

**LAS *orto*-ALILANILINAS COMO BLOQUES PRIMARIOS DE
CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA TRICÍCLICO DE LA
DIHIDROPIRROLOQUINOLINA. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE
NUEVOS DERIVADOS DE LA
4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINA**

JULIO CÉSAR OREJARENA PACHECO

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA
BUCARAMANGA**

2011

**LAS *orto*-ALILANILINAS COMO BLOQUES PRIMARIOS DE
CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA TRICÍCLICO DE LA
DIHIDROPIRROLOQUINOLINA. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE
NUEVOS DERIVADOS DE LA
4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINA**

JULIO CÉSAR OREJARENA PACHECO

Trabajo de grado para optar al título de Químico

Director

ALIRIO PALMA RODRÍGUEZ

Químico, *Ph.D*

Co-directora

SANDRA LILIANA GÓMEZ AYALA

Química, *MSc.*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

FACULTAD DE CIENCIAS

ESCUELA DE QUÍMICA

LABORATORIO DE SÍNTESIS ORGÁNICA

BUCARAMANGA

2011

A mis padres Julio y Doris,
por su amor, confianza y apoyo
incondicional a lo largo de toda mi vida.

A mis hermanitas Angie y Nicole,
por su cariño y todas sus ocurrencias
con las cuales me han hecho reír.

A ti Maria Camila,
por permitirme entrar en tu corazón
y hacer parte de tu vida.
Te amo y siempre te amaré

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

El Profesor Alirio Palma Rodríguez, a quien respeto y admiro, por ser un excelente mentor y una excelente persona. Gracias por transmitirme su pasión hacia la química orgánica y por ser mi maestro tanto en el ámbito académico como en el personal.

Los profesores Juan Manuel Urbina Gonzáles y Hernando Moncaleano Rodriguez, por su colaboración como evaluadores del presente trabajo de investigación.

Sandra Liliana Gómez Ayala mi Co-directora, por su colaboración y por estar disponible y dispuesta a ayudarme en los momentos que más la necesite.

La doctora Elena Stashenko del Laboratorio de Cromatografía de la Universidad Industrial de Santander, por la toma de los espectros de masas.

El profesor Daniel molina y Mary Helena del Laboratorio de RMN de la UIS, por la toma de los espectros de RMN.

El Instituto Nacional de Cancerología de los Estados Unidos, por la evaluación de la actividad anticancerígena de los compuestos.

Mis compañeros del Laboratorio de Síntesis Orgánica, Felipe (*el "Macho Ibérico"*), Lina (*La "Bomba Sexy"*), Carlos (*el "Chico Elocuente"*), Sergio y Adriana (*Los Junior*) por su amistad y su divertida compañía durante mi estancia en el LSO.

Elkin , Camilo, Diego y Elvis por su amistad incondicional durante todos estos años, mis colegas, mis parceros, mis compadres...

A las “niñas” Mayra, Daissy, Daniela, Lina, Marilyn y Karla quienes hicieron de mi paso por la Universidad una de las mejores experiencias de mi vida, gracias por todos los momentos vividos, por su amistad, por estar pendientes de mí...

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	19
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	20
1.1. MÉTODOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA PIRROLO[1,2- <i>a</i>]QUINOLINA	20
1.2. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LAS PIRROLO[1,2 <i>a</i>]QUINOLINAS	26
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	28
3. OBJETIVOS	31
3.1. OBJETIVO GENERAL	31
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	31
4. PARTE EXPERIMENTAL	32
4.1. PREPARACIÓN DE LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 1a-h .	33
4.2. TRANSPOSICIÓN AZA-CLAISEN DE LAS <i>N</i> -ALILANILINAS 1a-h	36
4.3. PREPARACIÓN DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1 <i>H</i> -PIRROLES 3a-h A PARTIR DE LAS <i>orto</i> -ALILANILINAS 2a-h	38
4.4. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1 <i>H</i> -PIRROLES 3a-h . SÍNTESIS DE LAS 4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2- <i>a</i>]QUINOLINAS 4a-h	41

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
5.1. SINTESIS DE LOS PRECURSORES CLAVE, LOS 1-(2-ALILARIL)-1 <i>H</i> -PIRROLES 3a-h	44
5.2. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LOS DERIVADOS 3a-h A SUS CORRESPONDIENTES CICLOISOMEROS LAS 4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2- <i>a</i>]QUINOLINAS 4a-h	45
5.3. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS ACTIVIDAD ANTICANCERIGENA	71
6. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS	74
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	75
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	77
ANEXOS	83

ABREVIATURAS

$^1\text{H}, ^1\text{H-COSY}$	$^1\text{H}, ^1\text{H-Correlation Spectroscopy}$
$^{\circ}\text{C}$	Grados centígrados
CCF	Cromatografía en capa fina
DMF	Dimetilformamida
eV	Electronvoltios
g	Gramos
g/mol	Gramos por mol
GC-MS	Cromatografía de gases acoplado a espectrometría de masas
HMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Correlation
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de Mayor energía
HSQC	Heteronuclear Single-Quantum Correlation
Hz	Hertz
IR	Infrarrojo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
LSO	Laboratorio de Síntesis Orgánica
<i>m/z</i>	Relación masa sobre carga
M^+	Ion molecular
min	Minutos
mL	Mililitro
NCI	National Cancer Institute
NOESY	Nuclear Overhauser effect spectroscopy
P.f	Punto de fusión
PPA	Ácido polifosfórico
RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de carbono 13
RMN ^1H	Resonancia magnética nuclear de protones
TMSCl	Cloruro de trimetilsilano
UIS	Universidad Industrial de Santander

UV	Ultravioleta
UV-VIS	Ultravioleta-Visible
V.F.	Vibración de Flexión
V.T.	Vibración de Tensión
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
μM	Micromolar

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura de la gefirotoxina, compuesto con actividad antimuscarínica	26
Figura 2. Agentes antileucémicos	27
Figura 3. Isoindoloquinolinas bioactivas	27
Figura 4. Pirroloquinolina con actividad anticancerígena	28
Figura 5. Estructura general de las <i>N</i> -alilanilinas 1a-h	33
Figura 6. Estructura general de las <i>orto</i> -alilanilinas 2a-h	36
Figura 7. Estructura general de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirroles 3a-h	38
Figura 8. Estructura general de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	41
Figura 9. Espectro de RMN ¹ H del 1-(2-alil-4-bromofenil)-1 <i>H</i> -pirrol 3d	53
Figura 10. Espectro de correlación homonuclear ¹ H, ¹ H-COSY del derivado 3d	54
Figura 11. Espectro de RMN ¹ H de la 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolina 4a	64
Figura 12. Espectro ¹ H- ¹ H COSY de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolina 4a .	65
Figura 13. Espectro de RMN ¹³ C de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolina 4a .	67
Figura 14. Espectro HSQC de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolina 4a	68
Figura 15. Espectro HMBC de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolina 4a	69

LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
Esquema 1. Síntesis de la metilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina (3) y de la fenilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina (4)	21
Esquema 2. Preparación de pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas vía cicloadición 1,3-dipolar	22
Esquema 3. Síntesis de las 1-metoximetilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (10)	22
Esquema 4. Preparación de la 4-metilpirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina (12)	23
Esquema 5. Síntesis de Kobayashi de las 4,5-diaminopirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (14)	23
Esquema 6. Síntesis de las 4,5-diaminopirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (16)	24
Esquema 7. Síntesis de la pirrolo-quinolina (18) a partir del 1-(2-etinilfenil)pirrol (17) y la azida de sulfonilo	24
Esquema 8. Uso de catalizadores de paladio en la síntesis de pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas	25
Esquema 9. Síntesis de las 4-(2-quinolinil)-1,2,3,3a-tetrahidropirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (23) y sus correspondientes análogos aromatzados (24)	25
Esquema 10. Síntesis de las 7-metoxipirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas (26) vía <i>N</i> -iluros de quinolinio	26
Esquema 11. Análisis retrosintético para acceder a los nuevos derivados de la pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina	45
Esquema 12. Estrategia sintética empleada para acceder a los <i>N</i> -arilpirroles 3a-h y a las pirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	45
Esquema 13. Síntesis de los precursores clave, los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirroles 3a-h	47
Esquema 14. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirroles 3a-h	51

Esquema 15. Síntesis de las nuevas 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	58
Esquema 16. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	62

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirroles 3a-h	49
Tabla 2. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirroles 3a-h	50
Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ¹ H de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirroles 3a-h	55
Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de los 1-(2-alilaril)-1 <i>H</i> -pirroles 3a-h	57
Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	60
Tabla 6. Iones característicos (<i>m/z</i>) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	61
Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (<i>J</i> , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ¹ H de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	66
Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ¹³ C de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2- <i>a</i>]quinolinas 4a-h	70

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo 1. Espectros IR, MS, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, ¹ H- ¹ H-COSY, HSQC Y HMBC del 1-(2-alil-4-clorofenil)-1 <i>H</i> -pirrol <u>3c</u>	84
Anexo 1.1. Espectro de IR	84
Anexo 1.2. Espectro de MS	84
Anexo 1.3. Espectro de ¹ H RMN	85
Anexo 1.4. Espectro de ¹³ C RMN	85
Anexo 1.5. Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H-COSY	86
Anexo 1.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC y HMQC	86
Anexo 1.7. Espectro de RMN ¹ H de la 4-cloro-2-alilnilina <u>2c</u>	87
Anexo 2. Espectros IR, MS, RMN ¹ H, RMN ¹³ C, ¹ H- ¹ H-COSY, HSQC Y HMBC de la 7-fluoro-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2- <i>a</i>]quinolina <u>4b</u>	88
Anexo 2.1. Espectro de IR	88
Anexo 2.2. Espectro de MS	88
Anexo 2.3. Espectro de ¹ H RMN	88
Anexo 2.4. Espectro de ¹³ C RMN	88
Anexo 2.5. Espectro de correlación homonuclear ¹ H- ¹ H-COSY	89
Anexo 2.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC y HMQC	89

TITULO: LAS *orto*-ALILANILINAS COMO BLOQUES PRIMARIOS DE CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA TRICÍCLICO DE LA DIHIDROPIRROLOQUINOLINA. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 4-METIL-4,5-DIHIROPIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINA*

Autor: Julio César Orejarena Pacheco**

Palabras Claves: Pirrolo[1,2*a*]quinolinas, *orto*-alilanilinas, síntesis de pirroles de Clauson-Kaas, ciclación intramolecular de Friedel-Crafts

Las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas son compuestos tricíclicos, constituidos por la fusión de dos heterosistemas ampliamente reconocidos por sus propiedades biológicas, el de la quinolina y el pirrol. Estos derivados pirroloquinolinicos han revelado poseer propiedades como agentes antimuscarínicos, antihipóxicos, bactericidas y anticancerígenos, lo cual los ha convertido en blancos de interés para los químicos orgánicos y los farmacólogos. Sin embargo, son pocas las metodologías existentes, además el uso de catalizadores costosos y de sustratos de partida complejos, hacen que acceder a este tipo de heterocompuestos sea laborioso.

Por estas razones, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica de la Universidad Industrial de Santander (UIS), se implementó una ruta de síntesis muy sencilla, que reúne las bondades sintéticas de las *orto*-alilanilinas y la versatilidad de reacciones clásicas como la síntesis de pirroles de Clauson-Kaas y la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, permitiendo acceder a nuevos derivados de la dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina.

Así, en el presente trabajo de investigación, se lograron sintetizar en total dieciséis (16) nuevos compuestos: ocho (8) 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles (precursores inmediatos) y ocho (8) 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2*a*]quinolinas (compuestos finales), para los cuales, son reportadas por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas, además de los resultados arrojados en la evaluación de sus propiedades como agentes anticancerígenos.

Todos los compuestos fueron caracterizados por Espectroscopía Infrarroja (IR), Cromatografía de Gases acoplada a Espectrometría de Masas (GC-MS) y Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ¹H y ¹³C.

* Trabajo de grado para optar el título de Químico

** Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica. Director: Alirio Palma Rodríguez, *Ph.D.* Co-director: Sandra Lilibiana Gómez Ayala, *MsC.*

TITLE: *ortho*-ALLYLANILINES AS PRINCIPAL BUILDING BLOCKS OF THE DIHIDROPYRROLOQUINOLINE TRICYCLE SYSTEM. SYNTHESIS AND CHARACTERIZATION OF NEW 4-METHYL-4,5-DIHYDROPYRROLO[1,2-*a*]QUINOLINE DERIVATES*

Author: Julio César Orejarena Pacheco**

Key Words: Pyrrolo[1,2*a*]quinolines, *ortho*-allylanilines, Clauson-Kaaspyrrole synthesis, Friedel-Crafts intramolecular cyclization.

The pyrrolo[1,2-*a*]quinolines are tricycle compounds that contain in their structure the fusion of quinoline and pyrrol, which are two heterosystems widely recognized for their biological properties. These pyrroloquinoline derivatives have revealed to be potent antimuscarinic, antihypoxic, bactericidal and anticancer agents, therefore becoming in interesting targets for organic chemists and pharmacologists. Nevertheless, there are just few reported methodologies to access to these compounds, and most of them use expensive and complex catalysts and starting materials.

For these reasons, in the Organic Synthesis Laboratory (LSO) from the Universidad Industrial de Santander (UIS) was recently developed and implemented a new and simple synthetic approach to access to new derivatives of the dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinoline, which exploits the synthetic benefits of the *ortho*-allylanilines, as well as the versatility of classic reactions such as Clauson-Kaas pyrrole synthesis and Friedel-Craft intramolecular cyclization.

Herein are described the synthesis of new sixteen (16) compounds: eight (8) 1-(2-allylaryl)-1H-pyrroles (precursors) and eight (8) 4-methyl-4,5-dihydropyrrolo[1,2-*a*]quinolines (final compounds). Likewise, the physical and spectroscopic properties from these compounds, as well as the results obtained in the evaluation of their anticancer properties, are reported for the first time.

All the compounds were characterized by Infrared Spectroscopy (IR), Gas Chromatography coupled to Mass Spectrometry (GC-MS) and Nuclear Magnetic Resonance (NMR) ¹H and ¹³C.

* Paperwork required to obtain the degree of Chemist title

** Science Faculty. Chemistry Department. Laboratory of Organic Synthesis. Director: Alirio Palma Rodríguez *Ph.D.* Co-director: Sandra Liliana Gómez Ayala, *MsC.*

INTRODUCCIÓN

Los compuestos orgánicos se encuentran entre las sustancias más abundantes en la naturaleza. El interés hacia este tipo de compuestos propició el desarrollo y la implementación de metodologías viables y reproducibles para su obtención, lo cual, a su vez, creó las bases para el surgimiento de la síntesis orgánica como una herramienta de la química encargada del diseño y la construcción planificada de compuestos con base en el carbono. Hoy en día, centenares de compuestos orgánicos son sintetizados, de los cuales, la gran mayoría presenta un gran atractivo debido a su potente actividad contra numerosas enfermedades y trastornos que afectan a los seres humanos. Entre éstos se encuentran: antibióticos, antidepresivos, antimicóticos, analgésicos, anestésicos y un sinnúmero de otras sustancias biológicamente activas.

Dentro de este vasto número de moléculas, los sistemas heterocíclicos han sido los más estudiados, precisamente por sus reconocidas actividades fármaco-biológicas. Este tipo de compuestos se caracteriza por presentar en su estructura uno o varios átomos de oxígeno, azufre o nitrógeno, siendo los nitrogenados los más sobresalientes debido a su gran impacto como modelos sintéticos en la creación de fármacos promisorios. Entre los heterociclos nitrogenados se encuentran las quinolinas, compuestos reconocidos por sus propiedades como antibióticos,¹ antipalúdicos,²⁻⁵ anticancerígenos⁶ e inclusive como agentes activos en el tratamiento del VIH.⁷ Es por esto que los químicos sintéticos se han puesto como objetivo, generar nuevas metodologías que permitan acceder a diferentes tipos de derivados de este sistema, particularmente de los compuestos tricíclicos fusionados del tipo pirrolo-quinolinas, que presentan en su estructura un anillo de pirrol, el cual ha sido ampliamente estudiado por sus propiedades farmacológicas.⁸⁻¹⁰

En la literatura especializada se encuentran pocos reportes sobre los métodos de síntesis de pirroloquinolinas, aunque este sistema tricíclico está presente en la estructura de moléculas biológicamente activas. Por tal razón, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la Universidad Industrial de Santander, se diseñó e implementó una ruta de síntesis sencilla, que se fundamenta en el potencial sintético de las *orto*-alililanilinas y la versatilidad de reacciones clásicas como la síntesis de pirroles de Clauson-Kaas y la alquilación intramolecular de Friedel-Crafts, para acceder de manera fácil a nuevos derivados de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas. Los resultados obtenidos en este trabajo de grado contribuirán con más información valiosa sobre esta clase de compuestos.

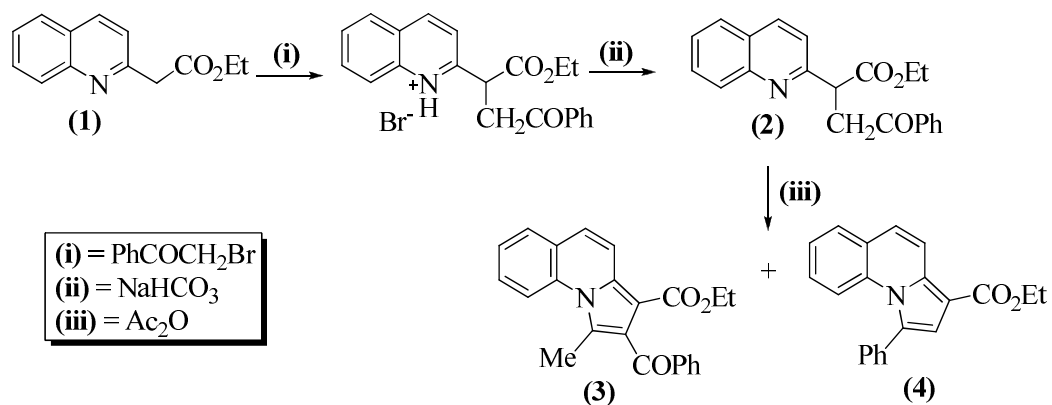
1. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Como ya se indicó anteriormente, los compuestos derivados de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina han tenido gran acogida por parte de los químicos sintéticos debido a su potencial actividad biológica. Sin embargo, la información que se encuentra recopilada en la literatura especializada acerca de este tipo de compuestos y las metodologías para su obtención es muy escasa. En la presente revisión bibliográfica se mostrará, principalmente, los métodos de preparación y las propiedades biológicas de este interesante, pero poco estudiado sistema heterocíclico.

1.1. MÉTODOS EMPLEADOS EN LA CONSTRUCCIÓN DEL SISTEMA DE LA PIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINA

El estudio e interés sintético en la pirrolo[1,2-*a*]quinolina se inició a mediados de los años 50's, cuando apenas unos pocos reportes hacían referencia a este interesante sistema tricíclico.¹¹ Fue en el año de 1973 cuando Irwin y Wibberley¹² reportaron una metodología que permitía acceder a este tipo de compuestos, haciendo reaccionar el 2-quinolilacetato de etilo (**1**) con bromuro de fenacilo y con posterior tratamiento

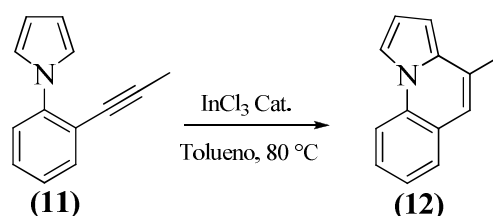
básico, obteniendo un producto de C-alkilación, la 2-(2-benzoil-1-etoxicarboniletil)quinolina (2), la cual al tratarse con anhídrido acético se transformó en dos productos, la 2-benzoil-3-etoxicarbonil-1-metilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (3) y la 3-etoxicarbonil-1-fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (4) (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis de la metilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (3) y de la fenilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (4).

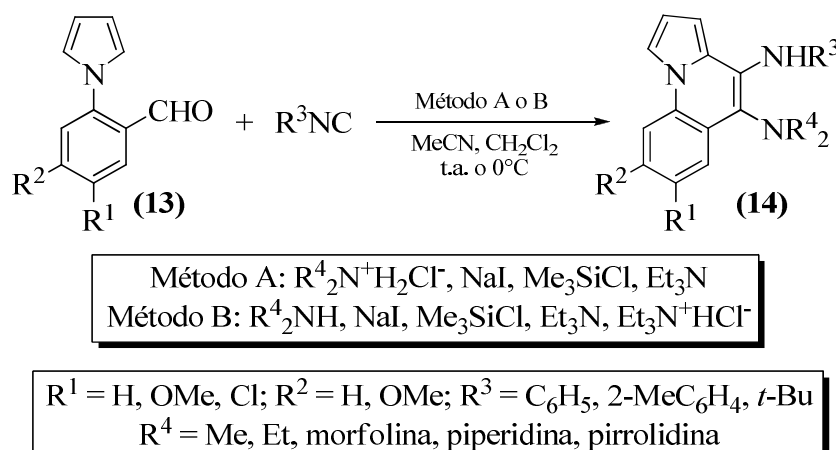
Haciendo uso de los compuestos de Reissert, Wayne y colaboradores¹³ sintetizaron las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (6) y las 4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas (8). Al hacer reaccionar los 1-acil-1,2-dihidroquinolina-2-carbonitrilos (5) (compuestos de Reissert) con el ácido tetrafluorobórico y la posterior adición del dimetil acetilendicarboxilato a la sal formada, se prepararon las quinolinas (6). Los compuestos (8) fueron sintetizados al realizar primero la reducción de (5) que conduce a los correspondientes 1-acil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-carbonitrilos (7), los cuales fueron tratados con ácido trifluorometanosulfónico y posteriormente, a la sal recién formada se le adicionó el dimetil acetilendicarboxilato (Esquema 2).

del año 2004. Los reordenamientos que se dan como consecuencia de esto, son muy atractivos para incrementar la complejidad molecular. En relación con lo anterior, se ha demostrado que derivados biarílicos con grupos alquino en una de sus posiciones *orto* y en presencia de cantidades catalíticas de dichas sales en disolventes inertes, son convertidos en fenantrenos o heteroarenos policíclicos.¹⁵ Así, por ejemplo, por medio de la cicloisomerización del 1-(2-(1-propinil)fenil)pirrol (**11**) promovida por cantidades catalíticas de InCl_3 en tolueno, se logró obtener la 4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (**12**) (Esquema 4).¹⁶



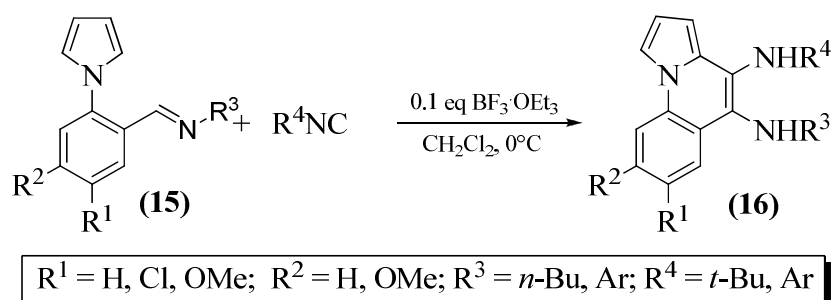
Esquema 4. Preparación de la 4-metilpirrolo[1,2-*a*]quinolina (**12**).

Kobayashi y colaboradores¹⁷ desarrollaron otra estrategia sintética para acceder a la serie de 4,5-diaminopirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**14**), haciendo reaccionar aminas secundarias libres o sus clorohidratos con los 2-(pirrol-1-il)-benzaldehídos (**13**) e isocianuros en la presencia de yoduro de sodio (NaI), trietilamina (Et_3N) y cloruro de trimetilsilano (TMSiCl) (Esquema 5).



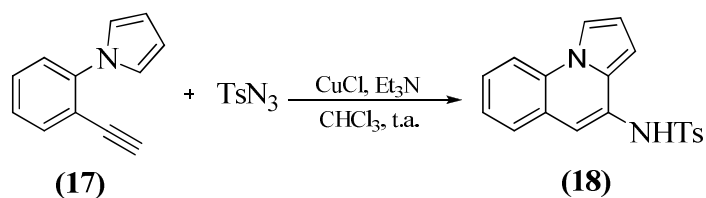
Esquema 5. Síntesis de Kobayashi de las 4,5-diaminopirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**14**).

Una variación a esta metodología se logra al tratar las iminas (**15**) con isocianuros aromáticos o alifáticos, en la presencia de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. De esta manera, se prepararon las pirrolo-quinolinas (**16**) (Esquema 6).¹⁸



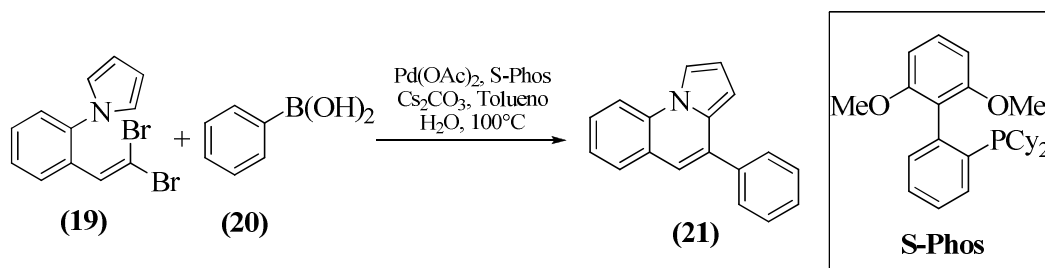
Esquema 6. Síntesis de las 4,5-diaminopirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**16**).

En el año 2008 se desarrolló un nuevo protocolo que consistió en hacer reaccionar el 1-(2-etinilfenil)pirrol (**17**) con la azida de toluensulfonilo en la presencia de cloruro cuproso, para obtener la pirrolo-quinolina (**18**) con buenos rendimientos (Esquema 7).¹⁹ Este nuevo procedimiento en el que se involucra la generación de enlaces C-C ofrece alta selectividad en condiciones moderadas.



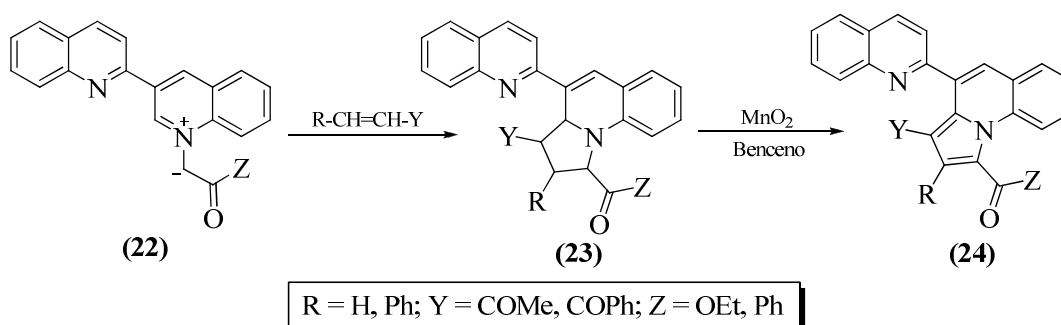
Esquema 7. Síntesis de la pirrolo-quinolina (**18**) a partir del 1-(2-etinilfenil)pirrol (**17**) y la azida de toluensulfonilo.

El uso de catalizadores de paladio también ha sido implementado en la construcción del sistema pirrolo[1,2-*a*]quinolínico. Tal es el caso de la reacción entre la dibromo-olefina geminal (**19**) y el ácido fenilborónico (**20**), a través del acoplamiento tándem Susuki-Miyaura seguido de arilación directa. De esta manera, se logró la síntesis de la pirroloquinolina (**21**) (Esquema 8).²⁰



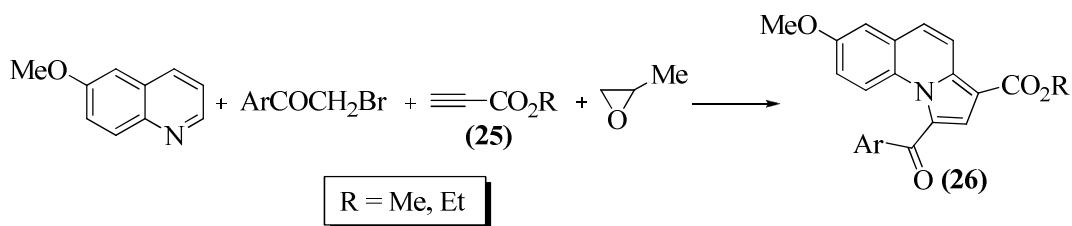
Esquema 8. Uso de catalizadores de paladio en la síntesis de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas.

Muchas de las metodologías utilizadas para la construcción de heterociclos, se fundamentan en el uso de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar. Por ejemplo, las 4-(2-quinolinil)pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**24**) se prepararon por la oxidación de los cicloaductos (**23**) con dióxido de manganeso (MnO_2) en benceno. Dichos cicloaductos fueron sintetizados a partir de compuestos carbonílicos α,β -insaturados y las sales 2,3-biquinolónicas (**22**) (Esquema 9).²¹



Esquema 9. Síntesis de las 4-(2-quinolinil)-1,2,3,3a-tetrahydropirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**23**) y sus correspondientes análogos aromatizados (**24**).

Caira y colaboradores²² también reportaron el uso de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre *N*-iluros de quinolinio y dipolarófilos como los acetilenos (**25**). Esta estrategia sintética implica una reacción one-pot de tres componentes en la cual el iluro de quinolinio se genera *in situ* (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis de las 7-metoxipirrolo[1,2-*a*]quinolinas (**26**) vía *N*-iluros de quinolinio.

1.2. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LAS PIRROLO[1,2*a*]QUINOLINAS

El interés biológico por los derivados quinolínicos fue dirigido inicialmente hacia el estudio de las gefirotoxinas (**27**), un tipo de toxinas aisladas de las secreciones de la piel de la rana *Dendrobates histrionicus* (Figura 1). Estas toxinas son una clase de perhidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas que poseen una potente actividad antimuscarínica.²³

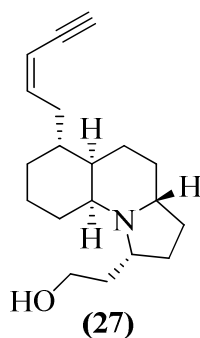


Figura 1. Estructura de la gefirotoxina, compuesto con actividad antimuscarínica.

En otros estudios, algunos heterociclos como las dihidropirroloquinolinas (**28**) resultaron ser activos *in vivo* contra la leucemia P388,²⁴ con una efectividad considerable (Figura 2).

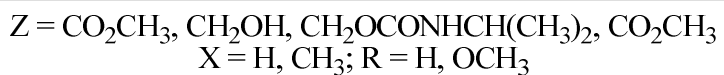
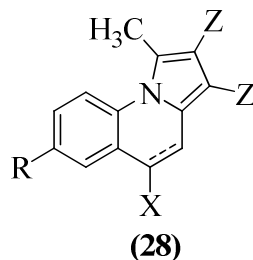


Figura 2. Agentes antileucémicos.

Se ha reportado que compuestos como las isoindolo[2,1-*a*]quinolinas 5,11-dioxosustituidas (**29**) mostraron un efecto protector contra la hipoxia inducida por nitrógeno,²⁵ y moléculas como las trihidroxisoindolo[2,1-*a*]quinolinas (**30**), poseen actividad inhibitoria contra las enzimas topoisomerasa II humana y DNA-girasa bacteriana, lo que las convierte en potenciales agentes anticancerígenos y antibacterianos, respectivamente²⁶ (Figura 3).

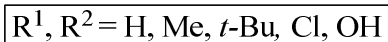
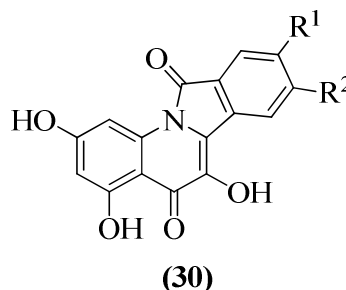
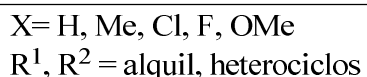
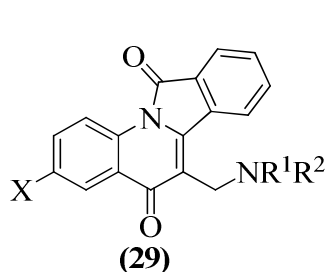


Figura 3. Isoindoloquinolinas bioactivas.

También se encontró que la 1-benzoil-3-cianopirrolo[1,2-*a*]quinolina (**25**), presenta un gran potencial como agente anticancerígeno contra células anómalas de mama y de colon²⁷ (Figura 4).

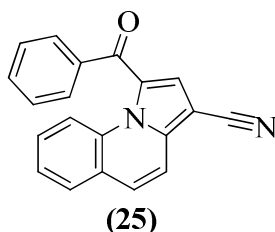


Figura 4. Pirroloquinolina con actividad anticancerígena.

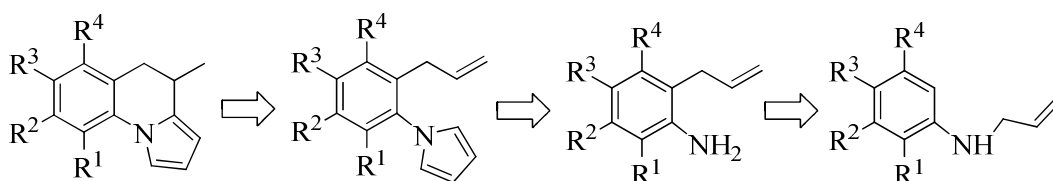
De esta breve revisión bibliográfica queda claro que las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, representan blancos de interés por sus potenciales propiedades biológicas. Además, los métodos de obtención hasta ahora reportados tienen ciertas desventajas, como el acceso a los productos de partida, su pobre funcionalización y el costo de los catalizadores que se deben emplear, lo cual limita drásticamente el número de derivados que podrían sintetizarse. Por tanto, todos los esfuerzos que conlleven a ampliar el conocimiento que se tiene sobre este tipo de compuestos y a superar esas desventajas sintéticas, estarán completamente justificados.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde los puntos de vista sintético y biológico, las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas representan un blanco de interés particular debido a la fusión que existe entre el pirrol y el núcleo de la quinolina, que podría potenciar la bioactividad de este sistema tricíclico en relación con la actividad de cada uno de ellos. No obstante, al analizar la literatura especializada, se advierte que son pocas las metodologías descritas con las cuales se puede acceder a las pirrolo-quinolinas.

En relación con lo anterior y buscando como objetivo principal el desarrollo de nuevos y efectivos métodos de preparación de derivados pirrolo-quinolínicos con una promisorio actividad biológica, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) se diseñó una ruta de síntesis muy sencilla que conjuga las bondades sintéticas que

ofrecen las *orto*-alilanilinas con la versatilidad de reacciones clásicas como la pirrolación de Clauson-Kaas y la alquilación de Friedel-Crafts, cuya implementación, muy seguramente, se constituirá en una nueva alternativa para acceder de manera rápida y efectiva a derivados desconocidos de la 4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina, según se detalla en el esquema 11.



Esquema 11. Análisis retrosintético para acceder a los nuevos derivados de la pirrolo[1,2-*a*]quinolina.

Durante el diseño de la anterior ruta de síntesis se plantearon varias preguntas, que constituyen las hipótesis de este trabajo. La primera tiene que ver con la preparación de los precursores clave: ¿Es posible acceder a los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles a partir de *orto*-alilanilinas y el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, en las condiciones ácidas de la reacción de Clauson-Kaas, sin que el fragmento alilo sufra modificación alguna?

La presencia simultánea del fragmento alilo en la posición *orto* con respecto al nitrógeno proveniente de la anilina y de un anillo de pirrol conectado al mismo átomo de nitrógeno, son los principales bloques estructurales del intermediario clave que pueden ser explotados en la construcción del sistema heterocíclico propuesto. En otras palabras, el fragmento alílico en medio ácido puede actuar como un centro electrofílico capaz de generar una especie catiónica, la cual, a su vez, puede atacar al anillo pi-excedente del pirrol y sustituirlo, en un proceso de sustitución electrofílica aromática (ciclación intramolecular en su modo 6-*exo*-trig) que da origen al núcleo de la dihidroquinolina faltante. De este enfoque sintético surge una segunda pregunta: ¿Es posible que la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts de los precursores clave

ocurra en su modo 5-exo-trig, debido a la migración del carbocatión? ¿Prevalecerá la ciclación 6-exo-trig sobre la 5-exo-trig?

Además de la parte sintética, se desea obtener información sobre el potencial biológico de los productos finales. En particular se quiere saber si esos compuestos presentan actividad anticancerígena.

Para establecer la validez de la ruta alterna de síntesis diseñada para obtener el sistema fusionado de la pirrolo-quinolina y dar respuesta a las preguntas planteadas, fue necesario cumplir con los siguientes objetivos.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Desarrollar e implementar una ruta alterna de síntesis para acceder de manera rápida y efectiva a nuevos derivados de la 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolina.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

3.2.1. Sintetizar las *N*-alilanilinas (**1a-h**).

3.2.2. Realizar la transposición aza-Claisen de las *N*-alilanilinas (**1a-h**) a sus correspondientes regioisómeros, las *orto*-alilanilinas (**2a-h**).

3.2.3. Transformar las *orto*-alilanilinas (**2a-h**) en los precursores clave, los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles (**3a-h**).

3.2.4. Obtener las nuevas 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolinas (**4a-h**).

3.2.5. Caracterizar todos los compuestos sintetizados.

3.2.6. Propiciar el estudio de las propiedades biológicas de los compuestos sintetizados, haciendo énfasis en la actividad anticancerígena.

4. PARTE EXPERIMENTAL

Los reactivos y disolventes empleados en cada una de las reacciones, fueron de grado para síntesis de las marcas Merck, Aldrich y J. T. Baker. La *N,N*-dimetilformamida (DMF) se calentó a reflujo sobre lentejas de hidróxido de potasio durante 24 horas, aproximadamente. Luego se destiló y se recogió sobre tamiz molecular de 4 Å.

El avance de las reacciones y la pureza de los productos obtenidos se controlaron por cromatografía en capa fina (CCF) sobre cromatofolios de sílica gel 60 F254 de Merck, los cuales fueron revelados en una cámara UV-VIS marca SPECTROLINE MODEL ENF-260C a las longitudes de onda de 366 y 254 nm y/o en una cámara de yodo.

Los productos sintetizados en cada una de las etapas de la ruta sintética, fueron sometidos a purificación por cromatografía en columna, empleando como adsorbente sílica gel (60 Mesh) y como eluyente, mezclas de heptano (hexano)-acetato de etilo, con aumento gradual del gradiente de polaridad. Las fracciones recolectadas fueron concentradas eliminando el disolvente en un rotoevaporador marca BÜCHI R-200 acoplado a un sistema de vacío BÜCHI V-700.

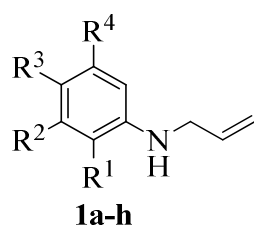
Los puntos de fusión (no corregidos) de las sustancias aisladas como sólidos, se determinaron en un fusiómetro MEL TEMP. Los valores reportados, son el promedio de tres mediciones sucesivas.

Los espectros de infrarrojo (IR) se adquirieron en un espectrofotómetro NICOLET AVATER 360 FTIR, empleando pastillas de bromuro de potasio para las sustancias sólidas y celdas de bromuro de potasio para las sustancias líquidas.

La obtención de los cromatogramas y los espectros de masas se realizó en un cromatógrafo de gases HP 5890 serie II acoplado a un detector selectivo de masas HP 5972 (70 eV).

La adquisición de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional ^1H y ^{13}C , bidimensional de correlación homonuclear (H,H-COSY) y bidimensional de correlación heteronuclear (HSQC y HMBC) se llevó a cabo en un espectrómetro BRUKER ULTRASHIELD-400, empleando cloroformo deuterado (CDCl_3) como disolvente y como patrón de referencia interno.

4.1. PREPARACIÓN DE LAS *N*-ALILANILINAS **1a-h**²⁸⁻³⁴



- a: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}$
- b: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{F}$
- c: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Cl}$
- d: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{Br}$
- e: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{OCF}_3$
- f: $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^3 = \text{CH}_3$
- g: $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{H}, \text{R}^1 = \text{R}^4 = \text{CH}_3$
- h: $\text{R}^3 = \text{R}^4 = \text{H}, \text{R}^1 = \text{CH}_3, \text{R}^2 = \text{Cl}$

Figura 5. Estructura general de las *N*-alilanilinas **1a-h**.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 100 mL de capacidad, se disolvieron 20.0 mmoles de la correspondiente anilina, en 20 mL de dimetilformamida (DMF) anhidra. Consecutivamente, se agregaron 10.0 mmoles de carbonato de sodio (Na_2CO_3) y pequeñas cantidades de yoduro de potasio (KI). La mezcla de reacción se sometió a agitación vigorosa, y posteriormente se le adicionó, gota a gota, 20.0 mmoles de cloruro de alilo ($\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl}$) disueltos DMF anhidra. Finalizada la adición del agente alquilante, la masa de reacción se dejó en agitación constante durante 10-30 horas a una temperatura entre 25-45 °C. Transcurrida la reacción, se adicionó agua y se procedió a realizar la extracción con cloroformo (3 x 60 mL). Los extractos orgánicos se recogieron en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro y luego el disolvente se destiló a presión reducida. El crudo de la reacción se purificó por cromatografía en

columna, empleando como eluyente mezclas de hexano-acetato de etilo, con aumento gradual de la polaridad (70:1, 60:1, 50:1, 40:1) Las *N*-alil-anilinas **1a-h** fueron aisladas como aceites amarillos de poca viscosidad.

4.1.1. *N*-alil-anilina **1a.** De 2.00 g (21.51 mmoles) de anilina, 1.76 mL (21.51 mmoles) de cloruro de alilo, 2.28 g (21.51 mmoles) de carbonato de sodio y 0.54 g (3.23 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 12 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 1.72 g (12.90 mmoles, 60%) del producto **1a**, C₉H₁₁N (133 g/mol).

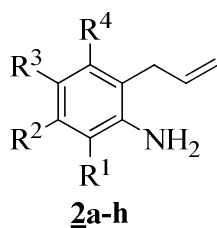
4.1.2. *N*-alil-4-fluoroanilina **1b.** De 2.50 g (22.52 mmoles) de *p*-fluoroanilina, 1.84 mL (22.52 mmoles) de cloruro de alilo, 2.39 g (22.52 mmoles) de carbonato de sodio y 0.56 g (3.38 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 10 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 1.87 g (12.39 mmoles 55%) del producto **1b**, C₉H₁₀FN (151 g/mol).

4.1.3. *N*-alil-4-cloroanilina **1c.** De 3.00 g (23.53 mmoles) de *p*-cloroanilina, 1.93 mL (23.53 mmoles) de cloruro de alilo, 2.49 g (23.53 mmoles) de carbonato de sodio y 0.59 g (3.53 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 15 horas de agitación a 45 °C, se obtuvieron 2.76 g (16.47 mmoles 70%) del producto **1c**, C₉H₁₀ClN (167.5 g/mol).

4.1.4. *N*-alil-4-bromoanilina **1d.** De 3.50 g (20.47 mmoles) de *p*-cloroanilina, 1.67 mL (20.47 mmoles) de cloruro de alilo, 2.17 g (20.47 mmoles) de carbonato de sodio y 0.51g (3.07 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 15 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 2.42 g (11.46 mmoles 56%) del producto **1d**, C₉H₁₀BrN (211 g/mol).

- 4.1.5. *N*-alil-4-trifluorometoxianilina 1e.** De 3.50 g (19.77 mmoles) de 4-trifluorometoxianilina, 1.62 mL (19.77 mmoles) de cloruro de alilo, 2.10 g (19.77 mmoles) de carbonato de sodio y 0.49 g (2.97 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 30 horas de agitación a 45 °C, se obtuvieron 3.22 g (14.83 mmoles 75%) del producto 1e, C₁₀H₁₀F₃NO (217 g/mol).
- 4.1.6. *N*-alil-4-metilanilina 1f.** De 2.50 g (23.36 mmoles) de *p*-toluidina, 1.91 mL (23.36 mmoles) de cloruro de alilo, 2.48 g (23.36 mmoles) de carbonato de sodio y 0.58 g (3.50 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 15 horas de agitación a 42 °C, se obtuvieron 1.85 g (12.62 mmoles 54%) del producto 1f, C₁₀H₁₃N (147 g/mol).
- 4.1.7. *N*-alil-2,5-dimetilanilina 1g.** De 2.50 g (20.66 mmoles) de 2,5-dimetilanilina, 1.69 mL (20.66 mmoles) de cloruro de alilo, 2.19 g (20.66 mmoles) de carbonato de sodio y 0.51 g (3.10 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 14 horas de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 2.16 g (13.43 mmoles 65%) del producto 1d, C₁₁H₁₅N (161 g/mol).
- 4.1.8. *N*-alil-3-cloro-2-metilanilina 1h.** De 3.00 g (21.19 mmoles) de 3-cloro-2-metilanilina, 1.73 mL (21.19 mmoles) de cloruro de alilo, 2.25 g (21.19 mmoles) de carbonato de sodio y 0.53 g (3.18 mmoles) de KI en 20 mL de DMF anhidra, y después de 22 horas de agitación a 40 °C, se obtuvieron 2.31 g (12.71 mmoles 60%) del producto 1f, C₁₀H₁₂ClN (181.6 g/mol).

4.2. TRANSPOSICIÓN AZA-CLAISEN DE LAS *N*-ALILANILINAS 1a-h²⁸⁻³⁴



- | |
|---|
| a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$ |
| b: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = F$ |
| c: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Cl$ |
| d: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Br$ |
| e: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OCF_3$ |
| f: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = CH_3$ |
| g: $R^2 = R^3 = H, R^1 = R^4 = CH_3$ |
| h: $R^3 = R^4 = H, R^1 = CH_3, R^2 = Cl$ |

Figura 6. Estructura general de las *orto*-alilanilinas 2a-h.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 10 mL de capacidad, provisto de un condensador unido a una trampa de humedad (cloruro de calcio), fueron depositados 10 mmoles de las correspondientes *N*-alilanilinas 1a-h y 15 mmoles del ácido de Lewis trifluoruro de boro-dietil éter ($BF_3 \cdot OEt_2$). La mezcla se calentó entre 120-145 °C durante 5-12 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta un pH básico ($pH \approx 9$), y se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). La fase orgánica se lavó dos veces con agua y luego se depositó en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue destilado a presión reducida y el crudo fue purificado mediante cromatografía en columna, utilizando mezclas de heptano-acetato de etilo como eluyente e incrementando de manera gradual la polaridad (60:1, 40:1, 20:1). Los productos 2a-h fueron obtenidos como aceites amarillos de baja viscosidad.

4.2.1. 2-Alilanilina 2a. De 1.00 g (7.52 mmoles) de la *N*-alilanilina 1a y 1.43 mL (11.28 mmoles) de trifluoruro de boro-dietil éter ($BF_3 \cdot OEt_2$), y después de 12

horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.6 g (4.51 mmoles, 60%) del producto transpuesto **2a**, C₉H₁₁N (133 g/mol).

4.2.2. 2-Alil-4-fluoroanilina 2b. De 1.00 g (6.62 mmoles) de la *N*-alil-4-fluoroanilina **1b** y 1.26 mL (9.93 mmoles) de trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂), y después de 10 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.54 g (3.58 mmoles, 54 %) del producto transpuesto **2b**, C₉H₁₀FN (151 g/mol).

4.2.3. 2-Alil-4-cloroanilina 2c. De 1.00 g (5.97 mmoles) de la *N*-alil-4-cloroanilina **1c** y 1.14 mL (8.96 mmoles) de trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂), y después de 10 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.56 g (3.34 mmoles, 55%) del producto transpuesto **2c**, C₉H₁₀ClN (167.5 g/mol).

4.2.4. 2-Alil-4-bromoanilina 2d. De 1.00 g (4.74 mmoles) de la *N*-alil-4-bromoanilina **1d** y 0.9 mL (7.11 mmoles) de trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂), y después de 10 horas de calentamiento a 145 °C, se obtuvieron 0.50 g (2.37 mmoles, 50%) del producto transpuesto **2d**, C₉H₁₀BrN (211 g/mol).

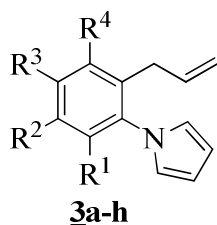
4.2.5. 2-Alil-4-trifluorometoxianilina 2e. De 1.00 g (4.61 mmoles) de la *N*-alil-4-trifluorometoxianilina **1e** y 0.88 mL (6.91 mmoles) de trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂), y después de 10 horas de calentamiento a 140 °C, se obtuvieron 0.65 g (3 mmoles, 65%) del producto transpuesto **2e**, C₁₀H₁₀F₃NO (217 g/mol).

4.2.6. 2-Alil-4-metilanilina 2f. De 1.00 g (6.80 mmoles) de la *N*-alil-4-metilanilina **1f** y 1.29 mL (10.2 mmoles) de trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂), y después de 10 horas de calentamiento a 136 °C, se obtuvieron 0.68 g (4.63 mmoles, 68%) del producto transpuesto **2f**, C₁₀H₁₃N (147 g/mol).

4.2.7. 2-Alil-3,6-dimetilanilina 2g. De 1.00 g (6.21 mmoles) de la *N*-alil-2,5-dimetilanilina 1g y 1.18 mL (9.32 mmoles) de trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂), y después de 5 horas de calentamiento a 130 °C, se obtuvieron 0.65 g (4.04 mmoles, 65%) del producto transpuesto 2g, C₁₁H₁₅N (161 g/mol).

4.2.8. 6-Alil-3-cloro-2-metilanilina 2h. De 1.00 g (5.51 mmoles) de la *N*-alil-3-cloro-2-metilanilina 1h y 1.05 mL (8.26 mmoles) de trifluoruro de boro dietil éter (BF₃·OEt₂), y después de 6.5 horas de calentamiento a 132 °C, se obtuvieron 0.6 g (3.30 mmoles, 60%) del producto de transposición 2f, C₁₀H₁₂ClN (181.6 g/mol).

4.3. PREPARACIÓN DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1*H*-PIRROLES 3a-h A PARTIR DE LAS *orto*-ALILANILINAS 2a-h



- a:** R¹ = R² = R³ = R⁴ = H
b: R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = F
c: R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = Cl
d: R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = Br
e: R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = OCF₃
f: R¹ = R² = R⁴ = H, R³ = CH₃
g: R² = R³ = H, R¹ = R⁴ = CH₃
h: R³ = R⁴ = H, R¹ = CH₃, R² = Cl

Figura 7. Estructura general de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles 3a-h.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 10 mL de capacidad, provisto de un condensador unido a una trampa de humedad (cloruro de calcio), se depositaron 5 mmoles de las *orto*-alilanilinas 2a-h 1 mL (17.5 mmoles) de ácido acético y 5 mmoles de 2,5-dimetoxitetrahidrofurano. La mezcla de reacción en agitación constante se calentó entre 90-120 °C durante 2-3 horas. Transcurrido este tiempo, la masa de reacción se llevó hasta un pH ligeramente básico (pH ≈ 7.5) con una solución saturada de

carbonato de sodio y se extrajo con cloroformo (2 x 50 mL). El extracto se lavó dos veces con agua y luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro. El cloroformo fue eliminado a presión reducida y el crudo se purificó mediante cromatografía en columna, utilizando mezclas de heptano-acetato de etilo como eluyente e incrementando de manera gradual la polaridad (90:1, 80:1, 70:1). Los *N*-arilpirroles **3a-h** fueron obtenidos como aceites transparentes de baja viscosidad.

4.3.1. 1-(2-Alilfenil)-1*H*-pirrol **3a.** De 0.8 g (6.02 mmoles) de 2-alilanilina **2a**, 1.19 mL (21.51 mmoles) de ácido acético y 0.78 g (6.02 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 3 horas de agitación a 90 °C, se obtuvieron 1.01 g (5.53 mmoles, 92%) del producto **3a**. C₁₃H₁₃N (183 g/mol). R_f = 0.48 (heptano).

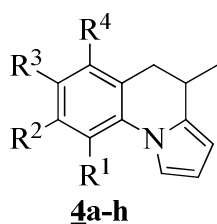
4.3.2. 1-(2-Alil-4-fluorofenil)-1*H*-pirrol **3b.** De 0.8 g (5.3 mmoles) de 2-alil-4-fluoroanilina **2b**, 1.05 mL (18.54 mmoles) de ácido acético y 0.69 g (5.3 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 2.5 horas de agitación a 100 °C, se obtuvieron 0.85 g (4.24 mmoles, 80%) del producto **3b**. C₁₃H₁₂FN (201 g/mol). R_f = 0.45 (heptano).

4.3.3. 1-(2-Alil-4-clorofenil)-1*H*-pirrol **3c.** De 0.8 g (4.78 mmoles) de 2-alil-4-cloroanilina **2c**, 0.95 mL (16.72 mmoles) de ácido acético y 0.62 g (4.78 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 2.5 horas de agitación a 110 °C, se obtuvieron 0.85 g (3.92 mmoles, 82%) del producto **3c**. C₁₃H₁₂ClN (217.5 g/mol). R_f = 0.48 (heptano).

4.3.4. 1-(2-Alil-4-bromofenil)-1*H*-pirrol **3d.** De 0.8 g (3.79 mmoles) de 2-alil-4-bromoanilina **2d**, 0.75 mL (13.27 mmoles) de ácido acético y 0.49 g (3.79 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 2.5 horas de agitación a 110 °C, se obtuvieron 0.92 g (3.53 mmoles, 93%) del producto **3d**. C₁₃H₁₂BrN (261 g/mol). R_f = 0.45 (heptano).

- 4.3.5. 1-(2-Alil-4-trifluorometoxifenil)-1H-pirrol 3e.** De 0.8 g (3.69 mmoles) de 2-alil-4-trifluorometoxianilina 2e, 0.73 mL (12.90 mmoles) de ácido acético y 0.48 g (3.69 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 2.5 horas de agitación a 112 °C, se obtuvieron 0.79 g (2.95 mmoles, 80%) del producto 3e. C₁₄H₁₂F₃NO (267 g/mol). R_f = 0.45 (heptano).
- 4.3.6. 1-(2-Alil-4-metilfenil)-1H-pirrol 3f.** De 0.8 g (5.44 mmoles) de 2-alil-4-metilfenil-anilina 2f, 1.08 mL (19.05 mmoles) de ácido acético y 0.7 g (5.44 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 2 horas de agitación a 112 °C, se obtuvieron 0.88 g (4.46 mmoles, 82%) del producto 3f. C₁₄H₁₅N (197 g/mol). R_f = 0.5 (heptano).
- 4.3.7. 1-(2-Alil-3,6-dimetilfenil)-1H-pirrol 3g.** De 0.8 g (4.97 mmoles) de 2-alil-3,6-dimetilfenil-anilina 2g, 0.98 mL (17.39 mmoles) de ácido acético y 0.64 g (4.97 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 2 horas de agitación a 115 °C, se obtuvieron 0.82 g (3.88 mmoles, 78%) del producto 3g. C₁₅H₁₇N (211 g/mol). R_f = 0.5 (heptano).
- 4.3.8. 1-(6-Alil-3-cloro-2-metilfenil)-1H-pirrol 3h.** De 0.8 g (4.41 mmoles) de 6-alil-3-cloro-2-metilfenil-anilina 2h, 0.87 mL (15.42 mmoles) de ácido acético y 0.57 g (4.78 mmoles) de 2,5-dimetoxitetrahydrofurano, y después de 2.5 horas de agitación a 110 °C, se obtuvieron 0.93 g (4.01 mmoles, 91%) del producto 3h. C₁₄H₁₄ClN (231.6 g/mol). R_f = 0.53 (heptano).

4.4. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLES **3a-h**. SÍNTESIS DE LAS 4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS **4a-h**



- | |
|--|
| <p>a: $R^1 = R^2 = R^3 = R^4 = H$
b: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = F$
c: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Cl$
d: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = Br$
e: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = OCF_3$
f: $R^1 = R^2 = R^4 = H, R^3 = CH_3$
g: $R^2 = R^3 = H, R^1 = R^4 = CH_3$
h: $R^3 = R^4 = H, R^1 = CH_3, R^2 = Cl$</p> |
|--|

Figura 8. Estructura general de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

Metodología general

En un balón de fondo redondo de 10 mL de capacidad, se disolvieron 2 mmoles del respectivo 1-(2-alilaril)-1H-pirrol **3a-h** en 4 mL de diclorometano. Posteriormente, se adicionaron, gota a gota, 8 mmoles de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla de reacción se dejó en agitación por un período de 4-20 minutos. Luego, la mezcla de reacción se depositó en un vaso y se le adicionó una solución saturada de bicarbonato de sodio hasta un pH ligeramente básico ($pH \approx 7-8$), y se extrajo con cloroformo (4 x 20 mL). La fase orgánica se lavó dos veces con agua y luego se depositó en un Erlenmeyer sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente fue evaporado a presión reducida y el crudo de la reacción fue purificado por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (90:1, 80:1, 70:1). Las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h** se obtuvieron como aceites transparentes viscosos y/o como sólidos blancos.

- 4.4.1. 4-Metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina 4a.** De 0.5 g (2.73 mmoles) de 1-(2-alilfenil)-1*H*-pirrol 3a en 4 mL de diclorometano y 0.58 mL (10.93 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 15 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.24 g (1.31 mmoles, 48%) del producto 4a, C₁₃H₁₃N (183 g/mol), como un aceite viscoso e incoloro. R_f = 0.38 (90:1 heptano-acetato de etilo).
- 4.4.2. 7-Fluoro-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina 4b.** De 0.5 g (2.49 mmoles) de 1-(2-alil-4-fluorofenil)-1*H*-pirrol 3b en 4 mL de diclorometano y 0.53 mL (9.95 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 24 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.19 g (0.92 mmoles, 37%) del producto 4b, C₁₃H₁₂FN (201 g/mol), como un sólido blanco. P.f. 30-31 °C. R_f = 0.38 (90:1 heptano-acetato de etilo).
- 4.4.3. 7-Cloro-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina 4c.** De 0.5 g (2.30 mmoles) de 1-(2-alil-4-clorofenil)-1*H*-pirrol 3c en 4 mL de diclorometano y 0.49 mL (9.20 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 18 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.16 g (0.74 mmoles, 32%) del producto 4c, C₁₃H₁₂ClN (217.5 g/mol), como un sólido blanco. P.f. 73-74 °C. R_f = 0.45 (90:1 heptano-acetato de etilo).
- 4.4.4. 7-Bromo-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina 4d.** De 0.5 g (1.91 mmoles) de 1-(2-alil-4-bromofenil)-1*H*-pirrol 3d en 4 mL de diclorometano y 0.41 mL (7.63 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 12 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.2 g (0.75 mmoles, 38%) del producto 4d, C₁₃H₁₂BrN (261 g/mol), como un sólido amarillo. P.f. 73-74 °C. R_f = 0.48 (90:1 heptano-acetato de etilo).

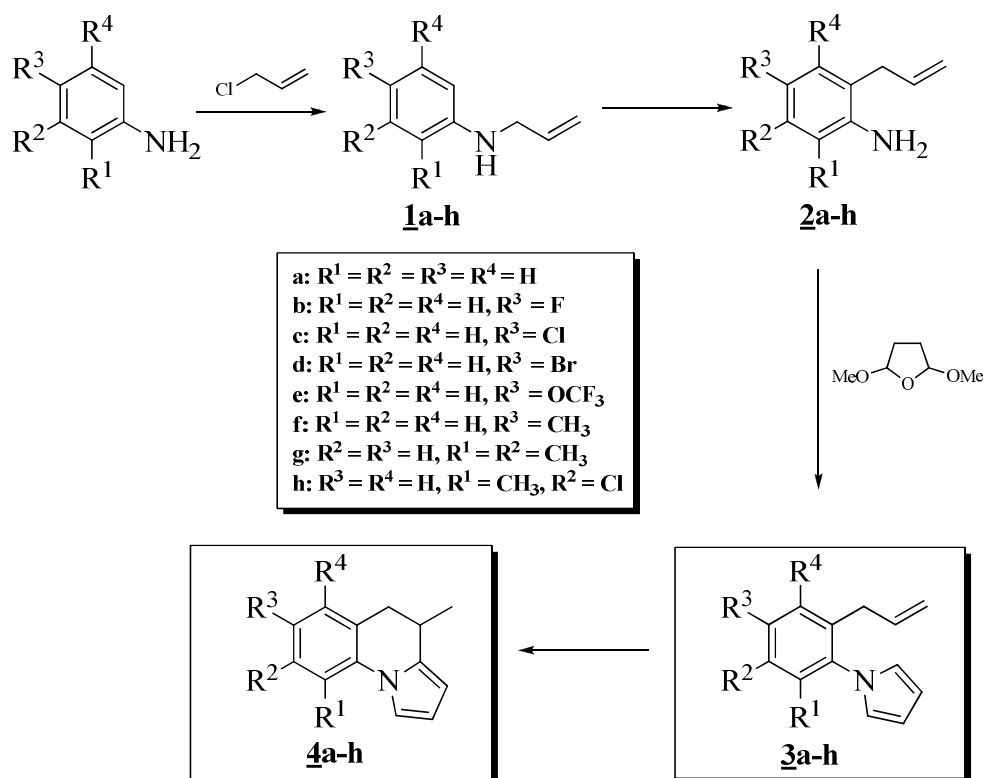
- 4.4.5. 4-Metil-7-trifluorometoxi-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolina 4e.** De 0.5 g (1.87 mmoles) de 1-(2-alil-4-trifluorometoxifenil)-1*H*-pirrol 3e en 4 mL de diclorometano y 0.4 mL (7.49 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 27 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.18 g (0.66 mmoles, 35%) del producto 4e, C₁₄H₁₂F₃NO (267 g/mol), como un aceite viscoso amarillo. R_f = 0.45 (90:1 heptano-acetato de etilo).
- 4.4.6. 4,7-Dimetil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolina 4f.** De 0.5 g (2.54 mmoles) de 1-(2-alil-4-metilfenil)-1*H*-pirrol 3f en 4 mL de diclorometano y 0.54 mL (10.15 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 6 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.26 g (1.32 mmoles, 52%) del producto 4f, C₁₄H₁₅N (197 g/mol), como un sólido blanco. P.f. 40-41 °C. R_f = 0.58 (90:1 heptano-acetato de etilo).
- 4.4.7. 4,6,9-Trimetil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolina 4g.** De 0.5 g (2.37 mmoles) de 1-(2-alil-3,6-dimetilfenil)-1*H*-pirrol 3g en 4 mL de diclorometano y 0.5 mL (9.48 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 4 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.08 g (0.36 mmoles, 15%) del producto 4g, C₁₅H₁₇N (211 g/mol), como un aceite viscoso e incoloro. R_f = 0.48 (90:1 heptano-acetato de etilo).
- 4.4.8. 8-Cloro-4,9-dimetil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolina 4h.** De 0.5 g (2.16mmoles) de 1-(6-alil-3-cloro-2-metilfenil)-1*H*-pirrol 3h en 4 mL de diclorometano y 0.43 mL (8.64 mmoles) de ácido sulfúrico concentrado, y después de 10 minutos de agitación a temperatura ambiente, se obtuvieron 0.15 g (0.65 mmoles, 30%) del producto 4h, C₁₄H₁₄ClN (231.6 g/mol), como un sólido blanco. P.f. 51-52 °C. R_f = 0.48 (90:1 heptano-acetato de etilo).

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para ampliar la versatilidad sintética que poseen las *orto*-alililanilinas como bloques fundamentales en la construcción de sistemas heterocíclicos, y siendo el objetivo central de la presente investigación acceder a nuevos derivados pirrolo[1,2-*a*]quinolina, en el Laboratorio de Síntesis Orgánica (LSO) de la UIS se diseñó una ruta alterna y sencilla para abordar la síntesis de dichos derivados, explotando racionalmente el potencial de las *orto*-alililanilinas de reacciones clásicas como la síntesis de Clauson-Kaas y la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts.

En el esquema 12 se puede observar la secuencia de reacciones de la ruta de síntesis planteada, que permitió la preparación de las nuevas pirrolo[1,2-*a*]quinolinas, cumpliendo así con los objetivos propuestos y validando el alcance sintético de la ruta diseñada, generando nueva y valiosa información sobre esta clase de compuestos. Cabe resaltar, además, que las dos primeras reacciones involucradas en dicha ruta, ya han sido descritas previamente en trabajos realizados en el LSO.²⁸⁻³⁴ Por tal razón, la discusión de estos compuestos no hará parte de este capítulo.

A continuación se dará a conocer detalladamente los resultados obtenidos en la presente investigación.



Esquema 12. Estrategia sintética empleada para acceder a los *N*-arilpirroles **3a-h** y a las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

5.1. SÍNTESIS DE LOS PRECURSORES CLAVE, LOS 1-(2-ALILARIL)-1H-PIRROLES **3a-h**

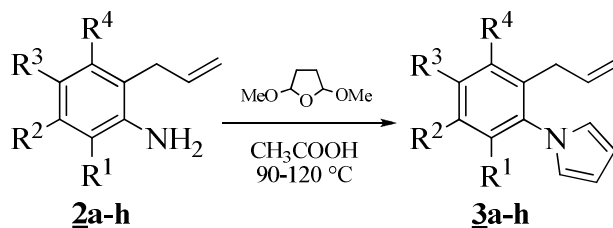
En la preparación de los precursores estratégicos **3a-h**, fue necesario sintetizar previamente los compuestos *N*-alilados **1a-h** a partir de las correspondientes anilinas seleccionadas. La reacción se llevó a cabo empleando cloruro de alilo como agente alquilante, en presencia de carbonato de sodio, yoduro de potasio y DMF como disolvente. En las condiciones empleadas se formaron dos productos: uno derivado del proceso de mono *N*-alilación, el cual resultó ser el producto mayoritario, y el otro que corresponde al producto de doble *N*-alilación. Las *N*-alilanilinas **1a-h** fueron aisladas y purificadas por cromatografía en columna, empleando como adsorbente sílica-gel y como eluyente, mezclas de hexano-acetato de etilo hexano con aumento

gradual de la polaridad (70:1, 60:1, 50:1, 40:1). Los derivados **1a-h** se obtuvieron como aceites amarillos de poca viscosidad con rendimientos del 75-54%.

Una vez obtenidos y caracterizados, los productos **1a-h** fueron sometidos a un proceso de transposición aza-Claisen con el fin de convertirlos en sus regioisómeros, las *orto*-alililanilinas **2a-h**. Este reordenamiento se realizó al someter a calentamiento las *N*-alililanilinas **1a-h** en la presencia del ácido de Lewis trifluoruro de boro-dietil éter (BF₃·OEt₂). Las *orto*-alililanilinas **2a-h** fueron purificadas por cromatografía en columna, utilizando como adsorbente sílica-gel y como eluyente, una mezcla de heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (60:1, 40:1, 20:1); se obtuvieron como aceites amarillos con rendimientos del 68-50%.

Las 2-alililanilinas **2a-h** son compuestos fundamentales en la ruta de síntesis planteada debido a que poseen un grupo amino libre con propiedades nucleofílicas, lo cual los hace candidatos idóneos para llevar a cabo la síntesis de Clauson-Kaas, y así obtener los precursores clave. Otra característica estructural de este tipo de compuestos, es el fragmento alílico que se puede visualizar como un centro de fácil protonación para generar nuevos acoples carbono-carbono, vía sustitución electrofílica aromática.

Una vez obtenidos los compuestos **2a-h**, éstos fueron utilizados como sustratos de partida en la síntesis de pirroles de Clauson-Kaas, para transformarlos en los correspondientes 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**, para lo cual los derivados **2a-h** se hicieron reaccionar con el 2,5-dimetoxitetrahydrofurano en ácido acético. Cada mezcla de reacción se calentó a 90-120°C durante 2-3 horas (Esquema 13).³⁵ Los crudos de reacción fueron purificados por cromatografía en columna, empleando como adsorbente sílica-gel y como eluyente, una mezcla heptano-acetato de etilo con aumento gradual de la polaridad (90:1, 80:1, 70:1). De esta manera, se obtuvieron los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**, como aceites incoloros poco viscosos con rendimientos entre el 93-78%.



Esquema 13. Síntesis de los precursores clave, los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**.

El efecto donador o atractor de densidad electrónica que ejercen los sustituyentes del anillo de benceno sobre los rendimientos de la reacción es importante en esta transformación química. En el caso de los grupos donadores de electrones, aunque aumentan la nucleofilia del grupo amino en la anilina, a su vez, incrementan la probabilidad de reacciones de descomposición en el núcleo pirrólico recién formado, en las condiciones ácidas del medio de reacción. Por tal razón, los derivados **3f** y **3g** presentaron tiempos de reacción más cortos; aunque hubo una disminución en los rendimientos, especialmente para el derivado **3g**. En cuanto a los derivados **3b**, **3c** y **3e**, los cuales presentan sustituyentes electroattractores en posición *para*, se observó que al disminuir la nucleofilia del grupo amino en la anilina se incrementaron los tiempos de reacción, pero hubo una disminución en los rendimientos, por lo que se realizó un leve aumento en la temperatura de la reacción. No obstante, los rendimientos no lograron superar el 82-80%, debido probablemente a procesos de descomposición.

El curso de cada reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina (CCF), la cual reveló que el sustrato de partida se consumió completamente y otros productos de descomposición se formaron conjuntamente con el producto de condensación. La coloración café oscura de los crudos de reacción, también es un claro indicio de la descomposición del núcleo de pirrol.³⁶

Los compuestos **3a-h** fueron caracterizados mediante espectroscopía de infrarrojo (IR), cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM) y resonancia magnética nuclear uni- y bidimensional (RMN).

El primer indicio sobre la formación de los derivados **3a-h**, se encuentra en los espectros de IR (Anexo 1.1), en los que es evidente la desaparición de las bandas de absorción de vibración de tensión simétrica y asimétrica del enlace N-H alrededor de 3250 y 3450 cm^{-1} , características para las aminas primarias precursoras **2a-h**. También registran las bandas de absorción características de los pirroles:³⁷ en 1558-1575 cm^{-1} la vibración de tensión del enlace C=C, en 1064-1070 cm^{-1} la flexión fuera del plano del enlace =C-H, y en 1317-1326 cm^{-1} la vibración de tensión del enlace C-N. Adicionalmente, se observan las bandas características del grupo alilo: en 1637-1639 cm^{-1} la vibración de tensión del enlace C=C, y en 916-925 cm^{-1} la flexión fuera del plano del enlace =C-H. La presencia de las anteriores bandas de absorción es la primera prueba espectroscópica de la formación de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h** deseados. En la tabla 1 se reportan las principales bandas de absorción en el infrarrojo de los derivados **3a-h** junto con los correspondientes porcentajes de rendimiento de cada uno de ellos.

En los espectros de masas (Anexo 1.2) se registran los picos de los iones moleculares con intensidades del 9-60%, cuya relación m/z coincide con los pesos de las fórmulas condensadas de los compuestos **3a-h**.

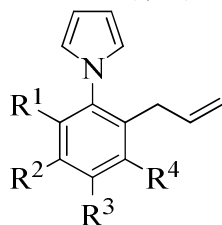
Tabla 1. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**.

Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)						Rendimientos %
	Vib. T. C=C Del Alilo	Vib. T. C=C Del anillo Pirrónico	Vib. T. C=C Del anillo Bencénico	Vib. T. C-N Del Pirrol	Vib. F. =C-H Del Pirrol	Vib. F. =C-H Del Alilo	
3a	1637	1558	1502	1070	1326	921	92
3b	1639	1560	1508	1068	1330	919	80
3c	1637	1558	1498	1068	1326	923	82
3d	1637	1560	1496	1066	1326	923	93
3e	1639	1575	1506	1070	1330	923	80
3f	1637	1558	1506	1066	1326	925	82
3g	1637	1560	1494	1064	1317	916	78
3h	1639	1558	1490	1066	1321	917	91

Inicialmente, el ión molecular sufre un reordenamiento formando un catión radical de tipo dihidropirrol[1,2-*a*]quinolinio. La principal fragmentación se debe a la pérdida de un radical metilo con la consiguiente formación del catión Φ_1 , el cual constituye, para todos los casos, el ión pico de base. Otra pérdida característica, es la de un átomo de hidrógeno que condiciona la generación del catión Φ_2 , el cual se encuentra altamente estabilizado por resonancia. La pérdida simultánea de un átomo de hidrógeno y de un radical metilo da origen al catión radical de tipo pirrol[1,2-*a*]quinolinio Φ_3 . Un segundo posible reordenamiento del ión molecular condiciona la formación de un catión radical de tipo pirrol[1,2-*a*]indolinio, el cual pierde un radical etilo y forma el catión Φ_4 . Para los derivados **3c**, **3d**, **3e** y **3h** es característico que sufran la pérdida simultánea de Cl, Br o OCF₃ y un radical metilo, según el sustituyente que posean, y generen el catión radical Φ_5 ; debido a esta pérdida, gran parte de los fragmentos propuestos disminuyen sus intensidades a tal punto de no registrarse en el fragmentograma, al parecer porque la molécula prefiere seguir fragmentándose a partir de Φ_5 . En el esquema 14 se proponen las posibles rutas de fragmentación de los iones moleculares de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**,

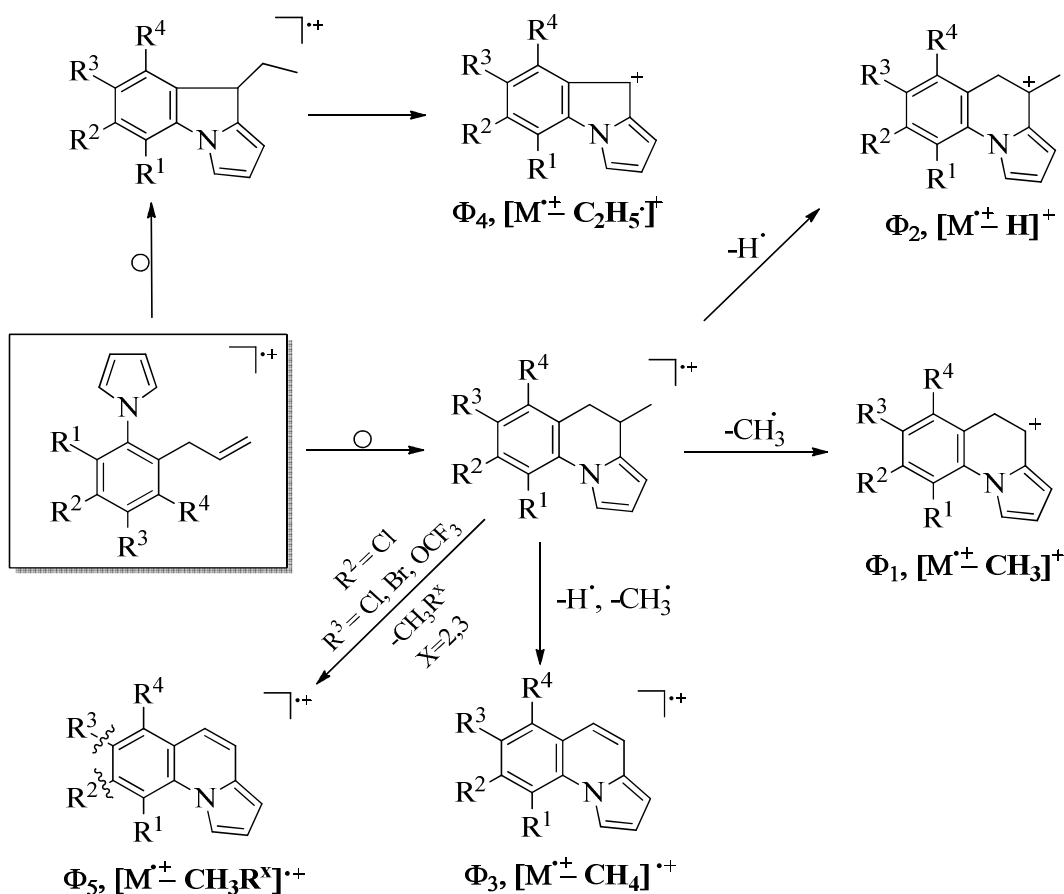
mientras que en la tabla 2 se consignan los datos referentes a los principales iones y sus intensidades relativas.

Tabla 2. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**.

IONES (I, %)						
						
Compuesto	M^{++}	Φ_1	Φ_2	Φ_3	Φ_4	Φ_5
3a	183 (39)	168 (100) $M^{++}-15$	182 (36) $M^{++}-1$	167 (54) $M^{++}-16$	154 (15) $M^{++}-29$	—
3b	201 (39)	186 (100) $M^{++}-15$	200 (36) $M^{++}-1$	185 (54) $M^{++}-16$	172 (15) $M^{++}-29$	—
3c	217 (60)*	202 (100) $M^{++}-15$	216 (51) $M^{++}-1$	201 (21) $M^{++}-16$	188 (6) $M^{++}-29$	167 (82) $M^{++}-50$
3d	261 (48) [†]	246 (76) $M^{++}-15$	260 (40) $M^{++}-1$	—	232 (2) $M^{++}-29$	167 (100) $M^{++}-94$
3e	267 (51)	252 (100) $M^{++}-15$	266 (42) $M^{++}-1$	251 (24) $M^{++}-16$	238 (3) $M^{++}-29$	167 (18) $M^{++}-100$
3f	197 (60)	182 (100) $M^{++}-15$	196 (45) $M^{++}-1$	181 (33) $M^{++}-16$	168 (12) $M^{++}-29$	—
3g	211(50)	196 (100) $M^{++}-15$	210 (38) $M^{++}-1$	195 (29) $M^{++}-16$	182 (10) $M^{++}-29$	—
3h	231 (9)*	216 (100) $M^{++}-15$	230 (12) $M^{++}-1$	—	202 (3) $M^{++}-29$	181 (27) $M^{++}-50$

* relativo al isótopo ^{35}Cl

[†] relativo al isótopo ^{79}Br



Esquema 14. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**.

El análisis de los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional protónica (Anexo 1.3) y de carbono 13 (Anexo 1.4), así como de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear $^1H, ^1H$ -COSY (Anexo 1.5) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (Anexo 1.6), permitió corroborar de manera inequívoca la identidad estructural de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**.

Los espectros de RMN 1H confirman la desaparición del singlete ancho que generaban los protones del grupo amino primario de los precursores **2a-h**, el cual se registraba en los espectros en el rango de 3.65-3.45 ppm (Anexo 1.7). En la región intermedia de los espectros se registran las señales correspondientes al grupo alilo,

siendo los protones metilénicos (-CH₂-) los que aparecen en la región comprendida entre 3.00-3.31 ppm, y resuenan como doblete de triplete (dt) o como doblete (d) para el derivado **3f**; los protones metínicos (-HC=) resuenan como doblete de doblete de triplete en el rango de 5.78-5.92 ppm, los protones metilénicos terminales (=CH_AH_B), resuenan cada uno como doblete de cuartete (dq) entre 4.75-5.01 ppm (protón **H_A**) y 5.00-5.11 ppm (**H_B**), con lo cual se corrobora que efectivamente el fragmento alílico no sufrió ninguna modificación durante la reacción.

A manera de ejemplo, en la figura 9 se reproduce el espectro de RMN ¹H del derivado **3d**, donde además de las señales anteriormente mencionadas, se observan claramente las señales características del anillo de benceno, junto con las del anillo de pirrol. La presencia de estas últimas señales es una prueba contundente de la formación de los correspondientes derivados **3a-h**. Debido a que los protones 1'-H/4'-H y 2'-H/3'-H del anillo de pirrol son químicamente equivalentes, las señales de sus protones se encuentran con el mismo desplazamiento químico. A campo bajo, en 6.59-6.85 ppm, resuenan como un triplete (t) los protones 1'-H/4'-H. A campo más alto, en 6.29-6.36 ppm, se registra la señal de los protones 2'-H/3'-H, los cuales resuenan como un triplete (t). La diferencia en los desplazamientos químicos se debe a la cercanía que tienen los respectivos protones con respecto al átomo de nitrógeno, y por lo tanto al efecto desprotector del mismo. A campo bajo, se encuentran los protones característicos del benceno 3-H, 5-H y 6-H, los cuales resuenan como doblete (d) en 7.46 ppm, doblete de doblete (dd) en 7.41 ppm y doblete (d) en 7.14 ppm, respectivamente.

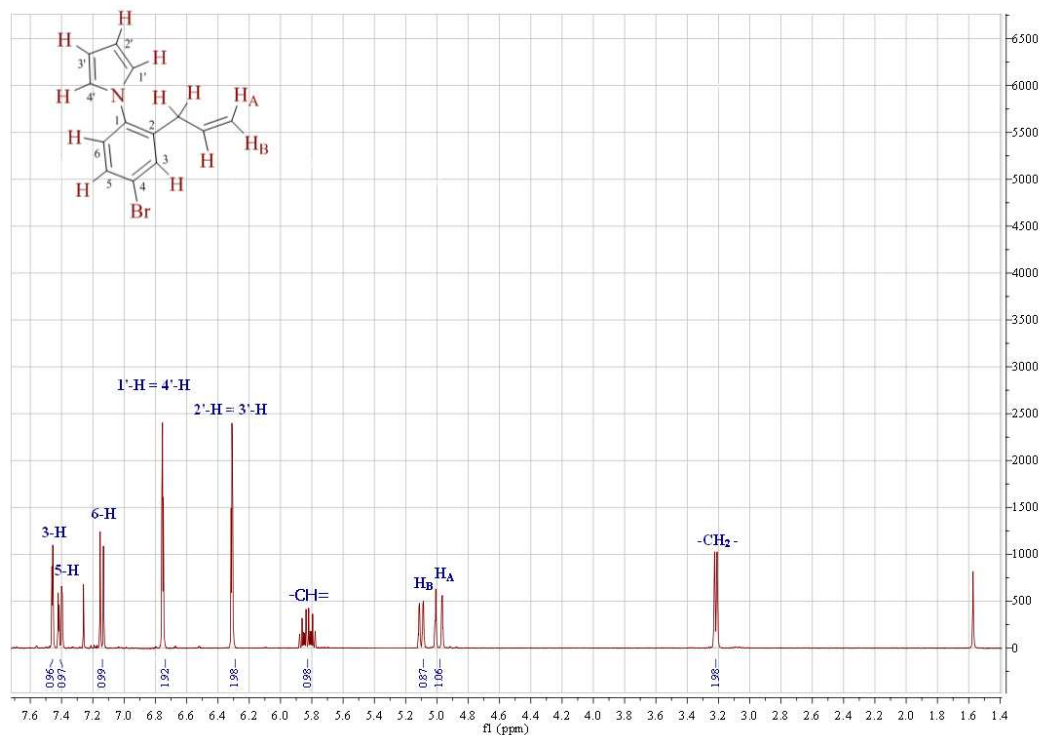


Figura 9. Espectro de RMN ^1H del 1-(2-alil-4-bromofenil)-1*H*-pirrol **3d**.

El análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (Anexo 1.5) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (Anexo 1.6), permitieron verificar la correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de los compuestos **3a-h**.

En la figura 10 se muestra el espectro $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY del derivado **3d**, en el que se registran las correlaciones gemínicas y vecinales de los protones en toda la molécula. Los protones metilénicos (-CH₂-) tienen una correlación de tipo vecinal con el protón metínico (-HC=) (línea verde), y a su vez este último presenta una correlación vecinal con los protones metilénicos terminales (=CH_AH_B), con el protón H_A (línea café) y con el protón H_B (línea naranja). La línea amarilla, representa la correlación existente entre el protón 1'-H con el protón 2'-H del anillo de pirrol. También es evidente la interacción existente entre los protones metilénicos (-CH₂-) y los protones (=CH_AH_B), con el protón H_A (línea azul) y con el protón H_B (línea morada). La línea negra hace

referencia a la correlación vecinal que tienen los protones 5-H y 6-H del anillo de benceno.

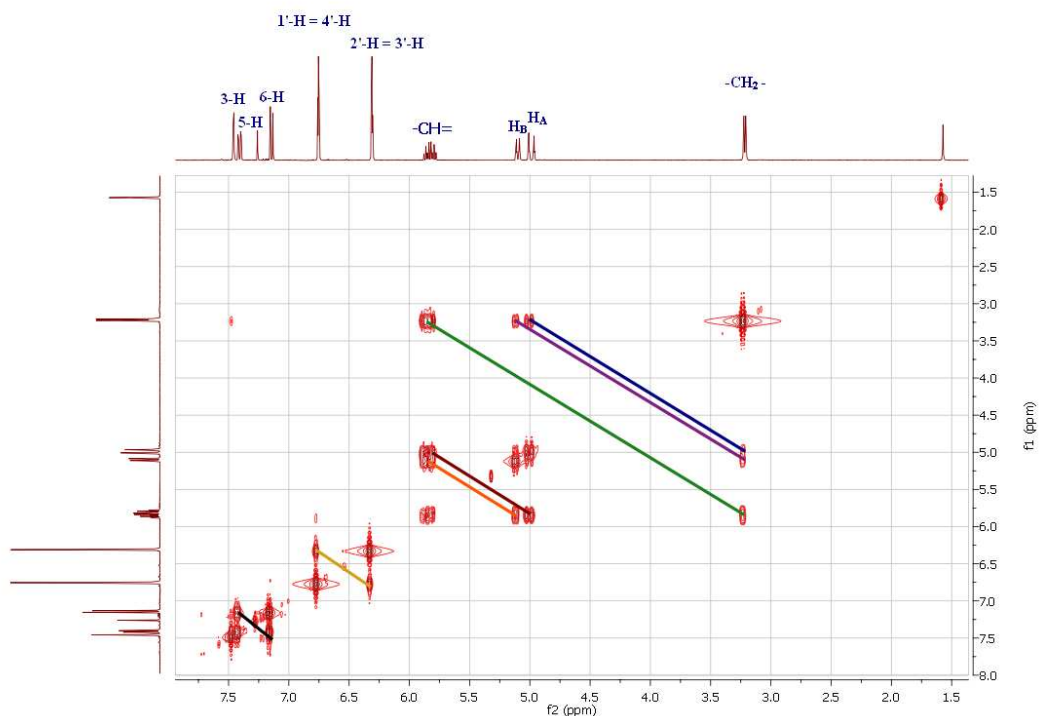


Figura 10. Espectro de correlación homonuclear ^1H , ^1H -COSY del derivado **3d**.

En la tabla 3 se encuentran consignados los valores de los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento y las multiplicidades de todos los protones presentes en los espectros de RMN ^1H de los derivados **3a-h**.

El análisis de los espectros de carbono 13 (Anexo 1.4) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (Anexo 1.6) permitió la asignación inequívoca de todos los átomos de carbono presentes en las moléculas, además de corroborar la correcta asignación de los protones realizada anteriormente.

Tabla 3. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**.

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)														
COMP.	Protones del Pirrol		Protones del Benceno				Protones Alílicos				Otros Protones			
	1'-H = 4'-H	2'-H = 3'-H	3-H	4-H	5-H	6-H	-CH ₂ -	=CH _A	=CH _B	=CH-	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
3a	6.85 dd 3.80,1.80	6.36 dd 3.80, 1.80	7.39-7.36 (m)	7.34-7.31 (m)	7.39-7.36 (m)	7.34-7.31 (m)	3.31 dt 6.40,1.60	5.01 dq 17.0,1.60	5.11 dq 10.20,1.60	5.92 ddt 17.0,10.20,6.40	—	—	—	—
3b	6.75 t 2.20	6.31 t 2.20	7.03 dd 9.60,2.80	—	6.97 td 8.40,2.80	7.25 dd 8.40,5.20	3.20 dt 6.40,1.40	5.0 dq 17.0,1.40	5.10 dq 10.0,1.40	5.84 ddt 17.0,10.0,6.40	—	—	—	—
3c	6.75 t 2.20	6.31 t 2.20	7.31 d 2.40	—	7.26 dd 8.40,2.40	7.20 d 8.40	3.22 dt 6.40,1.40	4.99 dq 17.20,1.40	5.10 dq 10.0,1.40	5.84 ddt 17.20,10.0,6.40	—	—	—	—
3d	6.76 t 2.20	6.31 t 2.20	7.46 d 2.40	—	7.41 dd 8.40,2.40	7.14 d 8.40	3.22 dt 6.40,1.60	4.99 dq 17.0,1.60	5.10 dq 10.20,1.60	5.83 ddt 17.0,10.20,6.40	—	—	—	—
3e	6.77 dd 4.20,2.20	6.32 dd 4.20,2.20	7.18 d 2.40	—	7.30 dd 8.80,2.40	7.26 d 8.80	3.24 dt 6.40,1.60	4.99 dq 17.20,1.60	5.11 dq 10.20,1.60	5.84 ddt 17.20,10.20,6.40	—	—	—	—
3f	6.77 t 2.10	6.30 t 2.10	7.12 s	—	7.09 dd 7.90,2.0	7.17 d 7.90	3.21 d 6.40	4.98 dq 17.0,1.60	5.06 dq 10.20,1.60	5.86 ddt 17.0,10.20,6.40	—	—	2.40 s	—
3g	6.59 t 2.10	6.29 t 2.10	—	7.07 d 7.7	7.13 d 7.7	—	3.01 dt 5.70,1.60	4.75 dq 17.10,1.60	5.96 dq 10.10,1.60	5.86 ddt 17.10,10.10,5.70	1.98 s	—	—	2.31 s
3h	6.59 t 2.0	6.32 t 2.0	7.08 d 8.4	7.37 d 8.4	—	—	3.0 dt 6.40,1.40	4.90 dq 17.0,1.40	5.0 dq 10.0,1.40	5.78 ddt 17.0,10.0,6.40	2.01 s	—	—	—

En el espectro de ^{13}C RMN del derivado **3d** tomado como ejemplo, se pueden apreciar las señales correspondientes a los carbonos del fragmento alílico, así como seis señales pertenecientes a los carbonos del anillo de benceno. Debido a la equivalencia magnética de los átomos de carbono 1'/4' y 2'/3' del anillo de pirrol, en los espectros de ^{13}C se registran dos señales muy intensas y que para todos los derivados de la serie se localizan en 121.9-122.5 ppm (carbonos 1' y 4') y 108.2-109.3 ppm (carbonos 2' y 3').

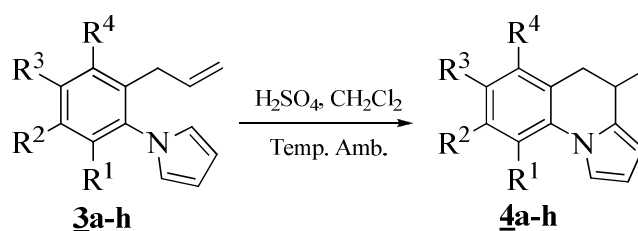
En la tabla 4 se consignan los valores de los desplazamientos químicos (constantes de acoplamiento y multiplicidad para el caso del derivado fluorado **3b**) de los carbonos presentes en las moléculas **3a-h**.

Tabla 4. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h**.

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)															
COMP.	Protones del Pirrol		Protones del Benceno						Protones Alílicos			Otros Protones			
	1'-C = 4'-C	2'-C = 3'-C	1-C	2-C	3-C	4-C	5-C	6-C	-CH ₂ -	=CH ₂	HC=	R ¹	R ²	R ³	R ⁴
4a	122.4	108.8	140.4	135.9	130.5	127.1	127.8	127.0	35.3	116.4	136.9	—	—	—	—
4b	122.5	109.0	136.4 d 3.0	138.6 d 7.8	116.8 d 22.5	161.8 d 245.6	113.7 d 22.4	128.7 d 8.7	35.2	117.0	136.0	—	—	—	—
4c	122.3	109.2	138.9	137.8	130.3	133.4	127.1	128.3	35.1	117.1	135.9	—	—	—	—
4d	122.3	109.2	139.4	138.0	133.3	121.4	130.1	128.6	35.1	117.2	135.9	—	—	—	—
4e	122.3	109.3	138.2	135.9	123.0	148.3 q 2.5	128.4	119.4	35.1	117.2	135.7	—	—	OCF ₃ 120.3 q 253.0	—
4f	122.8	108.6	137.6	135.6	130.9	133.6	128.0	126.4	35.2	116.2	137.0	—	—	21.2	—
4g	122.0	108.2	139.9	136.3	133.9	130.0	127.9	135.5	32.6	115.1	135.3	17.2	—	—	19.4
4h	121.9	108.9	140.4	136.9	127.7	129.0	132.7	135.2	35.1	136.7	116.4	15.1	—	—	—

5.2. CICLACIÓN INTRAMOLECULAR DE FRIEDEL-CRAFTS DE LOS DERIVADOS **3a-h**. PREPARACIÓN DE LAS NUEVAS 4-METIL-4,5-DIHIDRO-PIRROLO[1,2-*a*]QUINOLINAS **4a-h**

La síntesis de las nuevas 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**, se llevó a cabo a través de un proceso de ciclación electrofílica intramolecular de los derivados **3a-h**, siguiendo la metodología descrita por Park y colaboradores.³⁸ Para tal fin, inicialmente se disolvieron los correspondientes *N*-arilpirroles **3a-h** en diclorometano (CH₂Cl₂) y se hicieron reaccionar con ácido sulfúrico concentrado (H₂SO₄) a temperatura ambiente durante 4-27 minutos (Esquema 15). Los compuestos **4a-f** y **4h** fueron obtenidos con rendimientos entre 52-30%. El derivado **4g** se obtuvo con un rendimiento del 15%.



Esquema 15. Síntesis de las nuevas 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

Los rendimientos de la reacción se pueden explicar teniendo en cuenta las condiciones ácidas del medio de reacción, las cuales también provocaron la formación de resinas y de productos de descomposición de los compuestos **4a-h**. El control de las reacciones por CCF reveló además de la desaparición del sustrato de partida, la formación de diversos productos secundarios que no fue posible aislar.

En el caso del derivado **4g** el incremento en la densidad electrónica por la presencia de dos grupos metilo en su estructura, probablemente aumentó su susceptibilidad al medio de reacción, provocando de esta manera una disminución en los rendimientos obtenidos.

Con el propósito de mejorar los rendimientos de la ciclación, se decidió modificar las condiciones de reacción utilizando los ácidos, fosfórico y PPA como promotores de la ciclación. Sin embargo, en la mayoría de los casos los rendimientos estuvieron por debajo de los anteriormente determinados, debido probablemente a las altas temperaturas (80-90 °C) y los tiempos de reacción más prolongados que en este caso fueron necesarios para llevar a cabo el proceso de ciclación, lo cual ocasionó la formación de los productos colaterales en una mayor proporción. De esta manera se determinó que el ácido sulfúrico concentrado a temperatura ambiente, favorece la formación de los compuestos deseados con los mejores rendimientos.

El primer vestigio sobre la formación de las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h** se evidenció en sus espectros de infrarrojo (Anexo 2.1), los cuales mostraron la desaparición de las bandas de vibración de tensión del enlace C=C y la flexión fuera del plano del enlace =C-H, características del grupo alilo. La aparición de las señales en la región de 2956-2966 cm⁻¹, debida a la vibración del enlace C-H alifático, indicaron la presencia de grupos de carácter alifático (-CH, -CH₂, -CH₃) en las moléculas sintetizadas. Adicionalmente, se registran las señales características del anillo de pirrol en 1552-1569 cm⁻¹, 1157-1172 cm⁻¹ y 1321-1328cm⁻¹, debido a la vibración de tensión del enlace C=C, C-N y a la vibración de flexión del enlace =C-H, respectivamente. También se observa la vibración de tensión del enlace C=C del anillo de benceno registrada en 1489-1510 cm⁻¹.

En la tabla 5 se reportan los rendimientos y las bandas de absorción en el IR características de los derivados **4a-h**.

El análisis de los derivados **4a-h** por cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (GC-MS), aportó evidencia adicional sobre la formación de los productos esperados. Además, el análisis de los crudos de reacción por esta técnica no registró, en ningún caso, la presencia de los productos de ciclación

intramolecular en su modo *5-exo-trig*, sino que sólo se encontró registro de los productos de ciclación en su versión *6-exo-trig*.

Tabla 5. Rendimientos y bandas de absorción características en los espectros de IR de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

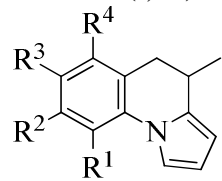
Compuesto	Bandas de Absorción (cm ⁻¹)					Rendimientos %
	Vib. T. C-H Alifatico	Vib. T. C=C Del Anillo Pirrónico	Vib. T. C=C Del Anillo Bencénico	Vib. F. =C-H Del Pirrol	Vib. T. C-N Del Pirrol	
4a	2962	1558	1500	1332	1168	48
4b	2964	1560	1506	1336	1162	37
4c	2956	1569	1500	1334	1166	32
4d	2956	1561	1496	1336	1166	38
4e	2966	1560	1508	1338	1162	35
4f	2962	1552	1510	1334	1172	52
4g	2958	1560	1490	1321	1166	15
4h	2964	1560	1489	1321	1157	30

En los fragmentogramas de **4a-h** se registran los picos de mediana intensidad de los iones moleculares (27-52%), cuya relación *m/z* coincide con los pesos moleculares de sus fórmulas condensadas (Anexo 2.2). La principal fragmentación de los iones moleculares involucra la pérdida de un radical metilo y la correspondiente formación del catión Φ_1 de tipo dihidropirrol[1,2-*a*]quinolinio, el cual constituye, en todos los casos, el ión pico de base, a excepción del derivado **4d**. En este último, el ión pico de base lo constituye el catión radical Φ_5 que posee una *m/z* de 167 unidades y que corresponde a la pérdida, a partir del ión molecular, de un átomo de bromo simultáneamente con un radical metilo (CH₃Br).

En el esquema 16 se propone la posible ruta de fragmentación de los iones moleculares de los derivados **4a-h**, mientras que en la tabla 6 se consignan los datos referentes a los principales iones y sus intensidades relativas.

La similitud entre los fragmentogramas de los derivados **4a-h** y sus precursores clave **3a-h**, se debe presumiblemente a la formación de un ión común a partir del cual ocurre la fragmentación de estos derivados.

Tabla 6. Iones característicos (m/z) y sus intensidades relativas (%) en los espectros de masas de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

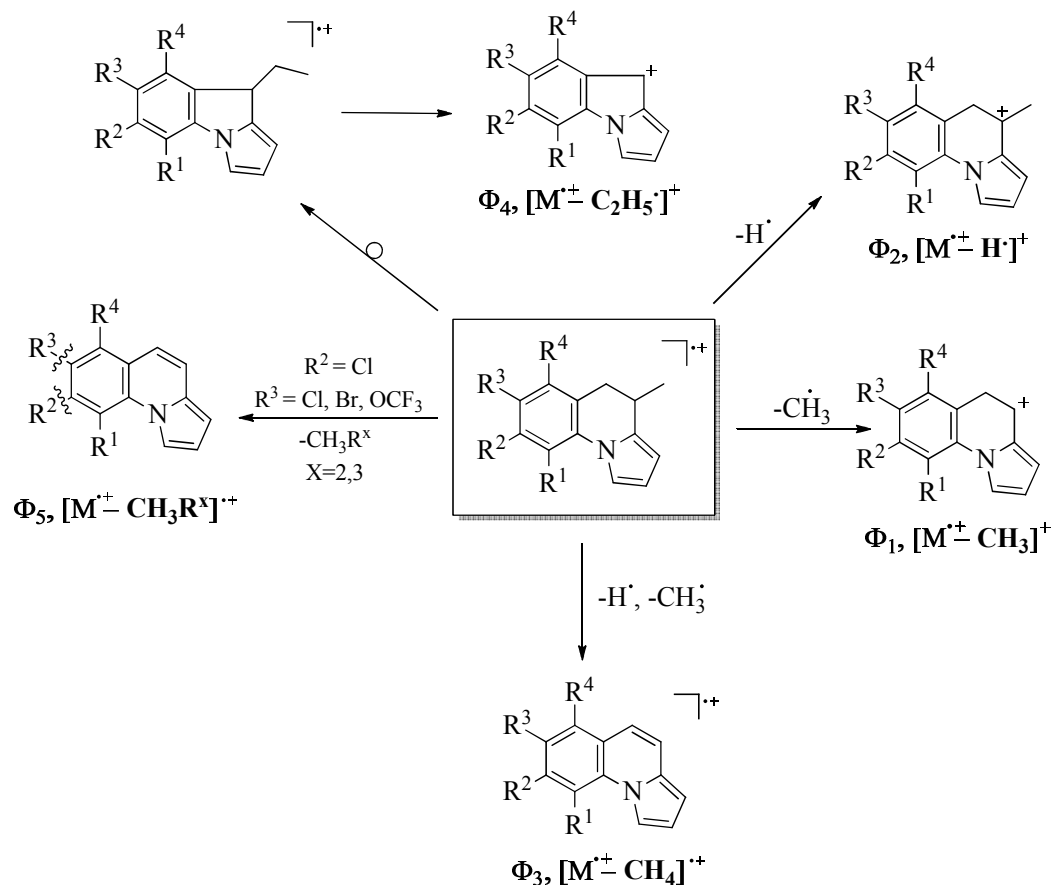
IONES (I, %)						
						
Compuesto	M^{++}	ϕ_1	ϕ_2	ϕ_3	ϕ_4	ϕ_5
4a	183 (30)	168 (100) $M^{++}-15$	182 (9) $M^{++}-1$	167 (39) $M^{++}-16$	154 (3) $M^{++}-29$	—
4b	201 (31)	186 (100) $M^{++}-15$	200 (10) $M^{++}-1$	185 (37) $M^{++}-16$	172 (3) $M^{++}-29$	—
4c	217 (45)*	202 (100) $M^{++}-15$	216 (12) $M^{++}-1$	201 (8) $M^{++}-16$	188 (3) $M^{++}-29$	167 (81) $M^{++}-50$
4d	261 (30)†	246 (82) $M^{++}-15$	260 (3) $M^{++}-1$	245 (6) $M^{++}-16$	—	167 (100) $M^{++}-94$
4e	267 (30)	252 (100) $M^{++}-15$	266 (9) $M^{++}-1$	251 (15) $M^{++}-16$	238 (3) $M^{++}-29$	167 (15) $M^{++}-100$
4f	197 (36)	182 (100) $M^{++}-15$	196 (9) $M^{++}-1$	181 (15) $M^{++}-16$	168 (6) $M^{++}-29$	—
4g	211 (40)	196 (100) $M^{++}-15$	—	—	182 (9) $M^{++}-29$	—
4h	231 (52)*	216 (100) $M^{++}-15$	230 (10) $M^{++}-1$	—	202 (3) $M^{++}-29$	181 (68) $M^{++}-50$

* relativo al isótopo ^{35}Cl

† relativo al isótopo ^{79}Br

Los espectros de resonancia magnética nuclear unidimensional ^1H (Anexo 2.3) y ^{13}C (Anexo 2.4), junto con los espectros bidimensionales de correlación homonuclear $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -COSY (Anexo 2.5) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (Anexo

2.6), permitieron corroborar y determinar inequívocamente la identidad estructural de compuestos **4a-h**.



Esquema 16. Patrón de fragmentación propuesto para los iones moleculares de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

El análisis de los espectros de RMN 1H revelaron la desaparición de las señales de los protones del fragmento alílico presentes en los precursores clave **3a-h**, así como la aparición a campo bajo e intermedio de nuevas señales características del anillo pirroloquinolinico. En la figura 11 se observa el espectro del derivado **4a**, en el cual se aprecian las señales de todos sus protones.

En la región de 1.37-1.40 ppm, se encuentra una señal que integra para tres protones y que resuena como un doblete (d), debida a los protones del grupo 4-CH₃. Esta señal es la evidencia más significativa de que la ciclación electrofílica intramolecular tuvo lugar satisfactoriamente.

El análisis del sistema dihidroquinolínico mostró que el protón designado como 5-H_A, resuena como doblete de doblete (dd) en la región de 2.29-2.61 ppm, con constantes de acoplamiento de 14.60-15.40 Hz y 11.90-13.00 Hz, que caracterizan el acoplamiento geminal (protón 5-H_B) y el acoplamiento vecinal axial-axial con el protón 4-H. El protón 5-H_B resuena como un doblete de doblete (dd) centrado en 2.74-2.88 ppm, cuya multiplicidad resulta de la interacción con su protón geminal 5-H_A ($J = 14.60-15.40$ Hz) y la interacción ecuatorial-axial con el protón 4-H ($J = 4.0-5.0$ Hz).

El protón 4-H resuena como un triplete de doblete (td), centrado en la región de 2.87-3.40 ppm, con constantes de acoplamiento de 11.90-13.00 Hz correspondiente al acoplamiento axial-axial con el protón 5-H_A, y de 6.20-6.70 Hz característica del acoplamiento con los protones del grupo 4-CH₃. Debido a que la constante de acoplamiento de los protones 5-H_B es muy próxima en orden de magnitud a la de los protones 4-CH₃, ocurre un ensanchamiento de la señal, provocando que este protón se desdoble como un triplete de doblete (dt).

Otro factor que refuerza el hecho de que la ciclación ocurrió, es el registro de tres señales que integran para un protón cada una, debido a la pérdida de la simetría del anillo de pirrol por la sustitución en uno de sus carbonos alfa. Es así, como en el caso del derivado **4a** (Figura 11), se observa un doblete de triplete (dt) centrado en 6.06 ppm generado por el protón 3'-H. En 6.29 ppm se encuentra la señal perteneciente al protón 2'-H que resuena como un triplete (t). A campo más bajo se registra un doblete de doblete (dd) centrado en 7.17 ppm, el cual fue asignado al protón 1'-H. Debido al efecto electrodonador del sustituyente del carbono alfa, la aromaticidad del

anillo de pirrol se ve incrementada, desplazando, por tal razón, los protones hacia campo más bajo que sus homólogos en los derivados **3a-h**.

En la región de 7.07-7.34 ppm (derivado **4a**), se encuentran las cuatro señales pertenecientes a los protones del anillo de benceno junto con sus multiplicidades características. En la tabla 7 se registran los valores de los desplazamientos químicos, las constantes de acoplamiento y las multiplicidades de todos los protones de los compuestos de la serie **4a-h**.

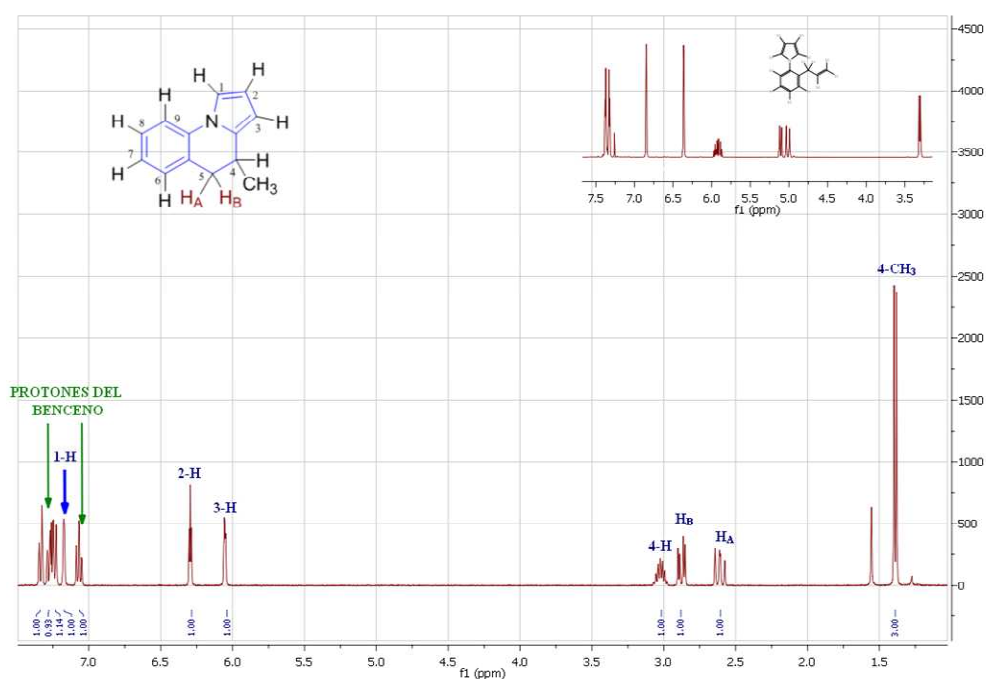


Figura 11. Espectro de RMN ^1H de la 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2a]quinolina **4a**.

A partir del análisis de los espectros bidimensionales de correlación homonuclear ^1H - ^1H COSY (Anexo 2.5) y de correlación heteronuclear HMBC y HSQC (Anexo 2.6) se corroboró la correcta asignación de los desplazamientos químicos de todos los protones de los derivados **4a-h**.

La figura 12 muestra el espectro ^1H - ^1H COSY del derivado **4a**, el cual fue tomado como ejemplo para la descripción de los acoplamientos geminales y vecinales de las serie **4a-h**. Se aprecian las correlaciones geminales de los protones 5- H_A /5- H_B (Línea amarilla). También se observan las correlaciones vecinales entre el protón 4-H y los protones 5- H_A (Línea verde), 4- CH_3 (Línea azul oscuro) y 5- H_B (Línea negra). Se aprecia también la correlación vecinal del protón 1'-H con el protón 2'-H (Línea roja) y la correlación a cuatro enlaces con el protón 3'-H (Línea violeta), así como la correlación vecinal entre el protón 2'-H y 3'-H (Línea azul claro). La disposición espacial de los protones 5- H_A /5- H_B con respecto al protón 4-H, fue corroborada al observar las intensidades de los contornos de sus respectivos acoplamientos, que, a su vez, están en correspondencia con los valores de las constantes de acoplamiento. Así, claramente la interacción entre el protón 4-H y 5- H_A (Línea verde) es más intensa que con su homólogo 5- H_B (Línea negra), indicando una orientación axial entre el protón 4-H y 5- H_A .

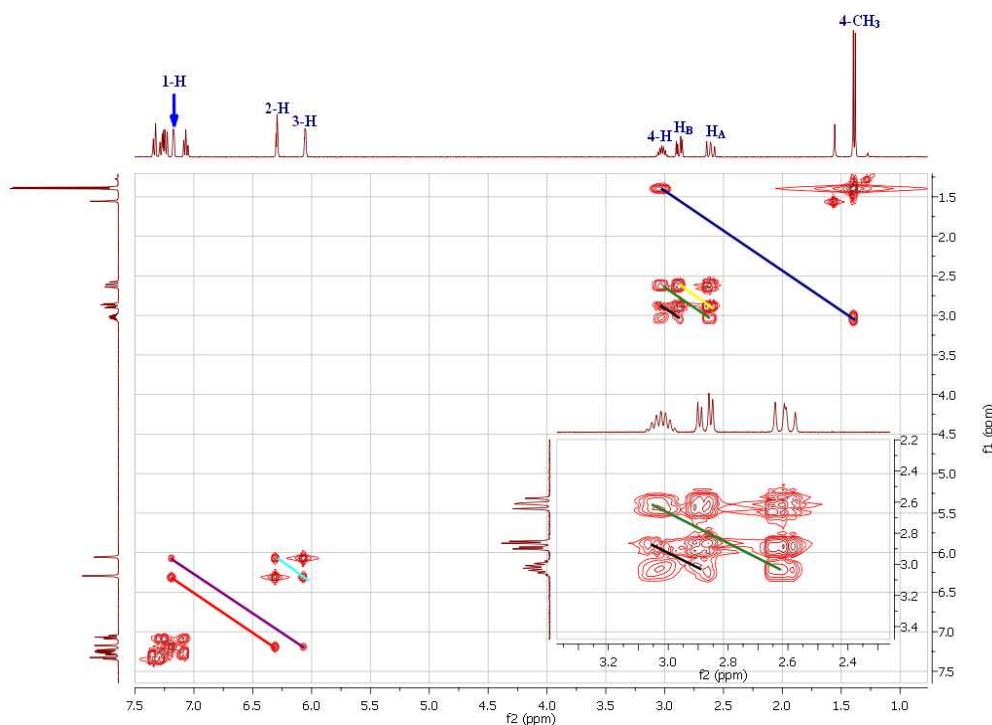
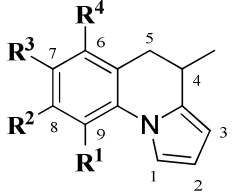


Figura 12. Espectro ^1H - ^1H COSY de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina **4a**.

Tabla 7. Desplazamientos químicos (δ , ppm), constantes de acoplamiento (J , Hz) y multiplicidades de los protones en los espectros de RMN ^1H de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

Desplazamientos Químicos de los Protones (δ , ppm)															
															
COMP.	Protones del Pirrol			Protones Dihidroquinolinicos			Protones del Benceno				Otros Protones				
	1-H	2-H	3-H	4-H	5-H _A	5-H _B	6-H	7-H	8-H	9-H	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	4-CH ₃
4a	7.17 dd 2.70,1.50	6.29 t 3.20	6.06 dt 3.2,1.50	3.02 td 12.0,6.70	2.61 dd 14.80,12.0	2.88 dd 14.80,5.0	7.24 d 7.40	7.07 td 7.40, 1.10	7.28 d 7.70	7.34 d 7.70	—	—	—	—	1.39 d 6.70
4b	7.14-7.09 (m)	6.29 td 3.60,1.90	6.08-6.03 (m)	3.01 td 11.90,6.70	2.60 dd 15.0,11.90	2.85 dd 15.0,4.90	7.01-6.92 (m)	—	7.01-6.92 (m)	7.27 dd 9.50,4.80	—	—	—	—	1.39 d 6.70
4c	7.11 dd 2.80,1.60	6.29 t 3.20	6.05 dt 3.20,1.60	3.40 td 12.0,6.20	2.57 dd 14.80,12.0	2.84 dd 14.80,4.20	7.25-7.21 (m)	—	7.25-7.21 (m)	7.25-7.21 (m)	—	—	—	—	1.37 d 6.20
4d	7.11 dd 2.30,1.80	6.29 t 3.20	6.05 dt 3.20,1.80	2.99 td 12.20,6.70	2.58 dd 15.0,12.20	2.84 dd 15.0,5.0	7.38 d 2.0	—	7.19 dd 7.20, 2.0	7.37 d 7.20	—	—	—	—	1.37 d 6.70
4e	7.15-7.10 (m)	6.30 t 3.20	6.06 dt 3.20,1.0	3.02 td 12.10,6.70	2.61 dd 14.60,12.10	2.87 dd 14.60,5.0	7.15-7.10 (m)	—	7.15-7.10 (m)	7.31 d 8.30	—	—	—	—	1.39 d 6.70
4f	7.14 dd 2.80,1.40	6.27 t 3.10	6.03 dt 3.20,1.40	2.99 dd 12.40,6.30	2.57 dd 14.90,12.40	2.82 dd 14.90,5.0	7.05 s	—	7.07 d 8.0	7.22 d 8.0	—	—	2.33 s	—	1.38 d 6.30
4g	7.21 dd 2.70,1.60	6.25 t 3.20	6.01 dt 3.20,1.60	2.87 td 13.0,6.50	2.29 dd 15.40,13.0	2.84 dd 15.40,4.40	—	6.90 d 7.90	7.04 d 7.90	—	2.56 s	—	—	2.31 s	1.40 d 6.50
4h	7.16 dd 3.03,1.50	6.27 t 3.20	6.04 dt 3.20,1.50	2.89 td 12.20,6.40	2.46 dd 14.60,12.20	2.74 dd 14.60,4.0	7.03 d 8.0	7.15 d 8.0	—	—	2.62 s	—	—	—	1.38 d 6.4

El análisis de los espectros de RMN ^{13}C (Anexo 2.4), HMBC y HSQC (Anexo 2.6) permitió realizar de manera inequívoca la asignación de todos los carbonos de la serie **4a-h**. En el espectro RMN ^{13}C del derivado **4a** tomado como modelo (Figura 13), se registran las señales de los tres carbonos alifáticos del anillo dihidroquinolínico, localizados en 18.6 ppm (4-CH₃), 27.9 ppm (4-C) y 35.1 ppm (5-C). También se observan las cuatro señales generadas por los carbonos del anillo de pirrol, así como las seis señales de los carbonos del anillo de benceno.

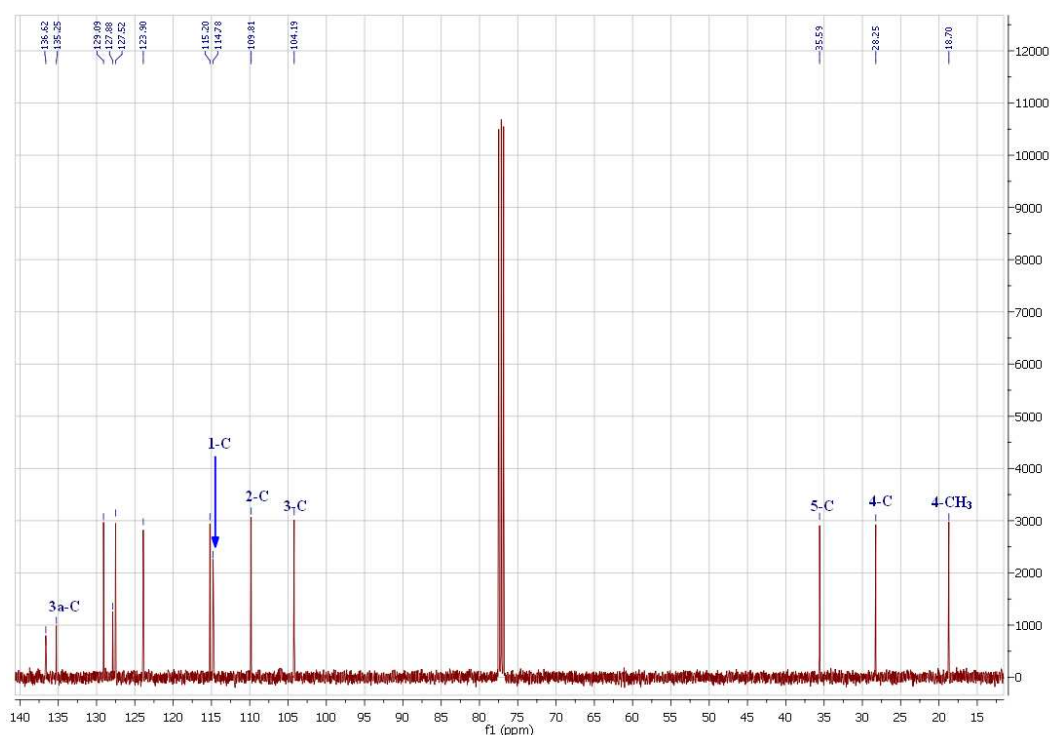


Figura 13. Espectro de RMN ^{13}C de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina **4a**.

En la figura 14 se muestra el espectro HSQC del derivado **4a**, en el cual se pueden observar las correlaciones carbono-hidrógeno a un enlace. Se logró identificar de manera precisa los carbonos: 4-CH₃ y el acoplamiento con sus correspondientes protones (Óvalo verde), el carbono 5-C y el acoplamiento con los protones 5-H_A y 5-H_B respectivamente (Óvalo azul), así como el acoplamiento entre el carbono 4-C y el protón 4-H (Óvalo rojo). Para los carbonos del anillo de pirrol se pueden apreciar las

correlaciones existentes entre el carbono 3-C y el protón 3-H (Óvalo purpura), entre el carbono 2-C y el protón 2-H (Óvalo negro) y el acoplamiento del carbono 1-C con el protón 1-H (Óvalo café). También se pueden observar las interacciones de los carbonos del anillo de benceno con sus correspondientes protones (Óvalos amarillos).

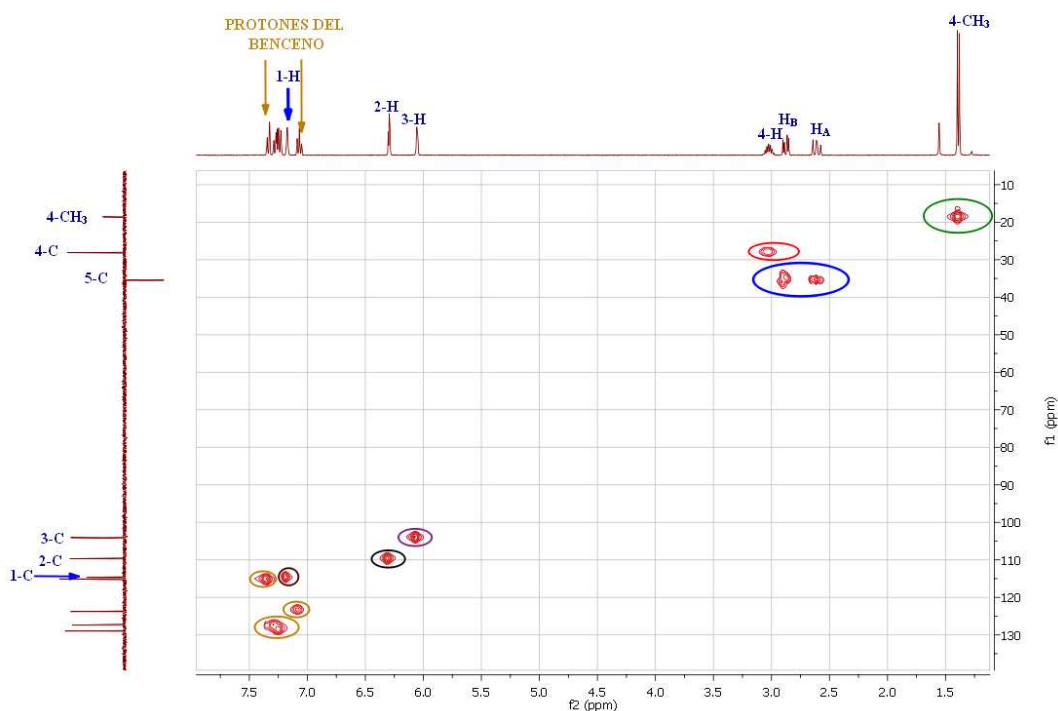


Figura 14. Espectro HSQC de las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina **4a**.

Los espectros de correlación heteronuclear HMBC, permitieron obtener información más detallada para completar la elucidación estructural de las moléculas sintetizadas. Es así como en la figura 15 se muestra el espectro HMBC del derivado modelo **4a**, donde además de las señales anteriormente mencionadas y sus interacciones, se puede observar la señal del carbono 3a-C (135.3 ppm) y sus interacciones a dos enlaces con los protones 3-H y 4-H, y a tres enlaces con los protones 1-H, 3-H, 5-H_A, 5-H_B y 4-CH₃ (Rectángulo azul). También se registra el carbono 5a-C en 127.9 ppm el cual presenta una interacción a dos enlaces con los protones 5-H_A, 5-H_B y 6-H, así como una interacción a tres enlaces con los protones 7-H y 9-H (Rectángulo café). En la

región de 136.5 ppm se encuentra el carbono 9a-C con un acoplamiento a dos enlaces con el protón 9-H (Rectángulo amarillo).

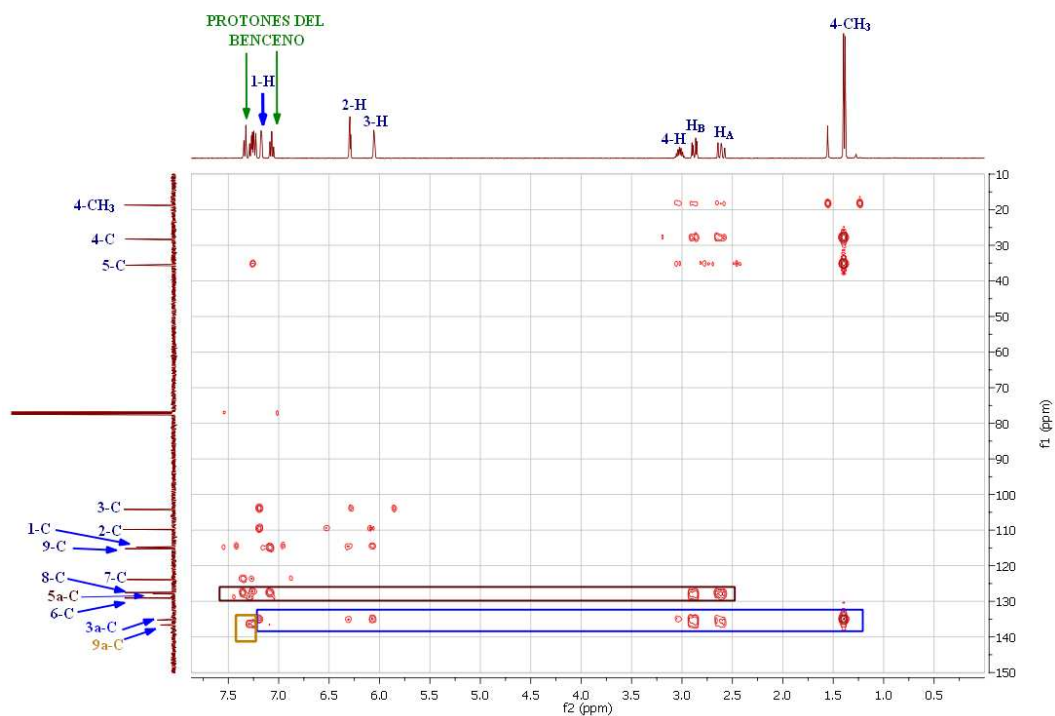
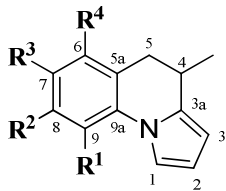


Figura 15. Espectro HMBC de las 4-metil-4,5-dihidropirroló[1,2-*a*]quinolina **4a**.

En la tabla 8 se encuentran los valores de los desplazamientos químicos de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 4-metil-4,5-dihidropirroló[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

El análisis realizado demostró que efectivamente los derivados obtenidos correspondían inequívocamente a las 4-metil-4,5-dihidropirroló[1,2-*a*]quinolinas **4a-h** esperadas.

Tabla 8. Desplazamientos químicos (δ , ppm) de los carbonos en los espectros de RMN ^{13}C de las 4-metil-4,5-dihidropirrol[1,2-*a*]quinolinas **4a-h**.

Desplazamientos Químicos de los Carbonos (δ , ppm)																	
																	
Comp.	Carbonos del Pirrol				Carbonos Dihidroquinolínicos		Carbonos del Benceno						Otros Carbonos				
	1-C	2-C	3-C	3a-C	4-C	5-C	5a-C	6-C	7-C	8-C	9-C	9a-C	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	4-CH ₃
4a	114.7	109.7	104.2	135.3	28.3	35.6	127.9	129.1	123.9	127.5	115.5	136.5	—	—	—	—	18.7
4b	114.7	109.8	104.2	134.7	27.9	35.5	129.8 d 7.6	115.8 d 22.7	159.2 d 242.6	113.8 d 22.8	116.2 d 8.3	132.8 d 2.5	—	—	—	—	18.5
4c	114.9	110.1	104.5	134.8	27.9	35.5	129.5	128.9	128.7	127.3	116.3	135.1	—	—	—	—	18.5
4d	114.8	110.3	104.2	134.9	27.9	35.1	129.9	130.3	116.4	116.7	134.6	135.9	—	—	—	—	18.5
4e	114.8	110.2	104.6	134.9	27.8	35.4	129.4	121.9	145 q 1.8	120.1	116.0	135.2	—	—	OCF ₃ 120.6 q 255.1	—	18.5
4f	114.6	109.3	103.6	135.0	28.2	35.5	127.6	129.6	133.3	127.9	115.1	134.2	—	—	2.3 s	—	18.6
4g	119.5	107.8	100.8	136.9	28.1	33.1	129.4	133.7	125.9	130.3	123.8	136.0	21.2	—	—	19.9	18.1
4h	119.9	108.4	102.7	137.4	28.4	36.9	129.7	126.8	124.9	134.7	124.5	137.2	18.0	—	—	—	17.8

5.3. ESTUDIO DE LA ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE LOS COMPUESTOS FINALES SINTETIZADOS

ACTIVIDAD ANTICANCERIGENA

Un primer análisis estructural de los derivados obtenidos, permitió que cinco de seis productos finales (**4a**, **4b**, **4c**, **4d** y **4h**) fueran preseleccionados por el *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos para ser estudiados como potenciales agentes anticancerígenos. De los cinco productos preseleccionados, cuatro fueron seleccionados y se sometieron a la evaluación de su actividad a una única concentración de 10 μ M, a través de un *screening* de 60 líneas tumorales humanas diferentes: leucemia, melanoma, pulmón, colon, riñón, próstata, etc. Las pirrolo quinolinas seleccionadas fueron: la 7-Flúoro-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2a]quinolina **4b**, 7-Cloro-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2a]quinolina **4c**, 7-Bromo-4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2a]quinolina **4d** y la 8-Cloro-4,9-dimetil-4,5-dihidropirrolo[1,2a]quinolina **4h**.

Se midió la tasa de crecimiento de estas 60 líneas celulares en presencia de cada uno de los derivados, tomando como referencia el crecimiento de las mismas en ausencia de los compuestos (valores entre 0 y 100 indican inhibición en el crecimiento, y valores entre -100 y 0 indican letalidad). Los resultados obtenidos revelaron que los porcentajes de crecimiento celular en presencia de estos derivados estuvieron por encima del 73% (en la mayoría de los casos superaron el 100%), indicando de esta manera que la inhibición en el crecimiento (actividad antiproliferativa) por parte de **4b**, **4c**, **4d** y **4h** es muy baja o prácticamente nula. Por tal razón, estos derivados no siguieron en el proceso de estudio, realizado por el NCI. En la tabla 9 se encuentran registrados los porcentajes de crecimiento de cada uno de los derivados seleccionados.

Tabla 9. Resultados de actividad antiproliferativa NCI

Panel/Línea Celular	Porcentaje de Crecimiento (%)			
	<u>4b</u>	<u>4c</u>	<u>4d</u>	<u>4h</u>
Leucemia				
CCRF-CEM	110.88	104.46	112.07	107.11
HL-60(TB)	111.26	94.62	115.6	111.37
K-562	108.14	96.31	121.86	124.57
MOLT-4	112.78	93.61	118.76	108.29
RPMI-8226	110.6	102.47	104.69	107.32
SR	113.58	95.84	102.74	93.65
Cáncer de Pulmón				
A549/ATCC	104.28	95.69	94.83	99.53
EKVX	106.62	106.9	97.51	107.69
HOP-92	73.85	93.23	85.8	105.62
NCI-H226	154.35	—	—	—
NCI-H23	98.49	109.53	107.39	112.33
NCI-H322M	100.12	99.25	113.08	86.42
NCI-H460	98.73	108.5	110.91	106.5
NCI-H522	100.52	101.97	106.93	95.16
Cáncer de Colon				
COLO 205	94.64	115.94	106.19	112.71
HCC-2998	106.22	113.36	98.38	115.38
HCT-116	114.44	106.21	120.42	112.54
HCT-15	94.99	95.11	101.99	100.5
HT29	106	107.55	112.98	108.13
KM12	110.37	104.75	105.93	109.67
SW-620	96.07	107.84	113.79	105.84
Cancer SNC				
SF-268	110.3	117.18	123.69	108.64
SF-295	104.15	100.01	105.28	100.13
SF-539	101.46	81.24	94.03	102.11
SNB-19	120.78	111.28	109.11	116.2
SNB-75	96.11	100.18	99.38	97.71
U251	102.06	107.06	99.53	107.06
Melanoma				
LOX IMVI	91.74	106	101.67	113.99
MALME-3M	100.67	99.23	107.38	111.74
M14	110.76	105.75	119.64	106.77

MDA-MB-435	96.94	102.62	107.13	96.51
SK-MEL-2	104.03	109.89	147.69	120.87
SK-MEL-28	106.56	106.38	111.58	109.85
SK-MEL-5	109.25	104.23	108.29	97.29
UACC-257	101.45	94.57	91.35	105.19
UACC-62	110.02	105.57	110.94	110.13
Cáncer de Ovario				
IGROV1	92.04	98.68	113.94	98
OVCAR-3	109.09	119.16	117.72	118.62
OVCAR-5	94.96	92.99	101.63	107.28
OVCAR-8	99.45	105.64	106.41	111.26
NCI/ADR-RES	107.45	105.77	103.65	112.45
SK-OV-3	101.18	105.9	102.35	107.08
Cáncer Renal				
786-0	111.23	105.35	110.11	106.84
A498	90.71	97.09	94.89	97.94
ACHN	106.22	94.61	102.28	102.35
CAKI-1	101.47	101.01	104.19	94.91
RXF 393	135.75	114.43	125.6	104.26
SN12C	—	100.28	99.85	99.81
TK-10	96.53	103.51	119.06	101.1
UO-31	99.48	96.39	107.58	99.1
Cáncer de Próstata				
PC-3	98.24	98.04	98.89	97.64
DU-145	105.85	109.26	110.2	110.36
Cáncer de Seno				
MCF7	106.69	102.37	105.3	104.66
MDA-MB-231/ATCC	94.04	105.81	110.83	124.47
BT-549	110.86	102.99	114.76	103.09
T-47D	102.11	102.86	101.73	103.91
MDA-MB-468	135.95	100.66	102.07	96.3

6. DIVULGACIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación fueron dados a conocer a la comunidad científica nacional e internacional en el **XXIX CONGRESO LATINOAMERICANO DE QUÍMICA**, celebrado en la ciudad de Cartagena de Indias, del 27 de Septiembre al 2 de Octubre de 2010, en la modalidad de póster con el título: **“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS DERIVADOS DE LA 4-METIL-4,5-DIHIDROPIRROLO[1,2-a]QUINOLINA”**.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Se demostró que el uso de las *orto*-alililanilinas como precursores clave junto con la implementación de reacciones clásicas como la síntesis de pirroles de Clauson-Kaas y la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, permiten acceder a nuevos derivados de la 4,5-dihidropirrolo[1,2-*a*]quinolina. De esta manera, se sintetizaron en total diez y seis nuevos compuestos: ocho 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles **3a-h** y ocho 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2*a*]quinolina **4a-h**, para los cuales, son reportadas por primera vez sus propiedades físicas y espectroscópicas.

Aunque los productos finales las 4-metil-4,5-dihidropirrolo[1,2*a*]quinolina **4a-h**, se obtuvieron con rendimientos del 52-15%, la simplicidad del proceso, la accesibilidad y bajo costo de los productos de partida, hacen de esta metodología una interesante y prometedora ruta de síntesis.

Se evidenció que el fragmento alílico no sufrió ningún tipo de modificación bajo las condiciones ácidas de la reacción de pirrolación de Clauson-Kaas.

Se comprobó que en todos los casos la reacción de ciclación intramolecular de Friedel-Crafts ocurrió en su modo 6-*exo-trig*, sin evidencia alguna de la formación del correspondiente producto de ciclación 5-*exo-trig*, lo cual indica que esta última etapa de la síntesis ocurre con una alta quimioselectividad.

Se recomienda propiciar y continuar el estudio de actividad biológica de los derivados **4a-h** sobre otro tipo de afecciones, así como continuar con los estudios de actividad antiproliferativa en los derivados aún no evaluados (**4e, f, g**) hasta el momento en el *National Cancer Institute* (NCI) de los Estados Unidos.

También se recomienda explorar más a fondo el alto potencial sintético de los 1-(2-alilaril)-1*H*-pirroles, con el fin de sintetizar nuevos y más variados compuestos heterocíclicos con promisoría actividad biológica.

Con el objetivo de mejorar los rendimientos de la ciclación intramolecular de Friedel-Crafts, se recomienda continuar con la búsqueda de nuevas condiciones de reacción y la utilización de otro tipo de ácidos que permitan que los procesos de descomposición no primen sobre la formación de los productos ciclados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hu, X. E.; Kim, N. K.; Gray, J. L.; Almstead, W. L.; Ledoussal, S.; Ledoussal, B. Discovery of (3*S*)-Amino-(4*R*)-ethylpiperidinyl Quinolones as Potent Antibacterial Agents with a Broad Spectrum of Activity and Activity Against Resistant Pathogens. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 3655.
2. Egan, T. J.; Hunter, R.; Kaschula, C. H.; Marques, H. M.; Misplon, A.; Walden, J. Structure-Function Relationships in Aminoquinolines: Effect of Amino and Chloro Groups on Quinoline-Hematin Complex Formation, Inhibition of β -Hematin Formation, and Antiplasmodial Activity. *J. Med. Chem.*, **2000**, *43*, 283.
3. O'Neill, P. M.; Mukhtar, A.; Stocks, P. A.; Randle, L. E.; Hindley, S.; Ward, S. A.; Storr, R. C.; Bickley, J. F.; O'Neill, I. A.; Maggs, J. L.; Hughes, R. H.; Winstanley, P.A.; Bray, P. G.; Park, B. K. Isoquine and Related Amodiaquine Analogues: A New Generation of Improved 4-Aminoquinoline Antimalarials. *J. Med. Chem.*, **2003**, *46*, 4933.
4. Kaschula, C. H.; Egan, T. J.; Hunter, R.; Basilico, N.; Parapini, S.; Taramelli, D.; Pasini, E.; Monti, D. Structure-Activity Relationships in 4-Aminoquinoline Antiplasmodials. The role of the Group at the 7-Position. *J. Med. Chem.*, **2002**, *45*, 3531.
5. Biot, C.; Daher, W.; Chavain, N.; Fandeur, T.; Khalife, J.; Dive D.; De Clercq, E. Design and Synthesis of Hydroxyferroquine Derivatives with Antimalarial and Antiviral Activities. *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 2845.
6. Oberlies, N. H.; Kroll, D. J. Camptothecin and Taxol: Historic Achievements in Natural Products Research. *J. Nat. Prod.*, **2004**, *67*, 129.

7. McCormick, J. L.; McKee, T. C.; Cardellina II, J. H.; Boyd, M. R. HIV Inhibitory Natural Products. 26. Quinoline Alkaloids from *Euodiaroxburghiana*. *J. Nat. Prod.*, **1996**, *59*, 469.
8. Joule, J. A.; Mills, K. *Heterocyclic Chemistry*, 5th ed.; Wiley, West Sussex., **2010**, 295.
9. Mizuno, A.; Inomata, M.; Miya, M.; Kamei, T.; Shibata, M.; Tatsuoka, T.; Yoshida, M.; Takiguchi, C.; Miyazaki, T. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Pyrroloazepine Derivatives as Potent Antihypertensive Agents with Antiplatelet Activity. *Chem. Pharm. Bull.*, **1999**, *47*, 246.
10. Dean, D. K.; Naylor, A.; Takle, A. K.; Wilson, D. M. PCT Int. Appl. WO 0322833, **2003**; *Chem. Abstr.*, **2003**, *138*, 255102.
11. Mosby, W. L. *Chemistry of Heterocyclic Compounds: Heterocyclic Systems with Bridgehead Nitrogen Atoms, Part I*; Interscience, New York, **1961**, 335.
12. Irwin, W. J.; Wibberley, D. G. Pirrolo[1,2-*a*]quinolines. A Re-Investigation. *J. Chem. Soc. Perkin I.*, **1973**, 250.
13. Wayne, K. A.; DeRuiter, J.; Heider, A. R. 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions with Tetrafluoroborate and Trifluoromethanesulfonate Salts of 1,2-Dihydro- and 1,2,3,4-Tetrahydroquinoline Reissert Compounds. *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 722.
14. Kaloko, J. J.; Hayford, A. Direct Synthesis of Monofunctionalized Indolizine Derivates Bearing Alkoxyethyl Substituents at C-3 and Their Benzofused Analogues. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 4305.

15. Mamane, V.; Hannen, P.; Fürstner, A. Flexible Synthesis of Phenanthrenes by a PtCl₂-Catalyzed Cycloisomerization. *Chem. Eur. J.*, **2004**, *10*, 4556.
16. Fürstner, A.; Mamane, V.; Seidel, G.; Laurich, D. Indium-Catalyzed Cycloisomerization: Preparation of 4-Methylpyrrole[1,2-*a*]quinoline. *Org. Synth.*, **2006**, *83*, 103.
17. Kobayashi, K.; Takanohashi, A.; Hashimoto, K.; Morikawa, O.; Konishi, H. Synthesis of 4,5-Diaminopyrrolo[1,2-*a*]quinoline derivatives by annulations of *N,N*-dialquil[2-(pyrrol-1-yl)benzylidene]ammonium salts in the presence of an isocyanide. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 10379.
18. Kobayashi, K.; Himei, Y.; Izumi, Y.; Fukamachi, S.; Morikawa, O.; Konishi, H. Synthesis of 4,5-Diaminopyrrolo[1,2-*a*]quinoline Derivatives by a Lewis Acid Catalyzed Reaction of 2-(Pyrrol-1-yl)benzaldimines with Isocyanides. *Heterocycles*, **2007**, *71*, 691.
19. Cho, S. H.; Chang, S. Room Temperature Copper-Catalyzed 2-Functionalization of Pyrrole Rings by a Three-Component Coupling Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 2836.
20. Chai, D. I.; Lautens, M. Tandem Pd-Catalyzed Double C-C Bond Formation: Effect of Water. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 3054.
21. Glushchenko, T. P.; Aksenov, A. V.; Goncharov, V. I. The investigations in 2,3'-Biquinoline Series. Synthesis of 4-(2-quinoliny)-pyrrolo[1,2-*a*]quinolines and 4-(2-quinolyl)-imidazo[1,2-*a*]quinolines. *Chem. Heterocycl. Comp.*, **2009**, *45*, 351.

22. Caira, M. R.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Popa, M. M.; Dumitraşcu, F. 7-Methoxypyrrolo[1,2-*a*]quinolines via Quinolinium *N*-ylides. *ARKIVOC*, **2009**, *12*, 242.
23. Daly, J. W.; Witkop, B.; Toyuyama, T.; Unoyama, D.; Karle, I. L. Gephyrotoxins, Histrionicotoxins and Pumiliotoxins from the Neotropical Frog *Dendrobates histrionicus*. *Helv. Chim. Acta*, **1977**, *60*, 1128.
24. Anderson, W. K.; Heider, A. R.; Raju, N.; Yucht, J. A. *J. Synthesis and Antileukemic Activity of Bis[[carbamoyl]oxy]methyl]Substituted Pyrrolo[2,1-*a*]isoquinolines, Pyrrolo[1,2-*a*]quinolines, Pyrrolo[2,1-*a*]isobenzazepines and Pyrrolo[1,2-*a*]benzazepines. *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 2097.*
25. Ishihara, Y.; Kiyota, Y.; Goto, G. Synthesis of Isoindolo[2,1-*a*]quinoline Derivatives and Their Effects on N₂-Induced Hypoxia. *Chem. Pharm. Bull.*, **1990**, *38*, 3024.
26. Sui, Z. H.; Altom, J.; Nguyen, V.; Fernandez, J.; Bernstein, J. I.; Hiliard, J. J.; Barrett, J. F.; Podlogar, B. L.; Ohemeng, K. A. Synthesis and Inhibitory Activity of Novel Tri- and Tetracyclic Quinolines against Topoisomerases. *Bioorg. Med. Chem.*, **1998**, *6*, 735.
27. Kemnitzer, W.; Kuemmerle, J.; Jiang, S.; Sirisoma, N.; Kasibhatla, S.; Crogan-Grundy, C.; Tseng, B.; Drewe, J.; Cai, S. Discovery of 1-benzoyl-3-cyanopyrrolo[1,2-*a*]quinolines as a New Series of Apoptosis Inducers Using a Cell- and Caspase-Based High-Throughput Screening Assay. 2: Structure–Activity Relationships of the 4-, 5-, 6-, 7- and 8-Positions. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2009**, *19*, 3481.

28. Gómez Ayala, S. L. Las *orto*-Alilánilinas *N*-bencilosustituidas como Precursores Apropriados en la Síntesis de Nuevas 2-Fenil(aril)-4-hidroxitetrahydro-1-benzoazepinas. **2006**. Trabajo de Maestría. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
29. Raysth Martines, W. Síntesis Estereoselectiva de Nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(1-naftil; 2-furil)tetrahydro-1-benzoazepinas, Potenciales Agentes Ansiolíticos y Antiparasitarios. **2007**. Proyecto de Grado. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
30. Blanco Jaimes, M. C. Síntesis Estereoselectiva de Nuevas *cis*-4-hidroxi-2-(2-tienil)tetrahydro-1-benzoazepinas Empleando una Ruta Convergente para Acceder a sus Precursores Clave las *orto*-Alilánilinas *N*-Tienil Sustituidas. Proyecto de Grado. **2007**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
31. Acosta Quintero, L. M. Uso Racional de los Productos de *N*-alquenilación de Anilinas en la Síntesis Estereoselectiva de Nuevas Series de 1,4-Epoxi-2-vinil-(isopropenil, estiril)- y *cis*-4-hidroxi-2-vinil(isopropenil)tetrahydro-1-benzoazepinas. Proyecto Grado. **2008**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
32. Sanabria, C. M. Síntesis Estereoselectiva y Elucidación Estructural de Nuevos Derivados de la Serie *cis*-4-hidroxi-2-(1'-naftil)tetrahydro-1-benzoazepina con Potencial Actividad Antiparasitaria y Ansiolítica. Proyecto de Pregrado. **2010**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.

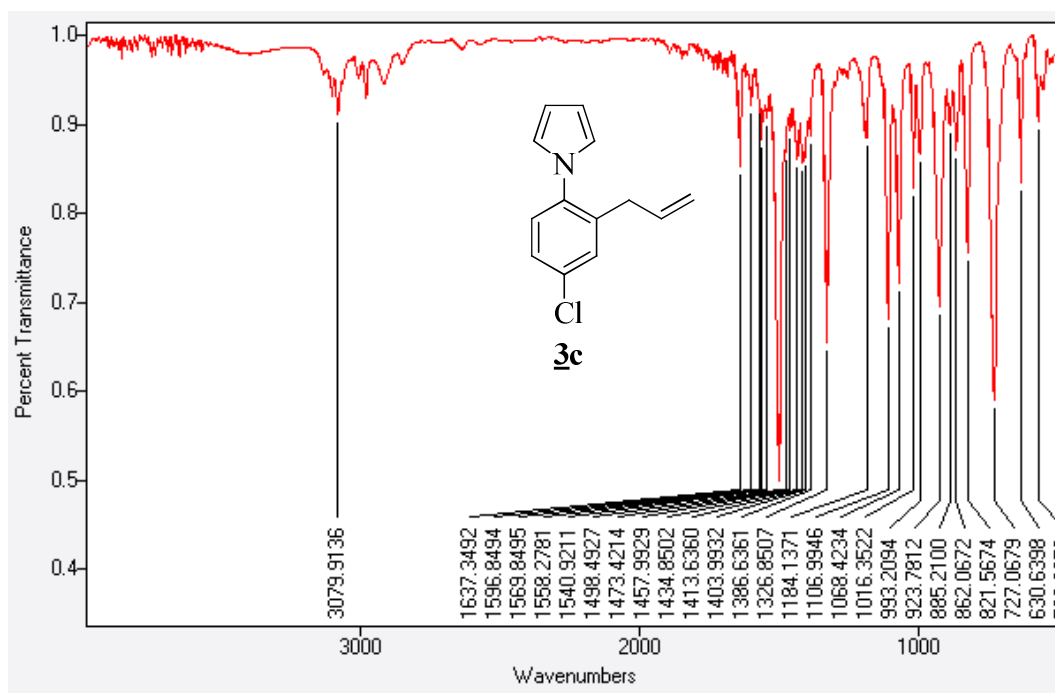
33. Acosta, L. M. Creación de una Nueva Quimioteca de tetrahidro-1-benzoazepinas Sustituidas en C-2 con apéndices de tipo alqueno/etnil, y estudio preliminar de su actividad biológica. Trabajo de Maestría. **2010**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
34. Blanco, M. C. Búsqueda de Nuevos y Promisorios Agentes Antiparasitarios derivados de la 4-hidroxi-2-(2'-hetaril, 2-alkuil)tetrahidro-1-benzoazepina. Trabajo de Maestría. **2010**. Universidad Industrial de Santander. Facultad de Ciencias. Escuela de Química. Laboratorio de Síntesis Orgánica.
35. Elming, N.; Clauson-Kaas, N. The Preparation of Pyrroles from Furanes. *Acta Chem. Scand.*, **1952**, *6*, 867.
36. Gourlay, B. S.; Molesworth, J. H.; Ryan, J. H.; Smith J. A. A New High Yielding Synthesis of Unstable Pyrroles Via a Modified Clauson-Kaas Reaction. *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 799.
37. Jones, R. A.; Bean, G. P. The Chemistry of Pyrroles. Academic Press, London. Interscience, New York, **1977**, 439.
38. Park, S. P.; Song, Y. S.; Lee, K. J. Morita–Baylis–Hillman Route to 4*H*-pyrrolo[1,2-*a*][1]benzazepine Derivatives. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 4703.

ANEXOS

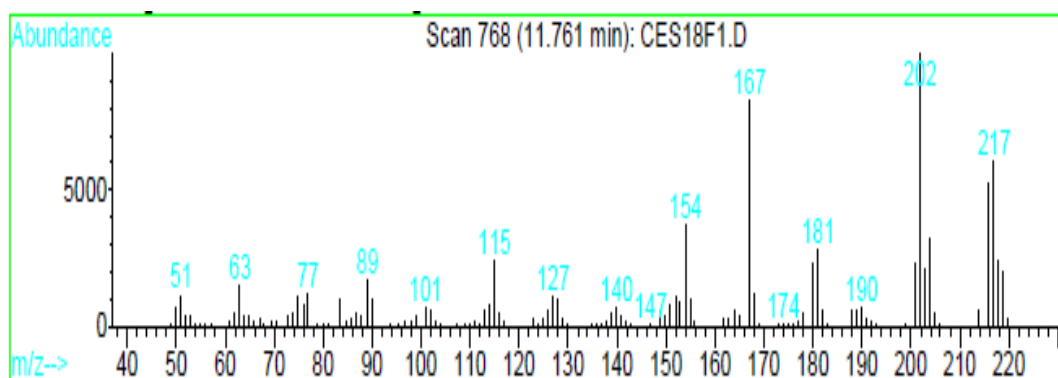
**(ESPECTROS DE IR, MS, RMN ^1H ,
RMN ^{13}C , ^1H - ^1H -COSY, HSQC Y
HMBC)**

ANEXO 1. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H-COSY, HSQC Y HMBC DEL 1-(2-ALIL-4-CLOROFENIL)-1H-PIRROL 3c.

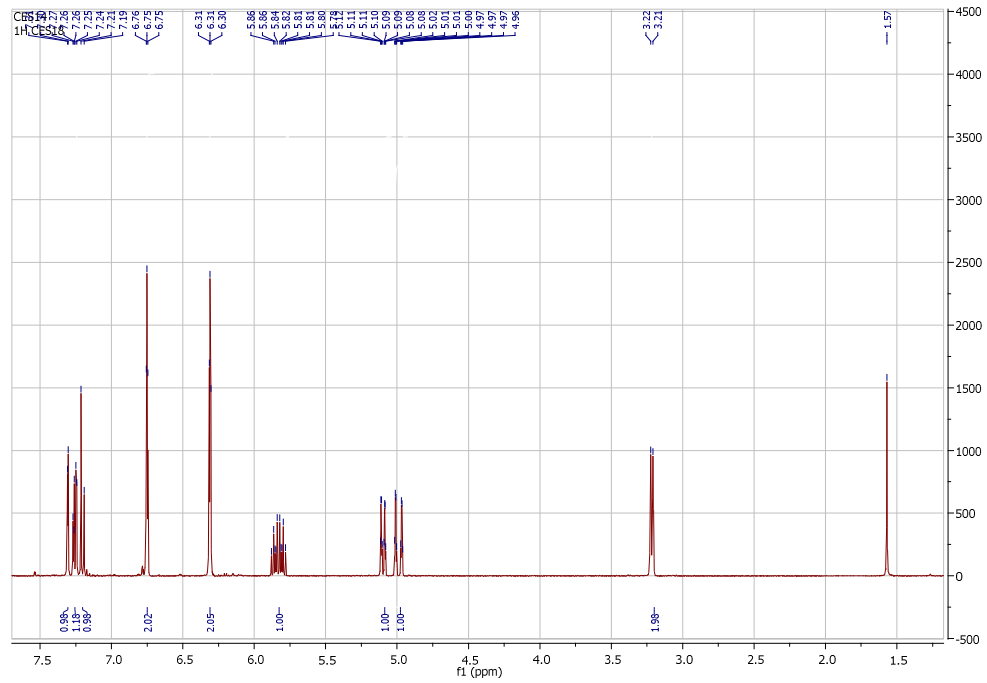
Anexo 1.1. Espectro IR



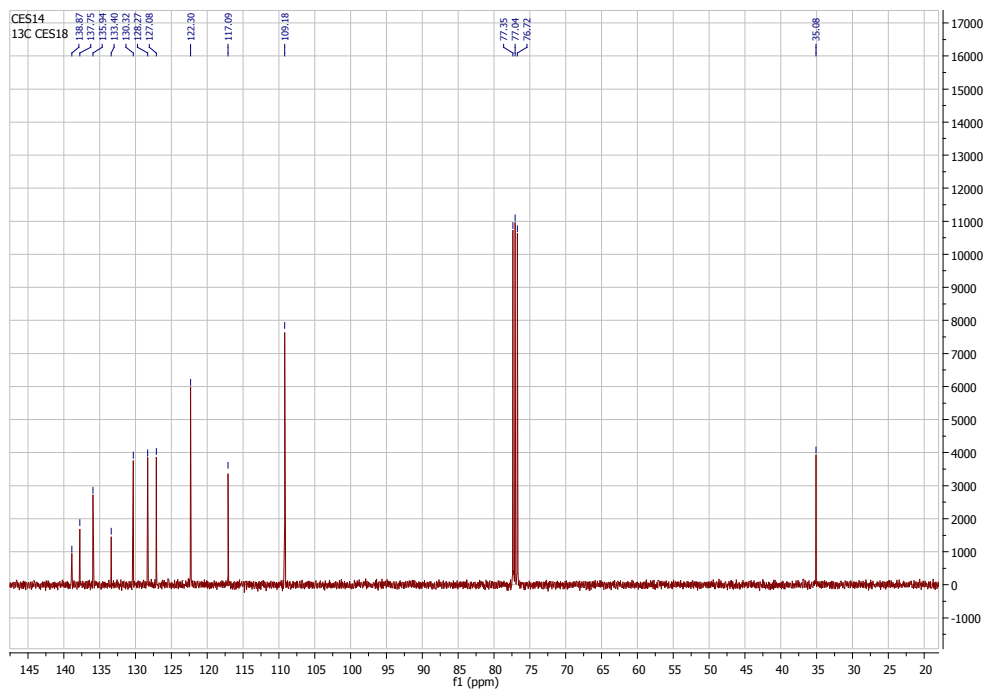
Anexo 1.2. Espectro de Masas



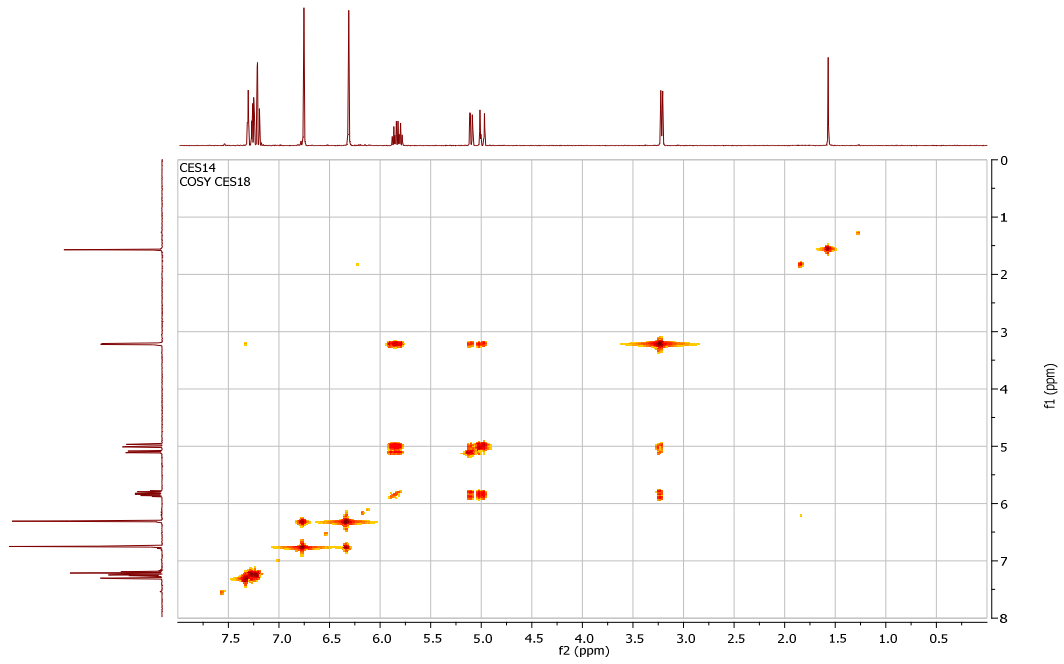
Anexo 1.3. Espectro de ^1H RMN



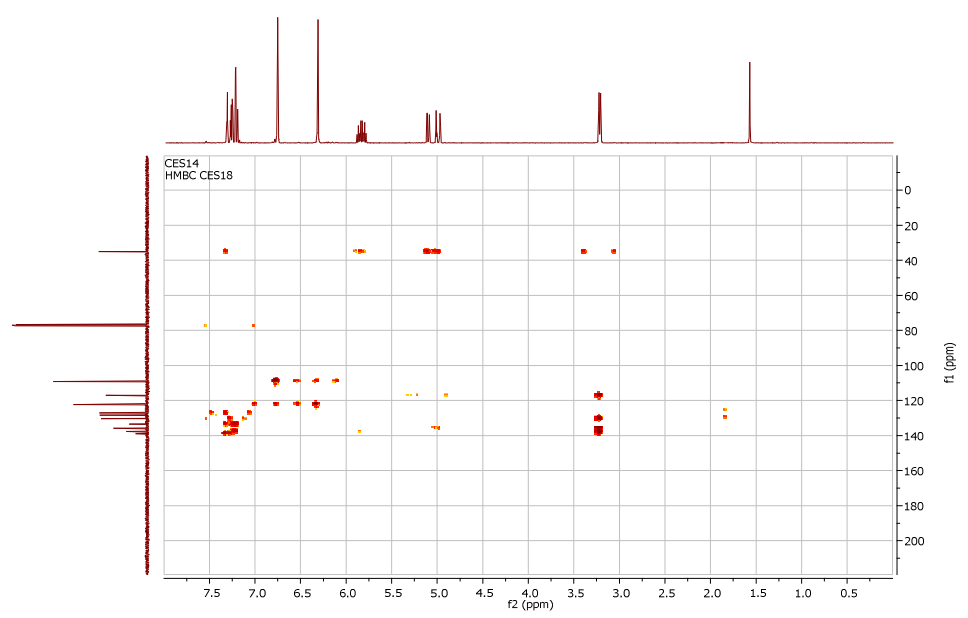
Anexo 1.4. Espectro de ^{13}C RMN



Anexo 1.5. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H -COSY



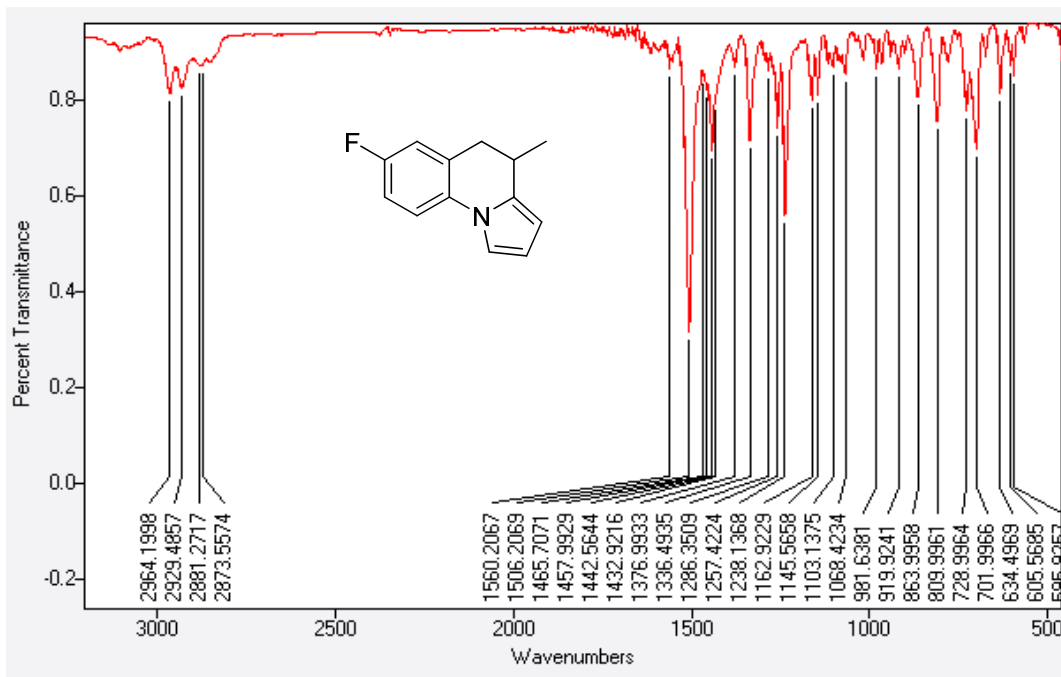
Anexo 1.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC y HMQC



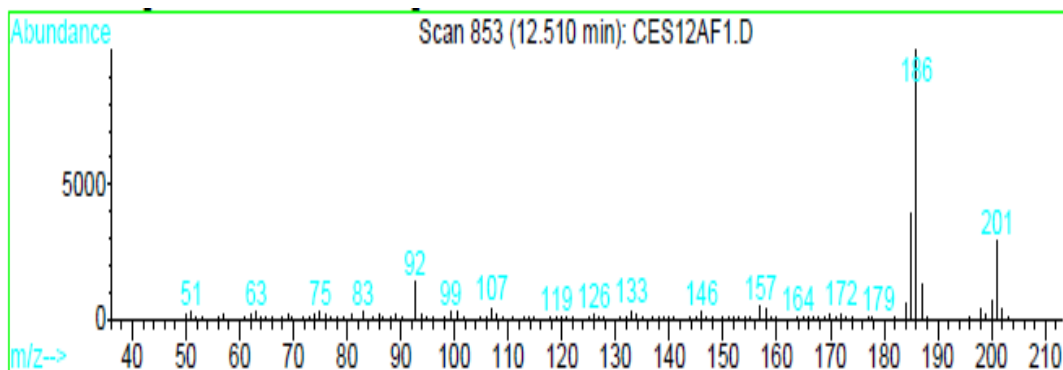
HMBC

ANEXO 2. ESPECTROS IR, MS, RMN ¹H, RMN ¹³C, ¹H-¹H-COSY, HSQC Y HMBC DE LA 7-FLUORO-4-METIL-4,5-DIHIIDROPIRROLO[1,2-a] QUINOLINA 4b.

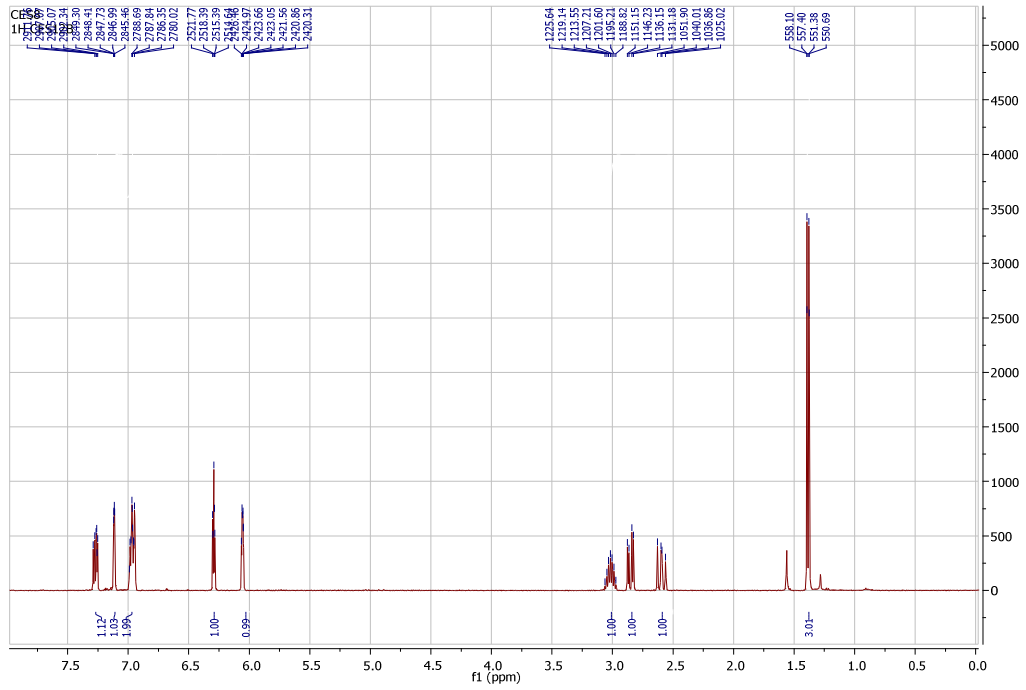
Anexo 2.1. Espectro IR



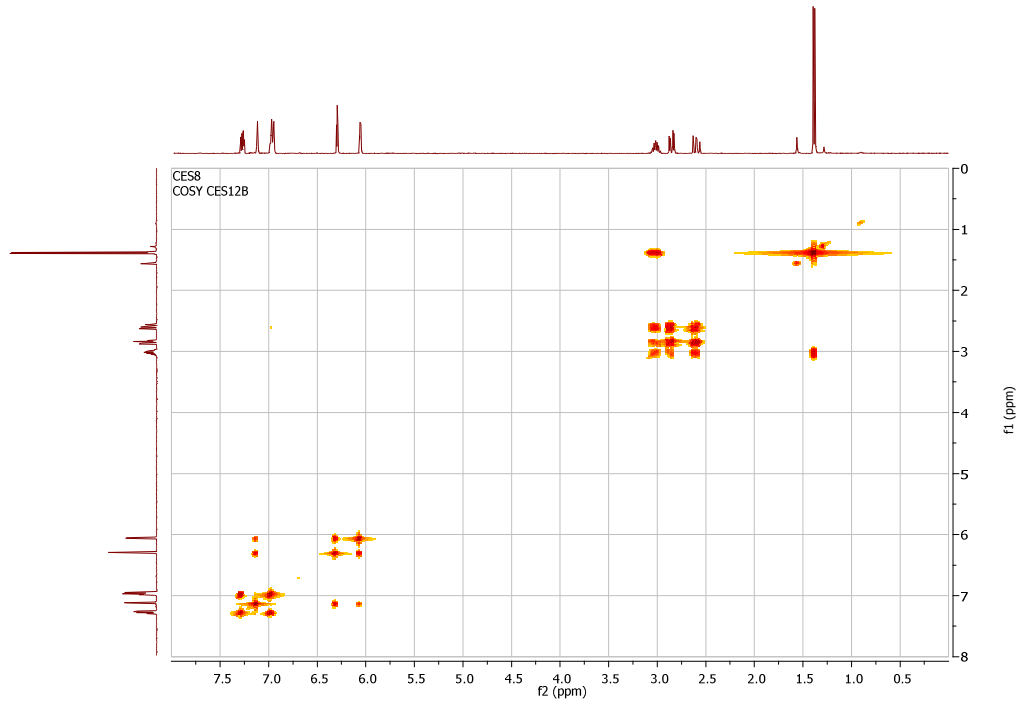
Anexo 2.2. Espectro MS



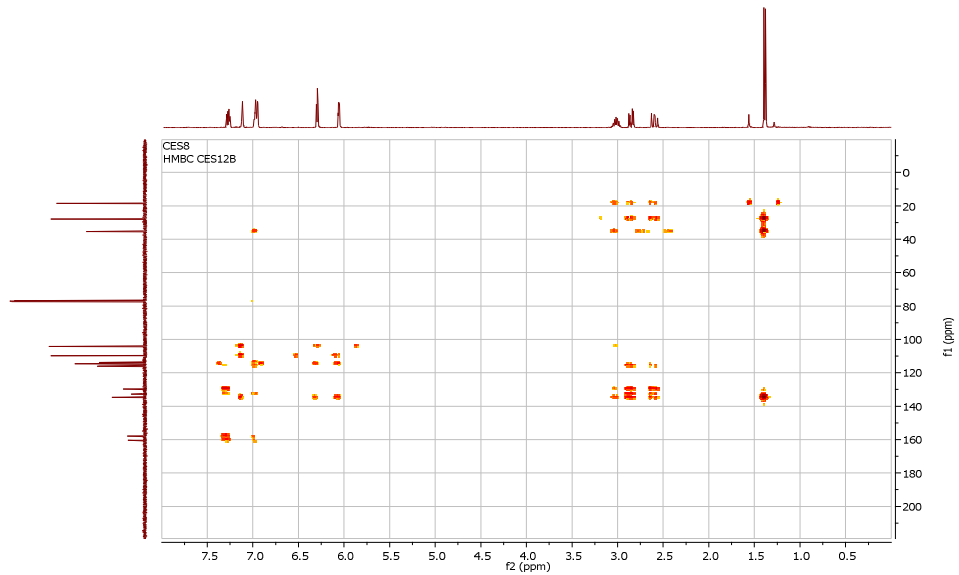
Anexo 2.3. Espectro de ^1H RMN



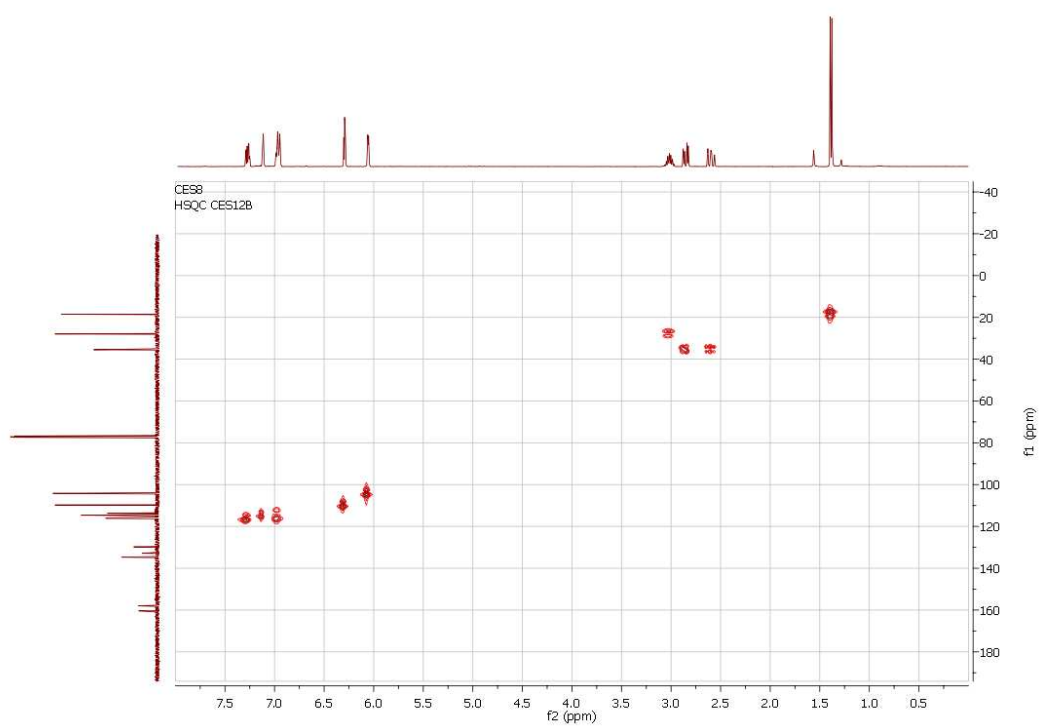
Anexo 2.5. Espectro de correlación homonuclear ^1H - ^1H -COSY



Anexo 2.6. Espectro de correlación heteronuclear HMBC y HMQC



HMBC



HSQC