tabla 27. Valores de CIM en µg/mL para los compuestos (**7**, **23-31**).

Molécula	Estructura	Ca ¹	Ct ²	Sc ³	Cn ⁴	Afu ⁵	Aff ⁶	An ⁷	Mg ⁸	Tr ⁹	Tm ¹⁰
7		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
23		250	>250	125	31.2	>250	>250	>250	16	25	25
24		>250	>250	>250	250	>250	>250	>250	250	250	250
25		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250
26		250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125	125	250
28		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250
29		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
30		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
31		>250	>250	>250	125	>250	>250	>250	250	250	250
Amp.	-	1	0.5	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	-	-	-
Ket.	-	0.5	0.125	0.5	0.25	0.125	0.5	0.25	0.05	0.025	0.025
Terb.	-	-	-	-	-	-	-	-	0.04	0.01	0.04

¹ *Candida albicans* ATCC 10231

³ *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 9763

⁵ *Aspergillus fumigatus* ATCC 26934

⁷ *Aspergillus niger* ATCC 9029

⁹ *Trichophyton rubrum* C 113 2000

² *Candida tropicalis* C 131 2000

⁴ *Cryptococcus neoformans* ATCC 32264

⁶ *Aspergillus flavus* ATCC 9170

⁸ *Microsporium gypseum* C 115 2000

¹⁰ *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972

8. CONCLUSIONES

Por primera vez, se diseñó y se realizó una nueva ruta de síntesis para la obtención de las 2,6'-biquinolinas metil sustituidas, basada en una táctica lineal de síntesis que incluye: reacción imino Diels-Alder multicomponente, la reducción catalítica, aromatización y reacción de Skraup.

Se generaron nuevas y diversas 4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahydroquinolinas C-2 sustituidas (4-nitrofenil, 2-fenil y 2-naftil) y sus respectivas quinolinas que son valiosos sustratos para la construcción de nuevos poliheterociclos nitrogenados, e interesantes modelos en los estudios biológicos. La generación rápida de estos compuestos con buenos rendimientos fue posible gracias a la reacción imino Diels-Alder multicomponente, que pone en evidencia, otra vez, la versatilidad y flexibilidad sintética de esta herramienta.

Mediante técnicas analíticas como RMN y DRX se comprobó que las tetrahydroquinolinas 2,4-disustituidas adoptan una conformación de *semisilla* con una disposición espacial tipo *cis* de los sustituyentes, lo que confirma el principio *endo* de la reacción Diels-Alder.

Al estudiar varias condiciones de reducción del grupo nitro de las 2-(4-nitrofenil)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-tetrahydroquinolinas, se encontró que la reducción con borohidruro de sodio y cloruro de níquel es selectiva hacia los grupos nitro.

Los resultados de los diversos bioensayos indicaron que los nuevos derivados (tetrahydro)quinolínicos, son compuestos de gran capacidad antioxidante, con actividades superiores, en algunos casos, a los usados comercialmente; ellos son capaces de inhibir la enzima acetilcolinesterasa en el orden de 10^{-5} M y son capaces de inhibir el crecimiento de algunas cepas de hongos patógenos.

Partes de esta investigación fueron dadas a conocer a la comunidad científica en eventos nacionales e internacionales: 1) XXVIII Congreso Latinoamericano de Química, 27-31 de julio de 2008, San Juan-Puerto Rico; 2) Congreso Iberoamericano de Química, 13-17 de octubre de 2008, Cuzco-Perú y 3) XV Congreso Colombiano de Química, 29-31 de octubre de 2008, Bogota-Colombia lo que demuestra la importancia y la actualidad de esta investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. KOUZNETSOV, V.; BELLO, J. and AMADO, D. "A Simple Entry to Novel Spiro Dihydroquinoline-Oxindoles Using Povarov Reaction Between 3-N-Aryliminoisatins and Isoeugenol" En: *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5855–5857.
2. MAITI, G. and KUNDU, P. "Imino Diels–Alder reactions: an Efficient One-pot Synthesis of Pyrano and Furanoquinoline Derivatives Catalyzed by SbCl_3 " En: *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 5733–5736.
3. KOUZNETSOV, V. and PALMA, A. "Química Básica de los Heterociclos y su Importancia Práctica". En: *Ediciones UIS*, 1ª Ed., Bucaramanga, 1997, p.196.
4. JAIN, M.; VANGAPANDU, S.; SACHDEVA, S.; SINGH, S.; SINGH, P.; JENA, G.; TIKOO, K.; RAMARAO, P.; KAUL, C. and JAIN, R. "Discovery of a Bulky 2-*tert*-Butyl Group Containing Primaquine Analogue that Exhibits Potent Blood-Schizontocidal Antimalarial Activities and Complete Elimination of Methemoglobin Toxicity" En: *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 285-287.
5. KU, Y.; GRIEME, T.; RAJE, P.; SHARMA, P.; MORTON, H.; ROZEMA, M. and KING, S. "A Practical and Scaleable Synthesis of A-224817.0, a Novel Nonsteroidal Ligand for the Glucocorticoid Receptor" En: *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 3238-3240.
6. HAMANN, L.; HIGUCHI, R.; ZHI, L.; EDWARDS, J.; WANG, X.; MARSCHKE, K.; KONG, J.; FARMER, L. and JONES, T. "Synthesis and Biological Activity of a Novel Series of Nonsteroidal, Peripherally Selective Androgen Receptor Antagonists Derived from 1,2-Dihydropyridono[5,6-*g*]quinolines" En: *J. Med. Chem.*, **1998**, *41*, 623-639.
7. AL-KHALIL, S.; ALKOFABI, A.; EL-EISAWI, D. and AL-SHIBIB, A. "Transtorine, a New Quinoline Alkaloid from *Ephedra transitoria*" En: *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 262-263.
8. JANSEN, O.; AKHMEDJANOVA, V.; ANGENOT, L.; BALANSARD, G.; CHARIOT, A.; OLLIVIER, E.; TITSA, M. and FRÉDÉRICH, M. "Screening of 14 Alkaloids Isolated from *Haplophyllum* A. Juss. for their Cytotoxic Properties" En: *J. Ethnopharmacology*, **2006**, *105*, 241–245.
9. KOUZNETSOV, V. and MELÉNDEZ, C. "Alcaloides Quinolínicos: Importancia Biológica y Esfuerzos Sintéticos" En: *Universitas Scientiarum*, **2006**, *10*, 5-18.

10. VANGAPANDU, S., JAIN, M.; KAUR, K.; PATIL, P.; PATEL, S. and JAIN, R. "Recent Advances in Antimalarial Drug Development" En: *Medicinal Research Reviews*, **2007**, 27, 65-107.
11. FOURNET, A.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLOT, F.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P. and BRUNETON, J. "Les Chimanines, Nouvelles Quinoléines Substituées en 2, Isolées d'une Plante Bolivienne Antiparasitaire: *Galipea Longiflora*" En: *J. Nat. Prod.*, **1993**, 56, 1547-1552.
12. KOUZNETSOV, V.; VARGAS, L. and MELÉNDEZ, C. "Recent Progress in the Synthesis of Quinolines" En: *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 141-161.
13. TILLEY, L. and FOLEY, M. "Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and Prospects for New Agents" En: *Pharmacol. Ther.*, **1998**, 79, 55–87.
14. STORK, G.; NIU, D.; FUJIMOTO, A.; KORF, E.; BALKOVEC, J.; TATA, J. and DAKE, G. "The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine" En: *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 3239-3242.
15. FOURNET, A.; VAGNEUR, B.; RICHOMME, P. and BRUNETON, J. "Aryl-2 et Alkyl-2 Quinoléines Nouvelles Isolées d'une Rutacée Bolivienne: *Galipea Longiflora*" En: *Can. J. Chem.*, **1989**, 67, 2116-2118.
16. FOURNET, A.; BARRIOS, A.; MUNOZ, V.; HOCQUEMILLER, R.; ROBLOT, F.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P. and BRUNETON, J. "Antiprotozoal Activity of Quinoline Alkaloids Isolated from *Galipea longiflora*, a Bolivian Plant Used as a Treatment for Cutaneous Leishmaniasis" En: *Phytotherapy Research*, **1994**, 8, 174-178.
17. LÓPEZ, J.; BARILLAS, W.; GÓMES J.; MARTIN, G.; AL-REHAILY, A.; ZEMAITIS, M. and SCHIFF, P. "Granulosin, a New Chromone from *Galipea granulosa*" En: *J. Nat. Prod.*, **1997**, 60, 24-26.
18. RAHMAN, A.; SULTANA, N.; CHOUDHARY, M.; SHAH, P. and KHAN, M. "Isolation and Structural Studies on the Chemical Constituents of *Skimmia Laureola*" En: *J. Nat. Prod.*, **1998**, 61, 713-717.
19. BIERER, D.; DUBENKO, L.; ZHANG, P.; LU, Q.; IMBACH, P.; GAROFALO, A.; PHUAN, P.; FORT, D.; LITVAK, J.; GERBER, R.; SLOAN, B.; LUO, J.; COOPER, R. and REAVEN, G. "Antihyperglycemic Activities of Cryptolepine Analogues: an Ethnobotanical Lead structure isolated from *Cryptolepis Sanguinolenta*" En: *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 2754-2764.
20. HADDEN, C.; SHARAF, M.; GUIDO, J.; ROBINS, R.; TACKIE, A.; PHOEBE, C.; SCHIFF, P. and MARTIN, G. "11-Isopropylcryptolepine: a Novel Alkaloid

Isolated from *Cryptolepis Sanguinolenta* Characterized Using Submicro NMR Techniques” En: *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 238-240.

21. CIMANGA, K.; DE BRUYNE, T.; PIETERS, L.; CALÉIS, M. and VLIETINCK, A. “New Alkaloids from *Cryptolepis Sanguinolenta*” En: *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3-6.

22. WRIGHT, C.; ADDAE-KYEREME, J.; BREEN, A.; BROWN, J.; COX, M.; CROFT, S.; KENDRICK, H.; PHILLIPS, R. and POLLET, P. “Synthesis and Evaluation of Cryptolepine Analogues for their Potential as New Antimalarial Agents” En: *J. Med. Chem.*, **2001**, 44, 3187-3190.

23. YANG, S.; ABDEL-KADER, M.; MALONE, S.; WERKHOVEN, C.; WISSE, J.; BURSUKER, I.; NEDDERMANN, K.; FAIRCHILD, C.; RAVENTOS-SUAREZ, C.; MENENDEZ, A.; LANE, K. and KINGSTON, G. “Synthesis and Biological Evaluation of Analogues of Cryptolepine, an Alkaloid Isolated from the Suriname Rainforest ” En: *J. Nat. Prod.*, **1999**, 62, 976-83.

24. WALL, M.; WANI M.; COOK C.; PALMER, K.; McPHAIL, A. and SIM, G. “Plant Antitumor Agents. I. “The Isolation and Structure of Camptothecin, a Novel Alkaloidal Leukemia and Tumor Inhibitor from *Camptotheca Acuminata*” En: *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 3888-90.

25. OBERLIES, N. and KROLL, D. “Camptothecin and Taxol: Historic Achievements in Natural Products Research” En: *J. Nat. Prod.*, **2004**, 67, 129-35.

26. DALLAVALLE, S.; FERRARI, A.; BIASOTTI, B.; MERLINI, L.; PENCO, S.; GALLO, G.; MARZI, M.; TINTI, M.; MARTINELLI, R.; PISANO, C.; CARMINATI, P.; CARENINI, N.; BERETTA, G.; PAAREGO, P.; DE CESARE, M.; PRATESI, G. and ZUNINO, F. “Novel 7-Oxyiminomethyl Derivatives of Camptothecin with Potent in Vitro and in Vivo Antitumor Activity” En: *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3264-3274.

27. MANSKE, H. and KUKLA, M. “The Skraup Synthesis of Quinolines” En: *Org. React.*, **1953**, 7, 59-86.

28. BERGSTROM, F. “Heterocyclic Nitrogen Compounds. Part IIA. Hexacyclic Compounds: Pyridine, Quinoline, and Isoquinoline” En: *Chem. Rev.*, **1944**, 35, 77-168.

29. CHENG, C. and YAN, S. “The Friedländer Synthesis of Quinolines” En: *Org. React.*, **1982**, 28, 37-47.

30. JONES, G. In *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, **1977**, Vol. 32, Part I., pp. 93-318.

31. MANSKE, R. "The Chemistry of Quinolines" En: *Chem. Rev.*, **1942**, 30, 113-144.
32. DEADY, L. and DEVINE, S. "Novel Annulated Products from Aminonaphthyridinones" En: *Tetrahedron*, **2006**, 62, 2313–2320.
33. JONES, G. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A.R.; Rees, C.W.; Scriven, E.E., Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. 5, Ch. 5.05, p. 167.
34. CARRUTHERS W., "Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis" En: *Pergamon*, New York, **1990**, p. 12-15.
35. FRINGUELLI, F. and TATICCHI, A. "The Diels-Alder reaction selected practical methods" En: *John Wiley and Sons*, Italia, **2002**; p. 85.
36. HAJICEK, J.; TAIMR, J. and BUDESINSKY, M. "Revised Structure Isoschizogamine" En: *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 505-508.
37. KARIBA, R.; HOUGHTON, P. and YENESEW, A. "Antimicrobial Activities of a New Schizozygane Indoline Alkaloid from *Schizozygia coffaeoides* and the Revised Structure of Isoschizogaline" En: *J. Nat. Prod.*, **2002**, 65, 566-569.
38. ZHOU, J. and MAGOMEDOV, N. "Explorations on the Asymmetric Total Synthesis of Isoschizogamine" En: *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 3808-3815.
39. MA, Y.; QIAN, C.; XIE, M. and SUN, J. "Lanthanide Chloride Catalyzed Imino Diels-Alder reaction. One-pot Synthesis of Pyrano[3,2-c]- and Furo[3,2-c] quinolines" En: *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6462-6467.
40. POWELL, D. and BATEY, R. "Lanthanide(III)-catalyzed Multi-component Aza Diels–Alder Reaction of Aliphatic *N*-aryaldimines with Cyclopentadiene" En: *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 7569-7573.
41. YADAV, J.; REDDY, B.; RAO, R.; KUMAR, S. and KUNWAR, A. "InCl₃-catalyzed Hetero-Diels–Alder Reaction: an Expeditious Synthesis of Pyranoquinolines" En: *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7891-7896.
42. LIN, X.; CUI, S. and WANG, Y. "A Highly Efficient Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines by Molecular Iodine-catalyzed Domino Reaction of Anilines with Cyclic Enol Ethers" En: *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 4509–4512.
43. KAMAL, A.; PRASAD, B. and KHAN, M. "TMSCl–NaI-mediated Reaction of Aryl Azides with Cyclic Enol Ethers: an Efficient One-pot Synthesis of 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines" En: *J. Mol. Cat. A: Chem.*, **2007**, 274, 133–136.

44. MANZO, E.; BARONE, G.; BEDINI, E.; IADONISI, A.; MANGONI, L. and PARRILLI, M. "Reaction of Cyclic Ketals with Cerium Ammonium Nitrate in Acetonitrile/water" En: *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 129-133.
45. NAIR, V.; MATHEW, J. and PRABHAKARAN, J. "Carbon-carbon Bond Forming Reactions Mediated by Cerium(IV) Reagents" En: *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 127-132.
46. SAVITHA, G. and PERUMAL, P. "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" En: *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3589-3593.
47. HAN, B.; JIA, X.; JIN, X.; ZHOU, Y.; YANG, L.; LIU, Z. and YU, W. "A CAN-Initiated Aza-Diels-Alder Reaction for a Facile Synthesis of 4-Amido-N-yl Tetrahydroquinolines" En: *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 3545-47.
48. SRIDHARAN, V.; AVENDAÑO, C. and MENÉNDEZ, J. "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" En: *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 673-681.
49. CROUSSE, B.; BÉGUE, J. and BONNET, D. "Synthesis of 2-CF₃-tetrahydroquinoline and Quinoline Derivatives from CF₃-N-aryl-alimine" En: *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 5009-5013.
50. YADAV, J.; REDDY, B.; SADASIV, K. and REDDY, P. "Montmorillonite Clay-catalyzed [4+2] Cycloaddition Reactions: a Facile Synthesis of Pyrano- and Furanoquinolines" En: *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 3853-56.
51. MIZUNO, N. and MISONO, M. "Heterogeneous Catalysis" En: *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 199-217.
52. NAGAIAH, K.; SREENU, D.; RAO, R.S; VASHISHTA, G. and YADAV, J. "Phosphomolybdic Acid-catalyzed Efficient One-pot Three-component Aza-Diels-Alder Reactions Under Solvent-free Conditions: a Facile Synthesis of *Trans*-fused Pyrano- and Furanotetrahydroquinolines" En: *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4409-4413.
53. AKIYAMA, T.; MORITA, H.; ITOH, J. and FUCHIBE, K. "Chiral Brønsted Acid Catalyzed Enantioselective Hydrophosphonylation of Imines: Asymmetric Synthesis of α -Amino Phosphonates" En: *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2583-2585.

54. RUEPING, M.; SUGIONO, E.; AZAP, C.; THEISSMANN, T. and BOLTE, M. "Enantioselective Brønsted Acid Catalyzed Transfer Hydrogenation: Organocatalytic Reduction of Imines" En: *Org. Lett.*, 2005, 7, 3781-3783.
55. AKIYAMA, T.; MORITA, H. and FUCHIBE, K. "Chiral Brønsted Acid-catalyzed Inverse Electron-demand Aza Diels-Alder Reaction" En: *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, 128, 13070-13071.
56. KOBAYASHI, S. and NAGAYAMA, S. "A New Methodology for Combinatorial Synthesis. Preparation of Diverse Quinoline Derivatives Using a Novel Polymer-supported Scandium Catalyst" En: *J. Am. Chem. Soc.*, 1996, 118, 8977-8978.
57. ISHITANI, H. and KOBAYASHI, S. "Catalytic Asymmetric Aza Diels-Alder Reactions Using a Chiral Lanthanide Lewis acid. Enantioselective Synthesis of Tetrahydroquinoline Derivatives Using a Catalytic Amount of a Chiral Source" En: *Tetrahedron Lett.*, 1996, 37, 7357-7360.
58. ZULFIQAR, F. and KITAZUME, T. "One-pot Aza Diels-Alder Reactions in Ionic Liquids" En: *Green. Chem.*, 2000, 2, 137-139.
59. MATSUO, J.; TSUCHIYA, T.; ODASHIMA, K. and KOBAYASHI, S. "Lewis Acid Catalysis in Supercritical Carbon Dioxide. Use of Scandium tris (Heptadecafluorooctanesulfonate) as a Lewis Acid Catalyst in Diels-Alder and Aza Diels-Alder Reactions" En: *Chem. Lett.*, 2000, 29, 178-179.
60. BEIFUSS, U.; HERDE, A. and LEDDERHOSE, S. "Highly Diastereoselective Synthesis of Octahydroacridines by Domino Imine Condensation-intramolecular Polar [4 π + 2 π]-Cycloaddition of Anilines and ω -Unsaturated Aldehydes" En: *Chem. Commun.*, 1996, 12, 13-14.
61. MUHUHI, J. and SPALLER, M. "Expanding the Synthetic Method and Structural Diversity Potential for the Intramolecular Aza Diels-Alder Cyclization" En: *J. Org. Chem.*, 2006, 71, 5515-5526.
62. MUKAIYAMA, T.; OHNO, T.; HAN, J. and KOBAYASHI, S. "Reversal Phenomena of the Preferential Activation of Aldehydes to the Corresponding Acetals Under Non-basic Conditions. The Chemoselective Aldol Reaction of Aldehydes with *t*-Butyldimethylsilyl Enol Ethers Using TBSCl-InCl₃ as a Catalyst" En: *Chem. Lett.*, 1991, 20, 949-952.
63. BABU, G.; NAGARAJAN, R.; PERUMAL, P. and PARAMASIVAN, T. "Indium Trichloride-catalyzed Imino Diels-Alder Reactions: Synthesis of New Indolylquinoline Derivatives" En: *Synthesis*, 2000, 661-666.

64. LI, C. and CHAN, T. "Organic Syntheses Using Indium-mediated and Catalyzed Reactions in Aqueous Media" En: *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11149-11176.
65. CEULEMANS, E.; VOETS, M.; EMMERS, S.; UYTTERHOEVEN, K.; MEERVELT, L. and DEHAEN, V. "Diastereoselective Intramolecular *Hetero* Diels-Alder Approach Toward Polycyclic Heterocycles" En: *Tetrahedron*, **2002**, 58, 531-534.
66. MANIAN, R.; JAYASHANKARAN, J.; RAMESH, R and RAGHUNATHAN, R. "Rapid Synthesis of Tetrahydroquinolines by Indium Trichloride Catalyzed Mono- and bis-Intramolecular Imino Diels–Alder Reactions" En: *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 7571–7574.
67. MANIAN, R.; JAYASHANKARAN, J. and RAGHUNATHA, R. "Indium trichloride Catalyzed One-pot Synthesis of Indolo[2,1-*a*]pyrrolo[4,3':2,3]-7a,8,13,13b-tetrahydroquinolines Through Intramolecular Imino Diels–Alder Reactions" En: *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 4139–4142.
68. FUENTES, X. CASTIÑEIRAS, M. and QUERALTO J. "Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Vol II" En: Editorial Reverté, S. A. **1999**, p.786.
69. FUKUUCHI, T., DOH-URA, K.; YOSHIHARA, S. and OHTA, S. En: "Metal Complexes with Superoxide Dismutase-like Activity as Candidates for Anti-prion Drug" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 5982–5987.
70. JANIÁK, C.; DEBLON, S. and UEHLIN, L. En: "Synthesis of 6,6'-Diamino-2,2'-Bi-1,6-naphthyridine" *Synthesis*, **1999**, 956-964.
71. BOHORQUEZ, R., ALNOLD. En: "Síntesis Efectiva en dos Pasos de 2-(*m*-aminoaril)-4-(2-oxopirrolidinil-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, Precursores de Potenciales Agentes Antifúngicos, Vía Metodología de Imino Diels-Alder Utilizando la Reacción de Condensación de Tres componentes". Trabajo de grado para optar al título de Químico. Universidad industrial de Santander, Bucaramanga (Colombia). **2004**.
72. HALDAR, P. and MAHAJANI, V. "Catalytic Transfer Hydrogenation: *o*-Nitro Anisole to *o*-Anisidine, Some Process Development Aspects" En: *Chem. Eng. Journal*, **2004**, 104, 27–33.
73. KOUZNETSOV, V.; ROMERO, A.; ASTUDILLO, L. and FIERRO, R. "An Efficient Synthesis of New C-2 Aryl Substituted Quinolines Based on Three Component imino Diels-Alder Reaction" En: *Molecular Diversity*, **2006**, 10, 29–37.
74. BORONAT, M.; CONCEPCIÓN, P.; CORMA, A.; GONZÁLEZ, S.; ILLAS, F. and SERNA, P. "A Molecular Mechanism for the Chemoselective Hydrogenation of

Substituted Nitroaromatics with Nanoparticles of Gold on TiO₂ Catalysts: A Cooperative Effect between Gold and the Support" En: *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 16230-16237.

75. DESHPANDE, R.; MAHAJAN, A.; DIWAKAR, M.; OZARDE, P. and CHAUDHARI, R. "Chemoselective Hydrogenation of Substituted Nitroaromatics Using Novel Water-Soluble Iron Complex Catalysts" En: *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4835-4838.

76. PRADHAN, N.; PAL, A. and PAL, T. "Silver Nanoparticle Catalyzed Reduction of Aromatic Nitro Compounds" En: *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects*, **2002**, 196, 247-257.

77. WETHERILL, R. and BROWN, H. "Hydrogenation of Nitroaromatics in the Presence of the New Platinum Metal and Carbon-supported Platinum Metal Catalysts" En: *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, 84, 2828.

78. POGORRELIĆ, I.; FILIPAN-LITVIĆ, M.; MERKAŠ, S.; LJUBIĆ, G.; CEPANEC, I. and LITVIĆ, M. "Rapid, Efficient and Selective Reduction of Aromatic Nitro Compounds with Sodium Borohydride and Raney Nickel" En: *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 274, 202-207.

79. COQUEREL, R.; BRÉMOND, P. and RODRIGUEZ, J. "Pd-H from Pd/C and Triethylamine: Implications in Palladium catalysed Reactions Involving Amines" En: *J. Organometallic Chem.*, **2007**, 692, 4805-4808.

80. SRIDHARAN, V.; AVENDAÑO, C. and MENÉNDEZ, J. "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" En: *Tetrahedron*, **2007**, 63, 673-681.

ANEXO A

Posiciones atómicas en la celda unidad de la tetrahydroquinolina (1)

Number	Label	Charge	SybylType	Xfrac	Yfrac	Zfrac	Symm. op.
1	O1	0	O.2	0.3653	0.1204	0.8134	x,y,z
2	O2	0	O.2	-0.2751	0.1442	-0.069	x,y,z
3	O3	0	O.2	-0.2013	0.3615	-0.0633	x,y,z
4	N1	0	N.2	0.4385	0.1546	0.3218	x,y,z
5	N2	0	N.am	0.3999	0.2993	0.6826	x,y,z
6	N3	0	N.3	-0.1902	0.242	-0.0246	x,y,z
7	C1	0	C.3	0.2924	0.1252	0.3587	x,y,z
8	H1A	0	H	0.2839	0.0243	0.383	x,y,z
9	C2	0	C.3	0.281	0.2232	0.4685	x,y,z
10	H2A	0	H	0.1869	0.2005	0.4958	x,y,z
11	H2B	0	H	0.2824	0.3229	0.4434	x,y,z
12	C3	0	C.3	0.4102	0.2053	0.576	x,y,z
13	H3A	0	H	0.402	0.1053	0.6025	x,y,z
14	C4	0	C.2	0.5578	0.2277	0.5329	x,y,z
15	C5	0	C.2	0.5642	0.1906	0.4089	x,y,z
16	C6	0	C.2	0.7043	0.1999	0.3716	x,y,z
17	H6A	0	H	0.7113	0.1712	0.2915	x,y,z
18	C7	0	C.2	0.8288	0.2495	0.4491	x,y,z
19	H7A	0	H	0.9197	0.2552	0.4214	x,y,z
20	C8	0	C.2	0.8236	0.2933	0.5723	x,y,z
21	C9	0	C.2	0.6885	0.2777	0.6119	x,y,z
22	H9A	0	H	0.6841	0.3012	0.6937	x,y,z
23	C10	0	C.2	0.3777	0.2485	0.7914	x,y,z
24	C11	0	C.2	0.3736	0.3751	0.8765	x,y,z
25	H11A	0	H	0.3626	0.3716	0.9589	x,y,z
26	C12	0	C.2	0.3898	0.5036	0.8068	x,y,z
27	H12A	0	H	0.3893	0.5981	0.836	x,y,z
28	C13	0	C.2	0.4078	0.4576	0.6777	x,y,z
29	H13A	0	H	0.4208	0.5153	0.6117	x,y,z
30	C14	0	C.2	0.1688	0.1496	0.2534	x,y,z
31	C15	0	C.2	0.1696	0.2758	0.1861	x,y,z
32	H15A	0	H	0.2512	0.3424	0.2039	x,y,z
33	C16	0	C.2	0.0548	0.3036	0.0958	x,y,z
34	H16A	0	H	0.0576	0.388	0.0516	x,y,z
35	C17	0	C.2	-0.0664	0.2057	0.0701	x,y,z
36	C18	0	C.2	-0.0721	0.0818	0.135	x,y,z
37	H18A	0	H	-0.1548	0.0165	0.1175	x,y,z
38	C19	0	C.2	0.0456	0.0548	0.2264	x,y,z
39	H19A	0	H	0.0417	-0.0294	0.2707	x,y,z
40	C20	0	C.3	0.9644	0.3544	0.6587	x,y,z
41	H20A	0	H	1.0475	0.3565	0.6156	x,y,z
42	H20B	0	H	0.9845	0.2945	0.7292	x,y,z
43	H20C	0	H	0.9494	0.4506	0.6854	x,y,z

ANEXO B

Distancias atómicas de la tetrahydroquinolina (1)

Number	Atom1	Atom2	Length
1	O1	C10	1.22
2	O2	N3	1.198
3	O3	N3	1.198
4	N1	C1	1.47
5	N1	C5	1.38
6	N2	C3	1.469
7	N2	C10	1.336
8	N2	C13	1.469
9	N3	C17	1.455
10	C1	H1A	0.98
11	C1	C2	1.522
12	C1	C14	1.498
13	C2	H2A	0.97
14	C2	H2B	0.97
15	C2	C3	1.534
16	C3	H3A	0.98
17	C3	C4	1.507
18	C4	C5	1.413
19	C4	C9	1.397
20	C5	C6	1.406
21	C6	H6A	0.93
22	C6	C7	1.347
23	C7	H7A	0.93
24	C7	C8	1.417
25	C8	C9	1.377
26	C8	C20	1.531
27	C9	H9A	0.93
28	C10	C11	1.496
29	C11	H11A	0.93
30	C11	C12	1.442
31	C12	H12A	0.93
32	C12	C13	1.514
33	C13	H13A	0.93
34	C14	C15	1.396
35	C14	C19	1.373
36	C15	H15A	0.93
37	C15	C16	1.351
38	C16	H16A	0.93
39	C16	C17	1.375
40	C17	C18	1.367
41	C18	H18A	0.93
42	C18	C19	1.374
43	C19	H19A	0.93
44	C20	H20A	0.96
45	C20	H20B	0.96
46	C20	H20C	0.96