DIVERSIFICACIÓN ESTRUCTURAL DEL ANILLO (TETRAHIDRO)QUINOLÍNICO POR MEDIO DE REACCIONES DE CICLOADICIÓN TIPO IMINO DIELS-ALDER (POVAROV) DE TRES COMPONENTES. BÚSQUEDA DE NUEVOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS COMO POSIBLES AGENTES ANTIFÚNGICOS Y ANTIPARASITARIOS

Carlos Mario Meléndez Gómez, *Qco*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA y BIOMOLECULAR
BUCARAMANGA
2010

DIVERSIFICACIÓN ESTRUCTURAL DEL ANILLO (TETRAHIDRO)QUINOLÍNICO POR MEDIO DE REACCIONES DE CICLOADICIÓN TIPO IMINO DIELS-ALDER (POVAROV) DE TRES COMPONENTES. BÚSQUEDA DE NUEVOS DERIVADOS QUINOLÍNICOS COMO POSIBLES AGENTES ANTIFÚNGICOS Y ANTIPARASITARIOS

Carlos Mario Meléndez Gómez, *Qco*

Trabajo de investigación para optar el título de:

Doctor en Química

Director de la Investigación:

Profesor Vladimir V. Kouznetsov, *PhD, DSc*

UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA DE QUÍMICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA y BIOMOLECULAR
BUCARAMANGA
2010

Por y para ellas….

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a:

Vladimir V. Kouznetsov, Ph.D.; D Sc. Director de la investigación, por las ideas, por sus valiosas orientaciones y consejos, por la motivación y apoyo en los momentos difíciles de la realización de esta investigación.

Elena Stashenko Ph. D., Directora del CENIVAM, por su valiosa colaboración en la realización de los espectros de masas.

Luis Astudillo Saavedra Ph. D., Univerisdad de Talca (Chile) por sus constante colaboración durante la realización de este trabajo.

Esther del Olmo Fernandez, Ph D., de la Universidad de Salamanca (España), por su valiosa colaboración y orientación.

Susana Zacchino, Ph D., Universidad Nacional del Rosario (Argentina), por su invaluable colaboración en los análisis de actividad fungicida.

Patricia Escobar, Ph.D., Universidad industrial de Santander, por su invaluable colaboración en los análisis de actividad antiparasitaria.

*Karime Luna, Qca y John Ervin Bermudez. Qc*o. Por su invaluable ayuda y amistad en todos estos años de trabajo.

Prefacio

La química orgánica es la ciencia de la vida, activa y en constante evolución, que se basa en el estudio de la materia y los cambios en ella, vital en nuestro planeta, tanto en la naturaleza como en la sociedad. La química orgánica tiene una larga tradición en relacionar las propiedades de una sustancia y su estructura, esta relación entre su estructura y propiedades es la base de la (bio)química.

El siguiente trabajo de investigación doctoral es una propuesta de frontera entre la síntesis orgánica y la química medicinal, en la cual se presenta la construcción de una nueva biblioteca molecular de compuestos (tetrahidro)quinolínicos, a partir de una metodología base, además de la evaluación y análisis de algunas actividades farmacológicas, lo que hace que esta información sea relevante para futuras investigaciones tanto en el ámbito de la síntesis orgánica como en la química medicinal.

Esta tesis consta de 7 capítulos que muestran diversos tópicos teóricos y experimentales entorno a la investigación realizada: en el capítulo I se muestra una visión de la evolución de la reacción imino Diels-Alder (iDA), en torno al desarrollo de catalizadores y medios de reacción; en los capítulos subsiguientes se presenta el estudio entorno a la versatilidad y estudio químico de la metodología iDA desarrollada, hacia la construcción de nuevas y diversas moléculas (tetrahidro)quinolínicas (capítulos II-V). El capítulo VI describe los resultados de actividad biológica de algunas de las series sintetizadas y, por último, las características experimentales de los compuestos sintetizados se presentan en el capítulo VII.

El desarrollo de nuestra investigación permitió la presentación de algunos de los resultados parciales, consignados en 12 comunicaciones en Congresos nacionales e internacionales. Por otra parte, fueron publicadas tres revisiones de temas sobre diversos tópicos tenidos en cuenta en nuestra investigación:

Kouznetsov, V.; Vargas Méndez, L.; **Meléndez, C.** "Recent progress in the synthesis of quinolines". *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 141-161.

Meléndez, C.; Kouznetsov, V. "Alcaloides quinolinicos: importancia biológica y esfuerzos sintéticos". *Universitas Scientarum* **2005**, *10*, 5-18.

Meléndez, C.; Kouznetsov, V. "Búsqueda de nuevos agentes antiprotozoarios selectivos". *MedUnab* **2009**, *12*, 33-45.

Los resultados parciales de esta investigación fueron publicados en diversos artículos:

Kouznetsov, V.V.; Vargas, L.Y.; Leal, S.M.; Mora, U.; Coronado, C.A.; **Meléndez, C.M.;** Romero, A.R.; Escobar, P. "Target-Oriented Synthesis of antiparasitic 2-hetaryl substituted quinolines based on imino Diels-Alder reactions". *Letters in Drug Design &. Discovery* **2007**, *4,* 293-296.

Meléndez, C.M.; Kouznetsov, V.V.; Astudillo, L. "Síntesis de derivados del alcaloide dubamina vía reacción imino Diels-Alder multi-componente". *Sciencia et tecnica* **2008**, *33*, 369-372.

Meléndez, C.M.; Kouznetsov, V.V.; Sortino, M.; Álvarez, S.; Zacchino, S. "In vitro antifungal activity of polyfunctionalized 2-(hetero)arylquinolines prepared through imino Diels–Alder reactions". *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 7908-7920.

Astudillo, L.; Gutiérrez, M.; Gaete, H.; Kouznetsov, V.; **Meléndez, C.**; Palenzuela, A.; Vallejos, G. "Solvent-free microwave-assisted synthesis of new 2-aryl-tetrahydroquinolines using three-component Povarov reaction". *Letters in. Organic. Chemistry* **2009**, *6*, 208-212.

Astudillo, L.; Vallejos, G.; Kouznetsov, V.; Gutierrez, M.; **Meléndez, C.**; Vargas, L.; Bermúdez, J **"**Synthesis of new diversely linked biquinoline derivatives by multicomponent imino Diels–Alder cycloaddition and intramolecular Friedel–Crafts cyclization". *Synthesis* **2010**, 593-600.

Kouznetsov, V.V; **Meléndez, C.**; Bermúdez, J. "Transformations of 2-aryl-4-(2-oxopyrrolinidyl-1)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines, cycloadducts of the $BiCl_3$-catalyzed three component Povarov reaction: oxidation and reduction processes towards new potentially bioactive 2-arylquinoline derivatives". *J. Heterocycl. Chemistry* **2010,** 47, *en prensa*.

Esta investigación se realizó en la Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular, creado en el año 2005 bajo la dirección del Prof. Vladimir V. Kouznetsov, quien ha logrado consolidar metodologías y estrategias sintéticas

definidas, que han permitido la creación de valiosa información tanto sintética como farmacológica. Por otra parte, el desarrollo y financiación de este trabajo fue posible gracias a la ayuda financiera de Colciencias-CENIVAM (contrato No. 234-2004); cabe destacar el valioso esfuerzo del programa de apoyo a doctorados nacionales de COLCIENCIAS, quién patrocinó esta investigación proporcionando recursos para la manutención del autor.

Se presenta entonces, una nueva información entorno al desarrollo de una metodología sencilla, económica y altamente versátil que refuerza el arsenal de investigaciones entorno a la importante reacción Diels-Alder y su capacidad en la diversificación de sistemas (tetrahidro) quinolínicos.

CONTENIDO

		Pág.
	Introducción	25
1.	**Capítulo I. Nuevas tendencias en la reacción imino Diels-Alder multicomponente. Estrategia y diversificación estructural**	30
1.1	Estrategias sintéticas usadas en la síntesis y diversificación estructural de moléculas orgánicas	31
1.2	Particularidades mecanísticas y evolución sintética de la reacción de DA	36
1.3	Reacción iDA metodología efectiva en la diversificación estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos y quinolínicos	37
1.4	Metodología DA intramolecular. Aplicación en la diversificación molecular de sistemas tetrahidroquinolínicos fusionados	44
2.	**Capitulo II. Preparación de nuevas series de quinolinas 2-hetaril sustituidas, vía cicloadición [4+2] con posterior aromatización**	49
2.1	Síntesis de 2-fenil (2-naftil) quinolinas. Reacción de cicloadición catalizada entre diferentes anilinas, benzaldehído (2-naftalehído) y NVP, con posterior oxidación	53
2.2	Aplicación de la metodología de cicloadición [4+2]/aromatización en la construcción de alcaloides quinolínicos. Síntesis orientada de análogos de la dubamina	61
2.3	Estudio comparativo de la preparación de nuevas N-(2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-onas. Uso de condiciones de reacción convencionales y de síntesis vía radiación de microondas	74
2.4	Síntesis de 2-piridil quinolinas por medio de la reacción	

	multicomponente entre arilaminas, piridincarboxaldehídos y EVE, catalizada por ácidos de Lewis	82
2.5	Conclusiones	86
3	**Capítulo III. Uso de enamidas acíclicas (N-vinil formamida/N-vinil acetamida) en la reacción imino Diels-Alder. Síntesis de nuevas tetrahidroquinolinas furil sustituidas y sus transformaciones químicas**	87
3.1	Reacción de Povarov multicomponente utilizando enamidas, aldehídos furánicos y anilinas	90
3.2	Síntesis orientada a análogos de los alcaloides chimaninas, activos contra parásitos del género Leishmania	100
3.3	Conclusiones	109
4	**Capítulo IV. Diseño de nuevos sistemas quinolínicos alquil sustituidos vía reacción iDA multicomponente**	110
4.1	Acceso rápido a las N-(2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas sustituidas vía reacción de Povarov	113
4.2	Aplicación de la metodología iDA en la síntesis de 2-(*n*-butil)-3-(*n*-propil) quinolinas sustituidas	118
4.3	Reacción tandem aza Michael/iDA. Síntesis de 2-metil-tetrahidroquinolinas sustituidas usando ácidos de Brønsted como catalizador	126
4.4	Conclusiones	131
5	**Capítulo V. Preparación de 2-aminofenil (tetrahidro)quinolinas y su uso en la construcción de nuevos derivados biquinolínicos**	132
5.1	Síntesis de nuevas 2,6'-biquinolinas sustituidas	134
5.1.1	Primera etapa: Preparación de las N-[2-(4-nitrofenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidonas, precursores iniciales	135
5.1.2	Segunda etapa: Transformación del grupo NO_2 en NH_2	142
5.1.3	Tercera etapa: Obtención de quinolinas 2-(4-aminofenil) sustituidas (5.3a-e)	154
5.1.4	Cuarta etapa: Obtención de nuevos 2,6'-biquinolinas sustituidas	156

5.2	Conclusiones	160
	Quinolinas y tetrahidroquinolinas sustituidas. Evaluación y análisis de sus diversas actividades biológicas	161
6.1	Actividad antifúngica de nuevas 2-(hetro)arilquinolinas	163
6.2	Actividad antiprotozoaria	181
6.2.1.	Actividad tripanocida	181
6.2.2.	Actividad leihsmanicida	185
6.3.	Actividad antibacteriana	187
6.4.	Evaluación de la capacidad antioxidante equivalente al al Trolox®	188
6.5	Conclusiones	193
7	**Capitulo VII. Parte experimental**	194
8	**Bibliografía**	236

Lista de figuras

Pág.

Figura 1. Versatilidad de la reacción imino Diels-Alder multicomponente en la diversificación estructural del sistema (tetrahidro)quinolínico. 29

Capítulo I

Figura 1.1. Tendencias sintéticas TOS y DOS. Estrategias usadas en las investigaciones en química orgánica. 32

Figura 1.2. Utilidad sintética dual de la reacción iDA, aplicación en la metodología TOS y DOS. 35

Figura 1.3. Reacción de Diels-Alder diversidad de métodos y desarrollo sintético. 37

Capítulo II

Figura 2.1. Quinolinas y tetrahidroquinolinas sustituidas como agentes antifúngicos. 51

Figura 2.1. Espectro de ^{1}H RMN de la 6-etil-2-fenilquinolina (**2.6c**). 55

Figura 2.2. Zona aromática del espectro de ^{1}H RMN de la 6-etil-2-fenilquinolina (**2.6c**). 56

Figura 2.3. Zona aromática del experimento COSY de la 6-etil-2-fenilquinolina (**2.6c**). 60

Figura 2.4. Alcaloides quinolínicos aislados de la especie *Haplopillum dubium* con actividad antibacteriana. 62

Figura 2.5. Análisis general de los espectros ^{1}H RMN para la serie de compuestos (**2.12a-i**). 65

Figura 2.6. Espectro ^{1}H RMN de la N-[6-metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil) tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**2.12d**). 66

Figura 2.7. Ampliación de la zona alifática del experimento COSY de la N-[6-metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**2.12d**). 70

Figura 2.8. Espectro de ^{1}H RMN para la N-[5,7-dimetil-2-(3',4'-

metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**2.12f**). 71

Figura 2.9. Espectro de ^{1}H RMN de la 6-metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil) quinolina (**2.13c**). 74

Figura 2.9. Asignaciones de ^{1}H RMN para la 6-etil-2(piridil)quinolina (**2.19a**). 83

Capítulo III

Figura 3.1. Alcaloides furoquinolínicos aislados de fuentes naturales. 89

Figura 3.2. Moléculas quinolínicas aisladas de *Galipea longiflora*, promisorios agentes antileishmánicos. 89

Figura 3.2. Espectro infrarrojo de la N-(furil-tetrahidroquinolin)-4-il acetamida (**3.7d**). 92

Figura 3.3. Espectro de ^{1}H RMN de la N-[2-(α-furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.7b**). 93

Figura 3.4. Zona alifática del espectro de ^{1}H RMN de la N-[2-(α-furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.7b**). 94

Figura 3.5. Ampliación de la zona alifática del experimento COSY para la N-[2-(α-furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.7b**). 95

Figura 3.6. Cromatogama de gases y espectro de masas de la N-[6-etil-2-(furan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.8c**). 99

Figura 3.7. Espectro de ^{1}H RMN de la N-[2-(2-furan-2-il-vinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.8a**) con ampliación de la zona aromática. 100

Figura 3.8. Espectro ^{1}H RMN de la (E)-2-[(3',4'-metilendioxifenil)vinil]quinolina (**3.15a**). 105

Figura 3.9. Capacidad de diversificación de metodologías de construcción de 2-(arilvinil)quinolinas. 108

Capítulo IV

Figura 4.1. Alcaloides tetrahidroquinolínicos 2-alquil sustituidos. 111

Figura 4.2. Datos del espectro ^{1}H RMN de la N-[6-cloro-2-(*n*-butil)

tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**4.1e**). 115

Figura 4.3. Ampliación de la zona alifática del espectro COSY de la N-(tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.1e**). 116

Figura 4.4. Descripción estructural para la N-[6-cloro-2-(*n*-butil) tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**4.1e**). 118

Figura 4.5. Espectro de ^{1}H RMN de la 2-(*n*-butil)- 6-metil-3-*n*-propilquinolina (**4.3b**). 121

Figura 4.6. Ampliación de la zona alifática del espectro COSY para la 2-butil-3-propil-6-metilquinolina (**4.3b**). 122

Figura 4.7. Espectro de ^{13} C RMN para la 2-butil-3-propil-6-metilquinolina (**4.3b**). 123

Figura 4.8. Descripción estructural para la 2-butil-6-metil-3-propilquinolina (**4.3b**). 123

Figura 4.9. Espectro ^{1}H RMN para la 6-cloro N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.4e**). 128

Capítulo V

Figura 5.1. Espectro IR de la N-[6-metil-2-(4'-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1a**). 137

Figura 5.2. Espectro de ^{1}H RMN de la N-[6-metil-2-(4'-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1a**). 138

Figura 5.3. Espectro COSY de la N-[6-metil-2-(4'-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1a**). 139

Figura 5.4. Empaquetamiento molecular de la celda unidad de la N-[6-metil-2-(nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidona (**5.1a**). 141

Figura 5.5. Representación de la celda unidad de la N-[6-metil-2-(nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidona (**5.1a**). 141

Figura 5.6. Espectro IR de la N-[2-(4'-aminofenil)-6-metiltetrahidroquinolin-4-l] pirrolidin-2-ona (**5.2a**). 144

Figura 5.7. Espectro de masas de la 2-(4-aminofenil)-5,7-metilquinolina (**5.3b**). 145

Figura 5.8. Espectro de ^{1}H-RMN de la 2-(4-aminofenil)-5,7-dimetilquinolina (**5.3b**). 146
Figura 5.9. Espectro IR del compuesto (**5.3c**). 148
Figura 5.10. Espectro de masas del compuesto (**5.3c**). 149
Figura 5.11. Espectro de ^{1}H-RMN de la 2-(4-*N*-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**5.3c**). 150
Figura 5.12. Espectro COSY de la 2-(4-(*N*-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**5.3c**). 151
Figura 5.13. Espectro de ^{1}H-RMN de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**5.3a**). 155
Figura 5.14. Espectro IR de la 6-metil-2,6'-biquinolina (**5.4a**). 157
Figura 5.15. Espectro de masas de la 2,6'-bilquinolina (**5.4a**). 157
Figura 5.16. Espectro ^{1}H-RMN de la 6-metil-2,6'-biquinolinas (**5.4a**). 158

Capítulo VI

Figura 6.1. Diversificación estructural del núcleo (tetrahidro)quinolínico y nuevas bibliotecas pequeñas de quinolinas sustituidas. 163
Figura 6.2. Moléculas (tetrahidro)quinolínicas usadas en los ensayos antifúngicos. 164
Figura 6.3. Moléculas (tetrahidro)quinolínicas usadas en los ensayos contra *T. cruzi*. 182

Lista de Esquemas

Pág.

Capítulo I

Esquema 1.1. Reacción “one-pot” usada para generar los cicloaductos Tetrahidroquinolínicos de la reacción iDA. 39

Esquema 1.2. Diversidad estructural de sistemas quinolínicos y tetrahidroquinolínicos entorno a los triflatos de lantanido como catalizadores en reacciones iDA. 40

Esquema 1.3. Diversidad estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos. Uso de $BF_3{\cdot}OEt_2$ como catalizador efectivo en reacciones tipo iDA. 41

Esquema 1.4. Desarrollo de la diversificación estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos, en torno al uso de diversos ácidos de Lewis. 42

Esquema 1.5. Ácidos de Brønsted como catalizadores en la diversificación estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos. 43

Esquema 1.6. Estrategia general para la reacción iDA intramolecular. 44

Esquema 1.7. Desarrollo de la metodología iDA intramolecular en la diversificación molecular de sistemas tetrahidroquinolínicos fusionados. 46

Capítulo II

Esquema 2.1. Síntesis de derivados quinolínicos y tetrahidroquinolínicos, vía reacciones de ciclación intramolecular, con potente actividad antifúngica. 51

Esquema 2.2. Reacción de Povarov como estrategia sintética para la obtención de nuevas series de quinolinas 2-hetaril sustituidas. 52

Esquema 2.3. Preparación de las 2-fenil(2-naftil)quinolinas usando la metodología cicloadición/oxidación. 54

Esquema 2.4. Reacciones de acoplamiento en la síntesis de dubamina catalizada por Pd. 62

Esquema 2.5. Síntesis de dubamina vía reacción iDA. 63

Esquema 2.6. Síntesis y diversificación estructural del alcaloide dubamina vía reacción iDA. 63

Esquema 2.7. Generación de N-(2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-ona usando al reacción de Povarov en MeCN (método A) o usando radiación de microondas (método B). 75
Esquema 2.8. Síntesis de diversas 2-piridilquinolinas vía reacción iDA de tres componentes. 82

Capítulo III

Esquema 3.1. Metodología iDA en la síntesis de sistemas (tetahidro)quinolínicos furil- y 2-(α-furan-2-il-vinil) sustituidos. 90
Esquema 3.2. Reacción iDA multicomponente. Diversificación estructural dirigida a las tetrahidroquinolinas furil sustituidas. 91
Esquema 3.3. Síntesis de derivados del alcaloide chimanina B. 101
Esquema 3.4. Reacción tándem aza-Michael/iDA en la síntesis de 2-metilquinaldinas. 102
Esquema 3.5. Preparación de las 2-metilquinolinas (**3.10a-d**). Síntesis de 2-etapas. 103
Esquema 3.6. Sintesis de 2-(vinilaril)quinolinas vía condensación de Perkin. 103

Capítulo IV

Esquema 4.1. Síntesis del esqueleto de la [3,4-*b*]-pirrolotetrahidroquinolina de la Martinellina. 111
Esquema 4.2. Síntesis de piranoquinolinas y furoquinolinas catalizadas por ácidos de Lewis. 112
Esquema 4.3. Aplicación de las metodologías iDA en la síntesis de sistemas (tetrahidro)quinolínicos 2-alquil sustituidos. 113
Esquema 4.4. Síntesis de N-[2-(*n*-butil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas via reacción iDA multicomponente. 113
Esquema 4.3. Síntesis de quinolinas usando aldiminas y heptanal. 119
Esquema 4.4. Síntesis de 2-*n*-butil-3-*n*-propilquinolinas sustituidas vía reacción iDA catalizada por $BiCl_3$. 119
Esquema 4.5. Posible mecanismo de formación de las 2-butil-3-

propilquinolinas. 126
Esquema 4.6. Reacción tandem Aza-Michael/iDA en la síntesis de las N-[2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-4-il] acetamidas. 127

Capítulo V

Esquema 5.1. Nuevo acceso para la síntesis de derivados biquinolínicos utilizando la reacción iDA. 134
Esquema 5.2. Ruta general diseñada para la síntesis de nuevas biquinolinas alquil sustituidas. 135
Esquema 5.3. Preparación de los precursores (**5.1**). 135
Esquema 5.4. Hidrogenación con el sistema H_2/Pd/C. 143
Esquema 5.5. Reducción de N-[(4'-aminofenil)-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1b**) usando Pd/C (10-20%). 145
Esquema 5.6. Obtención del compuesto (**5.3c**) usando H_2/Pd/C en MeOH/Me_3CN. 147
Esquema 5.7. Reducción catalítica de las N-[2-(nitrofenil) tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas con H_2/Pd/C. 151
Esquema 5.8. Reducción catalítica de nitrotetrahidroquinolinas con $NaBH_4$ y $HCOONH_4$. 152
Esquema 5.9. Preparación de amino derivados (**5.2a-e**) con el sistema $NaBH_4$/$NiCl_2$. 153
Esquema 5.10. Productos obtenidos a partir de los nitroderivados (**5.1a**,**b**) con diversos catalizadores. 154
Esquema 5.11. Síntesis de quinolinas 2-(aminofenil) sustituidas vía oxidación con azufre. 154
Esquema 5.12. Síntesis de 2,6'- biquinolinas sustituidas mediante la síntesis de Skraup. 156
Esquema 5.13. Síntesis de 2,7'-biquinolinas vía reacción iDA. 159

Capítulo VI

Esquema 6.2. Generación del catión radical $ABTS^{+\bullet}$**.** 189

Lista de Tablas

Pág

Capítulo II

Tabla 2.2. Datos físicoquímicos de las 2-aril quinolinas sintetizadas(**2.6aj**). 54

Tabla 2.3. Asignaciones de los espectros ^{1}H RMN para la serie de 2-fenilquinolinas sustituidas (**2.6a-j**). 57

Tabla 2.4. Datos físicoquímicos de las N-[2-(3',4'-metilendioxifenil) tetrahidroquinolin-4-il]-pirrolidin-2-onas (**2.12a-j**). 64

Tabla 2.5. Datos ^{1}H RMN para la serie de las N-[2-(3',4'-metilendioxifenil) tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**2.12a-e**). 67

Tabla 2.6. Datos físicos de las 2-(3',4'-metilendioxifenil)quinolinas (**2.7, 2.15a-h**). 72

Tabla 2.7. Datos de los espectros de ^{1}H RMN para la serie de 2-(3',4'-metilendioxifenil) quinolinas (**2.7, 2.13a-h**). 76

Tabla 2.8. Datos físicos de los compuestos (**2.14a-l**) obtenidos. 74

Tabla 2.9. Datos de los espectros de ^{1}H RMN para la serie de los compuestos (**2.12a-j**). 79

Tabla 2.9. Propiedades físicas de las 2-piridilquinolinas sintetizadas. 83

Tabla 2.10. Datos ^{1}H RMN para la serie de 2-piridilquinolinas sustituidas (**2.19a-h**). 84

Capítulo III

Tabla 3.1. Propiedades fisicoquímicas de las N-[2-(α-furil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas (**3.7a-i**) sintetizadas. 91

Tabla 3.2. Datos de ^{1}H RMN para la serie de N-[2-(α-furil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas sustituidas (**3.7a-i**). 97

Tabla 3.3. Estudio de catalizadores tipo ácidos de Brønsted, en la síntesis de 4-etoxi-2-metil-tetrahidroquinolinas. 102

Tabla 3.4. Datos fisicoquímicos de las 2-(arilvinil)quinolinas (**3.11a-h**). 104

Tabla 3.5. Datos de los espectros de ^{1}H RMN para la serie de (E)-2-[2-(aril)vinil]quinolinas (**3.15a-i**). 106

Capítulo IV

Tabla 4.1. Datos físicoquímicos para las N-[2-(*n*-butil)tetrahidroquinolin-4-l] acetamidas (**4.1a-f**) sintetizadas. 114

Tabla 4.2. Datos de ^{1}H RMN para la serie de N-[2-(*n*-butil)tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas (**4.1a-f**). 116

Tabla 4.3. Datos físicos para las 2-(*n*-butil)-3-*n*-propilquinolinas (**4.3a-e**) sintetizadas. 120

Tabla 4.4. Datos de ^{1}H RMN para la serie de 2-(*n*-butil)quinolinas (**4.5a-e**). 124

Tabla 4.5. Datos físicos de las 2-metil tetrahidroquinolinas (**4.4a-f**) obtenidas. 128

Tabla 4.6. Datos de ^{1}H RMN para la serie de las N-(2-metil-1,2,3,4-terahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.4a-f**). 130

Capítulo V

Tabla 5.1. Descripción física y rendimiento de los productos (**5.1a-e**). 136

Tabla 5.2. Datos cristalográficos obtenidos mediante difractometría de cuatro círculos. 140

Tabla 5.3. Métodos de reducción ensayados en la síntesis de las N-[2-(4'-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas sustituidas. 142

Tabla 5.4. Condiciones experimentales empleadas en la hidrogenación del compuesto (**5.1a)**. 143

Tabla 5.5. Datos físicos para las N-[2-(aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**5.2a-e**). 153

Tabla 5.5. Datos físicos para las 2-(aminofenil)quinolinas (**5.3a-e**). 155

Tabla 5.6. Datos físicos de las biquinolinas sintetizadas obtenidas por las reacciones de Skraup e imino Diels-Alder. 159

Capítulo VI

Tabla 6.1. Parámetros fisicoquímicos de las 2-arilquinolinas del grupo I. 166

Tabla 6.2. Concentración inhibitoria minima (MICs en µg/mL) de las quinolinas 2-sustituidas (grupo I). 167

Tabla 6.3. Parámetros físicos de las piridilquinolinas del grupo II. 169

Tabla 6.4. Concentración inhibitoria minima (MICs en µg/mL) de las quinolinas 2-sustituidas (**2.19a-h**), (**3.11a-h**). 171

Tabla 6.5. Actividad antifúngica (% de inhibición) en *Cryptococcus neoformans.* 176

Tabla 6.6. Actividad antifúngica (% de inhibición) en *Candida albicans.* 177

Tabla 6.7. Parámetros fisicoquímicos de las quinolinas y tetrahidroquinolinas del grupo III y Grupo IV. 175

Tabla 6.8. Continuación concentración inhibitoria minima (MICs en µg/mL) de las quinolinas 2-sustituidas (**4.5**). 178

Tabla 6.9. Inhibición de las quinolinas 2-fenil(γ-piridil) sustituidas contra cepas de *C. albicans* y *C. neoformans*. 179

Tabla 6.10. Parámetros fisicoquímicos de los compuestos del grupo I y II. 182

Tabla 6.11. Actividad tripanocida y citotóxica de las moléculas delgrupo I. 183

Tabla 6.12. Actividad tripanocida y citotóxica de las moléculas delgrupo II. 184

Tabla 6.13. Actividad leishmanicida y citotóxica de las moléculas del grupoI. 186

Tabla 6.14. Actividad leishmanicida y citotóxica de las moléculas del grupo II. 187

Tabla 6.15. Actividad biologica en bacterias de las quinolinas, orientado a estimar concentración mínima inhibitoria (MIC). 188

Tabla 6.16. Valores de TEAC para las tetrahidroquinolinas 2-furil sustituidas. 191

RESUMEN

Titulo:

Diversificación Estructural del Anillo (Tetrahidro)Quinolínico por medio de Reacciones de Cicloadición tipo imino Diels-Alder (Povarov) de Tres Componentes. Búsqueda de Nuevos Derivados Quinolínicos como Posibles Agentes Antifúngicos y Antiparasitarios*

Carlos Mario Meléndez Gómez, Vladimir kouznetsov**

Palabras clave: tetrahidroquinolinas, diversificación estructural, imino-Diels-Alder, actividad antifúngica, actividad antiparasitaria.

Se usó de manera racional y dirigida la versatilidad sintética que ofrecen las propiedades químicas de los cicloaductos obtenidos vía reacción imino Diels-Alder multicomponente, teniendo en cuenta la versatilidad sintética que ofrece dicha metodología, realizando transformaciones químicas de estos nuevos compuestos heterocíclicos (cicloaductos) generando una nueva biblioteca molecular: desde las quinolinas aril sustituidas hasta las alquilquinolínas polisustituidas.

Se llevó a cabo la condensación multi-componente entre (hetero)aldehídos, anilinas y alquenos activados síntetizando en una vía diastereoselectiva nuevas bibliotecas moleculares de compuestos tetrahidroquinolínicos C-2-hetaril y alquil sustituidos, además del estudio de varios catalizadores (ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted), condiciones de reacción (síntesis vía radiación de microondas), asimismo el estudio de la influencia de diferentes disolventes y su desempeño en la reacción iDA multicomponente.

Por otra parte, se realizó el estudio farmacológico de los cicloaductos obtenidos con el fin de ampliar la información biomédica de los sistemas heterocíclicos, los diversos compuestos fueron analizados por sus actividades como agentes antifúngicos, antileishmanicos, antichagásicos, antibacterianos y como agentes antioxidantes,mostrando compuestos con promisorias actividades antifúngicas incluso sobre hongos aislados de pacientes clínicos, así como antiparasitarias y como agentes antioxidantes.

La construcción de esta nueva biblioteca molecular se basó en la metodología moderna de economía atómica usando condensaciones multi-componentes entre sustratos económicos y comerciales.

***Trabajo de investigación**

****Facultad de Ciencias, Escuela de química, director Vladimir Kouznetsov, Ph.D., D.Sc.**

ABSTRACT

Title:

Structural Diversification of the (Tetrahydro)quinoline Core using imino Diels-Alder (Povarov) Reactions of Three Component. Search of new quinoline Derivatives as Possible Antifungal and Antiparasitic Agents*

Carlos Mario Meléndez Gómez, Vladimir kouznetsov**

Keywords: (tetrahydro)quinolines, structural diversification, imine-Diels-Alder, antifungal activity, antiparasitarie activity.

Was used in a rational and directed way the synthetic versatility offered by the chemical properties of the obtained cycloadducts in the one-pot imine Diels-Alder reaction, used the synthetic versatility of this methodology. The Chemical transformations of these new cycloadducts generating a new molecular library with high structural diversity from aryl substituted quinolines until alquil quinolines substituted.

We carried out a multi-component condensation between (hetero)aldehydes, alkyl aldehydes anilines and activated alkenes in a diastereoselective way, we synthesized a new molecular library of tetrahydroquinoline and quinoline hetaril and alkyl substituted, and the study of diverse catalysts (Lewis acids, Brønsted acids), reaction conditions (microwave synthesis) also the study of the influence of different solvents in the imine Diels-Alder multicomponent reaction.

In the other hand, the pharmacological study of the obtained cycloadducts was made in order to expand the biomedical and biochemical information, several compounds were tested for their activities as antifungal, antileishmanic, antichagas, antibacterial and antioxidant agents, some compounds showing promising antifungal activities including on fungi isolated from clinical patients, and promising antiparasitic and antioxidants agents.

The chemical synthesis of this new molecular library was based on the modern atomic economy methodology using multi-component (one pot) condensation between economic and commercial substrates.

*Research work

**Facultad de Ciencias, Escuela de química, director Vladimir Kouznetsov, Ph.D., D.Sc.

Introducción

Las tendencias actuales en el estudio de las ciencias biomédicas se encuentran encaminadas a la potencialización y desarrollo de la dicotomia entre los estudios bio-químicos (biológia, bioquímica) y química (química orgánica). El primero genera el conocimiento en torno a los mecanismos y funcionamiento de los sistemas biológicos, mientras el segundo se desarrolla entorno a los métodos de construcción y las propiedades químicas de las entidades químicas. A partir del avance paralelo de ambas ciencias se crea una nueva tendencia en el estudio y conocimiento del mundo bioquímico y la química orgánica sintética.

La elucidación de las funciones de los genes humanos ha llevado a pensar cada vez más en el acceso a pequeños moduladores moleculares de los correspondientes productos de los genes (proteínas).[1] El uso de estos moduladores químicos para estudiar los sistemas biológicos se conoce como genética química,[2] su objetivo primordial es identificar pequeñas moléculas que perturben la función de cualquier proteina; esta tendencia permite el uso sistemático de estas estructuras para explorar los sistemas biológicos.

Con el fin de estudiar y ampliar el potencial de pequeñas colecciones de moléculas que exhiban un rango de bioactividades, aparece la nueva tendencia sintética conocida como Síntesis Orientada a la Diversidad (DOS, **D**iversity **O**riented **S**ynthesis por sus siglas en inglés), el desarrollo de esta metodología ha llevado a la síntesis eficiente de colecciones de moléculas que exhiban diversidad estructural.

El aspecto revelador de esta metodología es la habilidad para generar multiples arquitecturas moleculares e incorporar diversidad de esqueletos, a partir de materiales de partida simples, utilizando reacciones secuenciales que generen complejidad dentro de una colección de sistemas químicos. La tendendencia sintética DOS requiere la planeación de un algoritmo para dar una ruta eficiente pero divergente, es así como reacciones que generen complejidad como las reacciones multicomponentes, cascada y tándem son muy valiosas, teniendo

en cuenta que la aplicación de estas vías necesita generar diversidad estructural hacia diversos blancos farmacólogicos.

Sin embargo, la complejidad y diferenciación en los núcleos de las moléculas a obtener, no es una condición necesaria para la diversidad molecular, de allí que surja la necesidad de generar bibliotecas moleculares que tomen como base sistemas aislados de fuentes naturales o desarrollados a nivel sintético e idear, aplicar y potencializar nuevas estrategias y métodos sintéticos que permitan la mayor diversidad de sístemas a partir de la menor cantidad y tipo de sustratos, bajo condiciones suaves, económicas y ambientalmente amigables.

El reto actual de nuestras investigaciones es el desarrollo de nuevos métodos de construcción de los anillos nitrogenados, además del diseño de rutas novedosas, potentes y robustas que permitan la generación de sistemas con una amplia diversidad estructural.

El presente trabajo doctoral es una investigación fundamental de frontera entre la síntesis orgánica y química medicinal, orientada hacia los modelos asequibles con potencial actividad farmacológica, cuyo objetivo principal es la implementación y profundización de la metodología de imino Diels-Alder (reacción de Povarov) multi-componente entre aldehídos, aminas aromáticas y enamidas (vinil éteres) para la generación de nuevas librerías de las (tetrahidro)quinolinas funcionalizadas, que incluye el estudio de varios catalizadores (ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted), influencia de solventes, todo eso, aporta al desarrollo de la química heterocíclica, permitiendo un mejor conocimiento de la metodología de cicloadición [4+2] y de las características fisicoquímicas y biomédicas de los compuestos sintetizados.

El diseño e implementación de diversas rutas sintéticas sencillas y efectivas para la construcción de anillos heterocíclicos nitrogenados polifuncionalizados que se discuten en este trabajo, se basaron completamente en la versatilidad

sintética que ofrecen las propiedades químicas de las N-aril aldiminas y N-(hetarilmetil)anilinas.

Cabe anotar que a pesar de la enorme variedad de reactantes en la reacción imino Diels-Alder (iDA), todavía existe la necesidad de desarrollar un método simple y conveniente de síntesis de derivados quinolínicos de importancia biológica.

Un aporte importante de esta investigación consistió en el estudio de varios catalizadores (ácidos de Lewis, ácidos de Brønsted), además de la influencia de diferentes disolventes y su desempeño en la reacción iDA multicomponente. Así como, el estudio farmacológico de estos derivados de la quinolina, buscando los posibles compuestos-líderes, principalmente antimicóticos y/o antiparasitarios.

La reacción iDA ofrece la maxima versatilidad, al generar compuestos con una amplia diversidad estructural a partir de sustratos económicos y facilmente accesibles, como las anilinas, (het)arilaldehídos y alquenos activados (enamidas cíclicas y acílicas/éter vinílico), lo que permitió la sintesis de nuevas tetrahidroquinolinas y quinolinas, sustituidas con el fragmento hetarílico (arilo, piridinilo, quinolinilo, furilo) (Figura 1).

Figura 1. Versatilidad de la reacción iDA multicomponente en la diversificación estructural del sistema (tetrahidro)quinolínico.

Este trabajo de investigación permitió generar nuevas bibliotecas de quinolinas y tetrahidroquinolinas sustituidas usando reacciones eficientes, simples y económicas, además de bionformación preliminar de algunas series de compuestos como agentes antifúngicos, antileishmánicos, antichagásicos y antibacteriales, así como sus propiedades como agentes antioxidantes.

Demostrando el potencial sintético de la reacción de Povarov, traducido en la diversidad estructural de productos obtenidos a partir de los materiales comerciales, económicos, fáciles de manejar, a traves de nuevos protocolos, versátiles y robustos.

Capítulo I

Nuevas tendencias en la reacción imino Diels-Alder multicomponente. Estrategia y diversificación estructural

Las moléculas orgánicas pequeñas (bajo peso molecular, menos de 500 Da) son agentes invaluables para el estudio y tratamiento de diversas patologías, estas moléculas pueden tener efectos notables sobre las macromoléculas que regulan las funciones de los seres vivos.

El mundo químico virtual de las moléculas pequeñas al igual que el de las macromoléculas naturales es demasiado grande, lo que hace dif´´icil su estudio. Sin embargo, la experiencia obtenida por la química orgánica y la sabiduría de la naturaleza han permitido identificar ciertas estructuras moleculares, ampliamente usadas en el repertorio del "laboratorio natural", además de ser muy importantes en los estudios de relaciones entre las moleculas pequeñas y las macromoléculas naturales, éstas son conocidas como "estructuras privilegiadas".[3]

La función de los químicos orgánicos sintéticos es diseñar e implementar las estrategias y rutas para acceder a dichas "estructuras privilegiadas", haciendo uso del estudio químico de las moléculas, generando diversas aproximaciones generales.

1.1 Estrategias sintéticas usadas en la síntesis y diversificación estructural de moléculas orgánicas

Los compuestos naturales suelen ser estudiados como mezclas de extractos; éstas son sometidas a un riguroso proceso de separación, análisis y estudio espectroscópico, además de la evaluación de sus propiedades biológicas. Este proceso lleva a la identificación de las moléculas líderes, que pueden actuar como principio farmacológico, razón por la cual son modelos indiscutibles de la síntesis química.

La primera aproximación conocida como Síntesis Orientada hacia un Blanco específico, TOS (**T**arget **O**riented **S**ynthesis, por sus siglas en inglés), permite el acceso a una región específica del espacio químico. Esta estrategia está íntimamente ligada con el desarrollo del análisis retrosintético, en la cual a partir de ciertos materiales iniciales y el diseño de una ruta sintética adecuada

se puede llegar a la preparación de moléculas estructuralmente complejas (Figura 1.1).

La química medicinal y la química combinatorial exploran una región densa del espacio químico, pero en proximidades a una región precisa con propiedades conocidas.

Sin embargo, ¿son en realidad estas regiones del espacio químico definidas por un producto natural o una estructura conocida, la mejor o más fértil región para el descubrimiento de pequeñas estructuras que puedan modular las funciones macromoleculares? Ésta es una pregunta de alta relevancia para los químicos orgánicos, teniendo en cuenta la alta potencialidad que ofrecen las moléculas pequeñas.

Figura 1.1. Tendencias sintéticas TOS y DOS. Estrategias usadas en las investigaciones en química orgánica.

La respuesta se encuentra en los principios de la tendencia sintética conocida como Síntesis Dirigida a la Diversidad (Diversity Oriented Synthesis), que permite una amplia distribución de compuestos en el espacio químico.[4] "La Síntesis Orientada a la Diversidad contempla la síntesis deliberada, simultanea y eficiente de más que un compuesto-blanco en una aproximación diversa-

dirigida para responder a un problema complejo".[5] Esta metodología permite la construcción de colecciones de moléculas pequeñas que pueden exhibir un rango de bioactividades. DOS apunta a la síntesis eficiente de colecciones de derivados de productos naturales o moléculas en general con diversas estructuras moleculares[6] (Figura 1.1).

La metodología DOS describe procesos que permiten obtener diversas colecciones de pequeñas moléculas complejas sintetizadas en una manera eficiente y deliberada. Aunque la complejidad estructural no es un requisito para la diversidad molecular, ésta ha sido propuesta para conferir especificidad en las interacciones biológicas.[7] En el diseño de las estrategias DOS, el análisis sintético se realiza "hacia adelante" y la estrategia es desarrollada de tal forma que los materiales de partida simples puedan ser transformados en productos diversos y complejos,[8] mientras en la estrategia TOS, el análisis retrosintético permite que un producto complejo sea "desglosado" en el sentido inverso de la síntesis química relacionándolo con especies químicas que pueden ser sintetizadas a partir de sustratos accesibles y reacciones conocidas.

Los miembros de una librería DOS deben ser "diversos" tanto en las sustituciones que poseen, así como en la ubicación de dichas sustituciones. De esta forma, para diseñar una estrategia DOS, se deben tener en cuenta los cuatro tipos generales de diversificación.[9]

- **Diversidad en los sustituyentes**: ésta puede ser incorporada por una "variación combinatoria" en los bloques de construcción utilizados;
- **Diversidad estereoquímica**: ésta permite ser incorporada usando agentes que controlen las reacciones asimétricas;
- **Diversidad en los grupos funcionales**: ésta puede ser incluida, por manipulación química;
- **Diversidad de "núcleos"**: ésta permite la fusión y formación de diversos anillos.

La metodología DOS contempla la utilización de reacciones secuenciales que generan complejidad e incorporan diversidad molecular en una colección de compuestos, a partir de materiales de partida simples.[10] Como resultado, en estas "vías de ramificación", el producto de una reacción es el sustrato para el siguiente paso, transformando un material de partida simple en una serie de moléculas diversas y complejas.

La tendencia general de las estrategias aplicadas en una metodología DOS requierén la construcción de una molécula densamente funcionalizada que permita hacer diversas transformaciones usando una variedad de agentes.[11] También tiene en cuenta el uso de procesos en los cuales diferentes elementos estructurales, contenidos en varios sustratos, son sometidos a las mismas condiciones de reacción,[12]mientras el uso de "funcionalizaciones pluripotentes" donde la misma parte de una molécula está sujeta a varias transformaciones inducidas por diferentes agentes,[13] el cual ha sido ampliamente desarrollado por el Profesor Stuart Schreiber con su estrategia Construcción/Acoplamiento/Apareamiento (Build/Coupling/Pair, por sus siglas en ingles), en la cual la diversidad estructural es alcanzada a partir de la "Construcción" inicial de los materiales quirales o bloques iniciales de construcción, seguida por la síntesis de moléculas densamente funcionalizadas por "Acomplamiento" de estas unidades iniciales. Finalmente, la interacción ("Apareamiento") entre diferentes partes de dicha molécula, por reacciones específicas de los grupos funcionales, genera diferentes núcleos moleculares.[14]

Tanto la síntesis total de productos naturales complejos (TOS) como las librerías estructuralmente diversas (DOS), requieren estrategias y tácticas con características bien definidas; dichos métodos sintéticos deben ser robustos, flexibles y estereoselectivos.[15]

Las "metodologías duales" son la adaptación de algunos métodos tradicionales tanto para la preparación de productos naturales complejos, así como la síntesis de librerías moleculares. Entre estas se encuentran la reacción de

Schmidt,[16] reacciones de alquinos y alenos catalizadas por metales de transición,[17] y la reacción iDA, entre otras.

La reacción de iDA multicomponente ha sido empleada para la preparación tanto de productos naturales complejos, así como de diversos sistemas N-heterocíclicos sustituidos. Ésta ha sido usada en la construcción de alcaloides quinolínicos y tetrahidroquinolínicos de origen natural como ácido martinéllico (**1.1**) y martinellina (**1.2**) (Figura 1.2),[18] aislados de *Martinella iquitosensis spp.*[19] Además de los alcaloides loutonina A (**1.3**) y campthotecina (**1.4**).[20] Por otra parte, esta metodología ha sido utilizada en la construcción de diversas librerías moleculares de compuestos derivados del sistema de furotetrahidroquinolina (**1.5**)[21] y de ciclopentatetrahidroquinolinas sustituidas (**1.6**)[22] (Figura 1.2).

Figura 1.2. Utilidad sintética dual de la reacción iDA, aplicación en la metodología TOS y DOS.

En la síntesis orgánica está plenamente demostrado que uno de los métodos más eficaces en la construcción de heterociclos nitrogenados involucra las reacciones de cicloadición,[23] cuya elección es un punto de vital importancia en la valoración y alcance de cualquier estrategia de síntesis. La reacción iDA se encuentra en constante evolución, perfeccionando sus métodos, generando

nuevas y mejores condiciones de reacción y buscando novedosas aplicaciones sintéticas.[24]

Esta estrategia permite la funcionalización molecular a partir de la racionalización de sustratos. La diversificación estructural se genera a partir de una cantidad reducida de sustratos, este hecho acompañado del desarrollo químico de esta reacción (en torno a nuevos sustratos y mejores condiciones), hace de la reacción iDA una herramienta versátil y robusta.

1.2 Particularidades mecanísticas y evolución sintética de la reacción de DA

De forma general, la reacción de cicloadición [4+2] consiste en la interacción de un sistema 4π electrónico conocido como dieno y uno 2π electrónico conocido como dienófilo. De acuerdo a la teoría del orbital molecular de frontera (FMO, por sus siglas en inglés), la reactividad, regioquímica y estereoquímica de la reacción de DA está controlada por la interacción suprafacial *en fase* del orbital molecular más alto ocupado (HOMO) de un componente y el orbital molecular no ocupado más bajo (LUMO) del otro.[25]

La propuesta mecanística contempla la reacción de DA como una cicloadición pericíclica cuando los procesos de formación y ruptura de enlace son concertados en el estado de transición de seis miembros.[26] Un estado de transición concertado-sincrónico (la formación de nuevos enlaces ocurre simultaneamente)[27] y un estado de transición concertado-asincrónico (la formación de un nuevo enlace σ procede en el avance de otro).[28] Por otra parte, otra tendencia mecanística contempla la participación de cationes conjugados,[29] aniones[30] o especies radicalarias participando en la cicloadición de DA. En tales casos, los enlaces σ se forman en dos pasos separados (mecanismo por pasos) y la cicloadición no es pericíclica.[31] Esta particularidad mecanística genera ciertas variaciones en la estereoquímica de los productos obtenidos.

En general, la reacción Diels-Alder contiene dos variaciones básicas que pueden ser clasificadas como reacción carbo Diels-Alder (cDA) y reacción hetero Diels-Alder (hDA), la cual puede ser subdividida como reacción oxo DA (reacción HDA con compuestos carbonílicos) y reacción imino (aza) DA (HDA de iminas) (Figura 1.3).

Figura 1.3. Reacción de DA diversidad de métodos y desarrollo sintético.

El uso de iminas como dienófilos o azadienos, catalizados principalmente por ácidos de Lewis, fue consecuencia de las investigaciones del químico ruso Povarov, quien desarrolló la interacción entre aza-dienos y dienófilos, estableciendo una ruta para la construcción de sistemas tetrahidroquinolínicos y quinolínicos, método conocido como reacción de Povarov.

1.3 Reacción iDA metodología efectiva en la diversificación estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos y quinolínicos

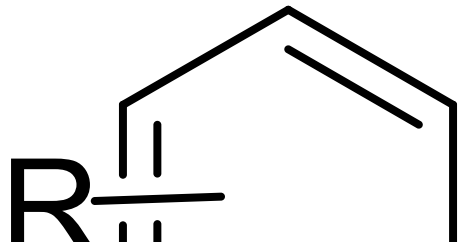
La reacción iDA representa una de las rutas más atractivas para la preparación de sistemas heterocíclicos con una máxima economía atómica y una alta selectividad.

Esta es una de las metodologías mejor conocidas en la química orgánica, ha sido ampliamente usada para construir en una vía regio- y estereo-controlada, anillos de seis miembros con cuatro centros estereogénicos. Con el potencial de formar enlaces carbono-carbono, carbono-heteroátomos y heteroátomo-heteroátomo, esta reacción es una ruta sintética versátil para construir tanto moléculas sencillas como complejas.[32]

Los 2-azadienos derivados de las aminas primarias aromáticas han sido utilizados ampliamente en las reacciones de cicloadición con los alquenos activados con el fin de preparar una multitud de compuestos nitrogenados de seis miembros. Este tipo de transformaciones pueden ser consideradas como las reacciones de iDA, donde los azadienos actúan como el componente "pobre" en electrones y los alquenos "ricos" en electrones actúan como agentes dienofílicos. Los 2-azadienos más simples y asequibles son las bases de Schiff, formadas a partir de las arilaminas y aldehídos aromáticos (N-bencilidenanilinas y N-heterilidenanilinas).

Los alquenos activados más comunes y más empleados en estas reacciones son los éteres enólicos, vinil sulfionas, enaminas, enamidas, esterenos y acetilenos. Las aldiminas, formadas a partir de aldehídos heteroaromáticos y arilaminas, pueden participar en estas cicloadiciones en forma neutra (cicloadición [4π+2π] "clásica"). Aún más, se puede realizar estas reacciones de cicloadición en modo "*one-pot*" (Esquema 1.1).

Esquema 1.1. Reacción “one-pot” usada para generar los cicloaductos tetrahidroquinolínicos de la reacción iDA.



La utilización de estos precursores nitrogenados en las reacciones de cicloadición requiere de condiciones ácidas: la presencia de un catalizador ácido (ácido Brønsted o ácido de Lewis) es casi siempre necesaria.

Las investigaciones de los químicos orgánicos están fundamentadas en la búsqueda de nuevas condiciones (disolventes, catalizadores, reactantes) en la metodología de cicloadición [4+2]. El uso de condiciones no convencionales ha surgido como una alternativa importante en el desarrollo de esta metodología, como el uso de métodos fotoquímicos, generando nuevas series de tetrahidroquinolinas que han presentado mejores rendimientos comparado con los métodos convencionales.[33]

Sin embargo, los mayores esfuerzos se encuentran encaminados al desarrollo de catalizadores más eficientes. Los triflatos de lantánido ($Yb(OTf)_3$, $Sc(OTf)_3$, entre otros) han sido usados como catalizadores efectivos para esta reacción,[34, 35] generando una gran cantidad de compuestos.

Usando diferentes tipos de metodologías, en reacciones tipo “one-pot”[36] (**1.7**) o vía N-ariliminas (**1.8-1.11**),[37, 38] además del uso de diversos tipos de alquenos

activados como vinil acetamidas sustituidas,[39] acetales,[40] entre otros (Esquema 1.2).

Esquema 1.2. Diversidad estructural de sistemas quinolínicos y tetrahidroquinolínicos entorno a los triflatos de lantánido como catalizadores en reacciones iDA.

La ventaja que ofrecen los triflatos de lantánido sobre otro tipo de catalizadores, es el uso de cantidades estequiométricas que de igual forma generan catálisis efectiva. Sin embargo, su poca resistencia al agua, además del alto costo hace que éstos tengan un uso restringido. Un capítulo amplio, interesante y de alta relevancia en el desarrollo de la metodología iDA es el uso de los ácidos de Lewis como catalizadores efectivos, $BF_3{\cdot}OEt_2$, $AlCl_3$, $InCl_3$ son solo algunos de los agentes más usados, éstos son ampliamente encontrados en las investigaciones que llevan a la diversificación estructural del sistema tetrahidroquinolínico y quinolínico. El celebre $BF_3{\cdot}OEt_2$ ha sido uno de los agentes más usados como catalizador en la metodología iDA, mostrando su versatilidad en la catálisis de varios tipos de transformaciones, usando diferentes tipos de alquenos activados (amidas (**1.13**, **1.17**), etil vinil eter (**1.12**, **1.16**), entre otros).[41] Así como aldehídos aromáticos, alifáticos[42] o sustituidos con grupos electrónicos (**1.14**) (Esquema 1.3).[43]

Esquema 1.3. Diversidad estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos. Uso de $BF_3{\cdot}OEt_2$ como catalizador efectivo en reacciones tipo iDA.

Sin embargo, el uso de este catalizador presenta algunas dificultades, en torno a su poca estabilidad, hecho que disminuye su capacidad de actuar en diversas condiciones, además de su poca tolerancia a la humedad. La tendencia en el desarrollo de catalizadores con características de ácidos de Lewis está dirigida hacia la disminución de las cantidades de reactante que generan catálisis efectiva y a la estabilidad de los mismos ante diversas condiciones de reacción. El $InCl_3$ (**1.22**),[44] $SnCl_4$ (**1.23**, **1.24**),[45] I_2 (**1.20, 1.21**)[46] y recientemente CAN (**1.19**, **1.20**),[47, 48] han mostrado versatilidad y capacidad catalítica efectiva.[49, 50] (Esquema 1.4).

Esquema 1.4. Desarrollo de la diversificación estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos, entorno al uso de diversos ácidos de Lewis.

Aunque este tipo de agentes ofrecen alternativas efectivas de reacción presentan dificultades en torno a las cantidades usadas para una catálisis efectiva, además de tolerancia a la humedad. Se cree hoy en día que los ácidos de Lewis han desplazado a los ácidos de Brønsted como catalizadores en la reacción de DA.[51] Sin embargo, algunas investigaciones muestran que esta metodología presenta alternativas importantes en cuanto a rendimientos, selectividad y condiciones de reacción se refiere. Este tipo de catalizadores tienen muchas ventajas en cuanto a toxicidad y economía, lo que los hace promisorios agentes en el desarrollo de la metodología de cicloadición [4+2]. Recientemente, los ácidos de Brønsted quirales han aumentado su popularidad como catalizadores en química verde[52, 53] (Esquema 1.5).

Esquema 1.5. Ácidos de Brønsted como catalizadores en la diversificación estructural de sistemas tetrahidroquinolínicos.

Los ácidos de Brønsted son sustancias ambientalmente amigables, económicamente asequibles, fácilmente manipulables, éstos permiten realizar reacciones más limpias en comparación a los catalizadores convencionales y son no-tóxicos. Por otra parte, han sido probados con éxito tanto en catálisis homogénea, como heterogénea.[54]

El uso de este tipo de catalizadores permite toda una gama de condiciones, desde la utilización de disolventes no polares como el tolueno,[55] así como disolventes polares apróticos como acetonitrilo (**1.25**,[56] **1.27**, **1.28**,[57]), o polares próticos como metanol (**1.32**),[58] o usando el mismo catalizador como medio de reacción (**1.26**,[59] **1.29**[60]), incluso en condiciones de síntesis en fase sólida (**1.30**). [61]

El avance de la reacción iDA ha estado estrictamente ligado al desarrollo de la ciencia orgánica, desde el uso del $BF_3{\cdot}OEt_2$ hasta el desarrollo de nuevos

ácidos de Lewis, presenta una metodología en plena evolución hacia la búsqueda de nuevos medios y tipos de reacción. Entre los cuales se presenta la reacción de DA en su versión intramolecular, que permite la síntesis y diversificación molecular de sistemas tetrahidroquinolínicos fusionados.

Aunque la versión intramolecular de la reacción DA no fue estudiada en esta investigación, debe ser mencioanda debido a su importancia en el desarrollo de esta metodología.

1.4 Metodología DA intramolecular. Aplicación en la diversificación molecular de sistemas tetrahidroquinolínicos fusionados

La reacción DA puede ser intramolecular cuando una molécula contiene tanto la parte diénica como dienofílica, las cuales pueden estar conectadas en la posición C-1 del dieno (Figura 1.6) o sobre la posición C-2 del dieno.

La implementación de la reacción iDA intramolecular busca avanzar hacia un mayor control sobre la formación de estereoisómeros y la creación de anillos conjugados adicionales.[62]

Además de implementar su uso como herramienta efectiva en la síntesis combinatoria y la búsqueda de nuevas condiciones (catalizadores: ácidos de Lewis, Brønsted), variación del sistema aldehído-alqueno, entre otras.[63]

Esquema 1.6. Estrategia general para la reacción iDA intramolecular.

Para que se lleve a cabo la reacción intramolecular, las características estructurales que se deben tener en cuenta son las anilinas funcionalizadas y olefin-aldehídos apropiados. Estos aldehídos pueden ser clasificados en dos

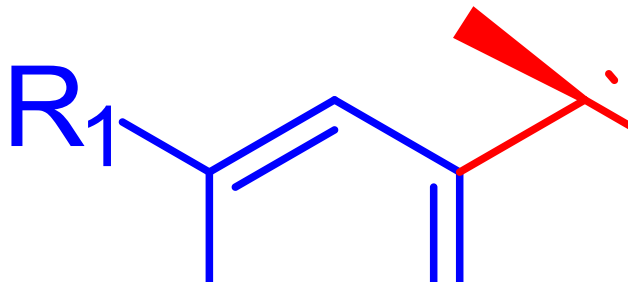
grupos: i) aldehídos ω-insaturados, como citronelal (**1.33**) y O-(N,S) alquenil *o*-formilheteroarenos, *o*-alquenilsalicilaldehído (**1.34**) o *o*-(N-aquenilamino)benzaldehído (**1.35**) o ii) N-alquenil(alquinil) *o*-heteroaldehídos como el N-(4-metil-3-pentenil)pirrolidin carboxaldehído (**1.37**) (Figura 1.4).

Esta clasificación estructural convencional nos permite percibir el poder sintético de esta reacción en la generación de la diversidad molecular.

Figura 1.4. Alquenil-aldehídos usados en al reacción iDA-intramolecular.

El uso de esta herramienta se ha visto reflejado en una gran cantidad de tetrahidroquinolinas fusionadas con una amplia diversidad estructural, lo que la convierte en una metodología muy importante en la construcción de bibliotecas moleculares (metodología DOS) (Esquema 1.7).

Esquema 1.7. Desarrollo de la metodología iDA intramolecular en la diversificación molecular de sistemas tatrahidroquinolínicos fusionados.



El tricloruro de indio ha emergido como un ácido de Lewis tolerante al agua, además de un catalizador que genera alta regio- y quimioselectividad en varias transformaciones químicas.[64, 65] Por otra parte, este cloruro ha demostrado su eficiencia activando compuestos con átomos de nitrógeno como iminas e hidrazonas.[66]

Los sistemas heterocíclicos que contienen azufre o nitrógeno son incorporados en las estructuras de muchos productos naturales y compuestos farmacéuticos, la síntesis de las tetrahidropirazolo-quinolinas (**1.37**) se llevó a cabo teniendo presente la alta actividad catalítica de $InCl_3$. La reacción de los S-prenil pirazoles,[67] arilaminas sustituidas, en presencia de acetonitrilo en condiciones suaves de reacción condujo a la formación de las cis-tetrahidropirazolotiopirano[4,3-*b*]quinolinas (**1.37**) como productos mayoritarios de la reacción.[68] Por otra parte, la reacción iDA intramolecular entre el N-alquenil indol-2-carbaldehído y diferentes anilinas sustituidas, catalizada por

$InCl_3$ ha llevado a la formación de las cis/trans tetrahidroquinolinas (**1.38**), con buenos rendimientos y alta diastereoselectividad [69] (Esquema 1.7).

El uso de ácidos de Lewis sigue presentando ventajas en esta metodología así como en la versión inter-molecular, el $BiCl_3$ fue usado en la reacción de cicloadición [4+2] de anilinas con N-prenil derivados de 2-aminobenzaldehído, formando los cis/trans hexahidrodibenzo[*b,h*][1,6]naftiridinas (**1.39**) con excelentes rendimientos.[70] El uso de citronelal llevó a la síntesis de derivados de la octahidroacridina (**1.41**) usando diversas anilinas sustituidas y como catalizador el $SnCl_4$ [71] (Esquema 1.7).

El uso del ácidos de Brønsted (TFA, 5 % mol) y triflatos de lantanido ($Yb(OTf)_3$, 1% mol) es importante en la síntesis de derivados hexahidrobenzo[*b*]fenantrolínicos (**1.40**) a partir de diversas anilinas y el derivado C-3 alquinílico del 2-piridin-carboxaldehído en MeCN, obteniendo los cicloaductos finales como una mezcla 1:1 de diasterómeros con buenos rendimientos.[72]

De forma general, esta poderosa herramienta sintética, hace uso de las capacidades dienofílicas de sistemas alílicos sustituidos con diversos grupos, aumentando su riqueza electrónica (electrofilia), esto sumado a la importancia de la reacción iDA como una de las rutas más atractivas para la preparación de sistemas heterocíclicos con una máxima economía atómica y una alta selectividad, hacen de la reacción de DA intramolecular catalizada por ácidos de Lewis, una herramienta efectiva y versátil para la construcción de sistemas tetrahidroquinolínicos funcionalizados en una vía estereoselectiva.

En conclusión, la metodología iDA (Povarov) en sus versiones inter e intra molecular se encuentra en constante desarrollo, reinventándose a si misma, ligada a la búsqueda permanente de condiciones de reacción y al desarrollo de nuevos diseños que permitan ampliar su rango de diversificación a partir de la búsqueda de nuevos sistemas dieno-dienófilo.

Así como la constante evolución entorno al desarrollo de diferentes catalizadores, [73] especialmente en la inducción asimétrica,[74] además del uso de medios de reacción acuosos y no tradicionales como líquidos iónicos,[75] alcoholes fluorinados[76] y dióxido de carbono supercrítico,[77] conviertiendose en una de las metodología más aplicadas en la síntesis orgánica moderna.

Capitulo II

Preparación de nuevas series de quinolinas 2-hetaril sustituidas, vía cicloadición [4+2] con posterior aromatización

Justificación

El esqueleto de la quinolina es un componente clave de muchos compuestos biológicamente activos de origen natural o sintético, éstos presentan una amplia gama de actividades en sistemas biológicos, lo que ha generado a lo largo de la historia el desarrollo de un número importante de derivados. Entre estas moléculas se destacan las 2-hetaril-quinolinas y las 2-hetaril-tetrahidroquinolinas, entre otras, que han sido objeto de intensas investigaciones; su estudio hoy en día continúa siendo uno de los capítulos más fascinantes de la química orgánica.

Estos heterociclos siendo moléculas pequeñas, juegan un rol importante en el proceso de descubrimiento de los fármacos,[78] en el aislamiento y la identificación estructural de las macromoléculas biológicas.[79] Por ello, el desarrollo de nuevos métodos de construcción de los anillos quinolínicos es un tema de gran actualidad, además de ser muy promisorio.

A menudo hongos superficiales y subcutáneos afectan la piel y tejidos queratinosos, disminuyendo la calidad de vida de las personas.[80, 81] En los últimos años se ha notado el aumento de pacientes con deficiencias en su sistema inmunológico (inmunocomprometidos) afectados por infecciones fúngicas.

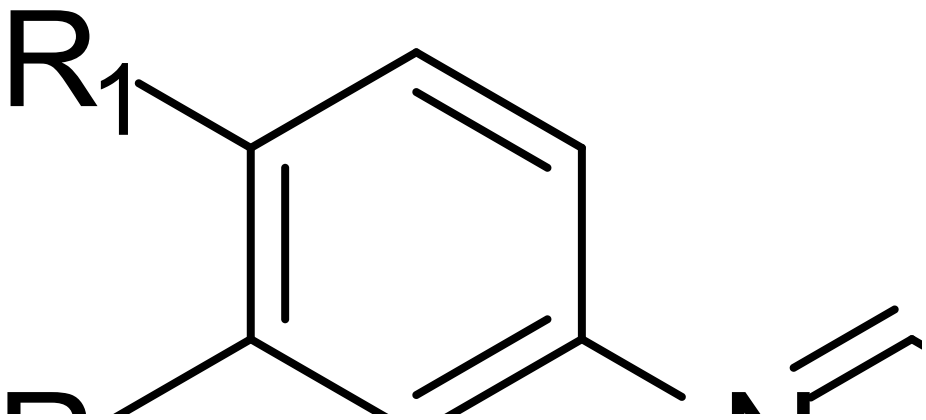
Aunque la anfotericina B, ketoconazol, triazoles y alilaminas han sido usados para el tratamiento de micosis superficiales, éstas son muy difíciles de erradicar. Muchos de los fármacos disponibles actualmente son tóxicos, con efecto fungistáticos, más no fungicidas, lo cual conlleva a recurrencia o al rápido desarrollo de resistencia. Este hecho revela la urgente necesidad de desarrollar una nueva generación de agentes antifúngicos más potentes y seguros.[82, 83]

Algunas investigaciones anteriores de nuestro laboratorio se enfocaban hacia la síntesis de nuevos derivados de la quinolina para analizar su actividad fungicida (Figura 2.1).

Figura 2.1. Quinolinas y tetrahidroquinolinas sustituidas como agentes antifúngicos.

La estrategia de preparación consistió en el uso de homoalilaminas como precursores en la síntesis de nuevas tetrahidroquinolinas, con posterior aromatización a sus análogos aromáticos. Las homoalilaminas (**2.2a-i**) (obtenidas a partir de las N-aril aldiminas (**2.1a-i**)), fueron cicladas en condiciones ácidas generando las tetrahidroquinolinas (**2.3a-i**), las cuales sufrieron una reacción de oxidación usando azufre elemental, formando las 4-metil-2-piridil-quinolinas (**2.4a-i**) [84] (Esquema 2.1).

Esquema 2.1. Síntesis de derivados quinolínicos y tetrahidroquinolínicos, vía reacciones de ciclación intramolecular, con potente actividad antifúngica.



Los derivados quinolínicos sustituidos presentaron actividad en todas las pruebas realizadas, la quinolina (**2.4c**) resultó ser el compuesto con mayor actividad para todas las cepas analizadas (Tabla 2.1). La ampliación de estos estudios llevó al análisis de las 4-metil-tetrahidroquinolinas 2-fenil (β-piridil) sustituidas, indicando que las tetrahidroquinolinas C-2 sustituidas con grupo β-piridilo, presentaron mayor actividad (MIC) que las C-2 fenil sustituidas.[85]

Teniendo en cuenta la relevancia biológica de las 2-hetaril quinolinas sustituidas y la versatilidad sintética de la reacción iDA, se llevó a cabo la síntesis de diversas quinolinas 2-hetaril sustituidas. La estrategia consistió en el uso de sustratos asequibles y comercialmente disponibles, las anilinas sustituidas, aldehídos aromáticos (bezaldehído y sus derivados- piperonal, 2-naftaldehído etc.) y heteroaromáticos [(α, β y γ)-piridincarboxaldehído], además de N-vinilpirrolidona (NVP) y etil vinil éter (EVE) (agentes dienofílicos), con el fin de obtener las quinolinas 2-fenil (**2.6a**-**i**) y 2-piridil (**2.14a**-**h**) sustituidas, además de los derivados del alcaloide dubamina (**2.7**, **2.13a**-**h**) y las tetrahidroquinolinas sutituidas (**2.15a-i**) usando la reacción iDA multicomponente (Esquema 2.2).

Esquema 2.2. Reacción de Povarov como estrategia sintética para la obtención de nuevas series de quinolinas 2-hetaril sustituidas.

El paso inicial de nuestra investigación consistió en la búsqueda de las mejores condiciones de reacción. Estudios previos, realizados en el LQOBio, mostraron que el uso de disolventes polares apróticos como CH_2Cl_2 o CH_3CN presentaba una buena alternativa como medio de reacción eficiente. El acetonitrilo fue

escogido debido a su punto de ebullición (mayor que CH_2Cl_2) y a que ofrecía mayores posibilidades a la hora de encontrar las condiciones adecuadas para una reacción. Por otra parte, el uso de atmósfera inerte en el sistema de reacción mostró una mejora sustancial en los rendimientos y la eficacia de las reacciones de cicloadición.[86]

El ácido de Lewis escogido fue el tricloruro de bismuto ($BiCl_3$) debido a su estabilidad y bajo costo. Adicionalmente, este catalizador posee una mayor tolerancia a la humedad, además de ser un catalizador ambientalmente amigable.[87]

2.1 Síntesis de 2-fenil (2-naftil) quinolinas. Reacción de cicloadición catalizada entre diferentes anilinas, benzaldehído (2-naftalehído) y NVP, con posterior oxidación

Las diferentes 2-fenil (2-naftil)quinolinas (**2.6a-k**) fueron preparadas a partir de las respectivas tetrahidroquinolinas (**2.5a-k**). La reacción iDA multicomponente catalizada por $BiCl_3$ (20 mol %) se llevó a cabo a partir de las diversas arilaminas sustituidas (1 mmol), benzaldehído (1.1 mmol) y NVP (1.3 mmol) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno por un tiempo de 6 a 8 horas, obteniendo las respectivas moléculas tetrahidroquinolínicas (**2.5a-i**) con rendimientos cuantitativos, los crudos de reacción fueron analizados por espectroscopía infrarroja (IR) y espectrometría de masas acoplada a cromatografía de gases (CG-EM) (Esquema 2.3).

Esquema 2.3. Preparación de las 2-fenil(2-naftil)quinolinas usando la metodología cicloadición/oxidación.

El siguiente paso fue la reacción de oxidación de las respectivas N-[2-(fenil-tetrahidroquinolin-4-il)] pirrolidin-2-onas (**2.5a-h)** sustituidas usando azufre elemental con calentamiento 220-240 °C con tiempos que oscilan de 8 a 20 min. Las diferentes quinolinas 2-aril sustituidas (**2.6a-h**) fueron obtenidas como sólidos de diversos colores y con buenos rendimientos (51-70%) (Tabla 2.2).

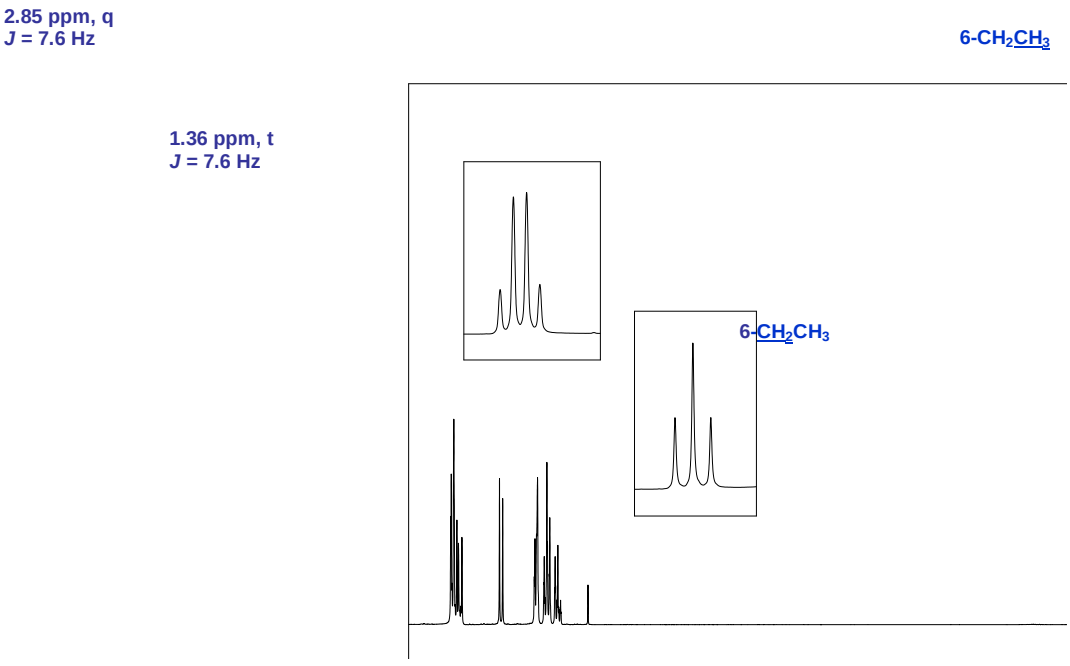
Tabla 2.2. Datos físicoquímicos de las 2-aril quinolinas sintetizadas (**2.6a-j**).

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	Fórmula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**2.6a**	H	H	H	$C_{15}H_{11}N$	205.25	67-69	54
2	**2.6b**	H	Me	H	$C_{16}H_{13}N$	219.28	70-72	62
3	**2.6c**	H	Et	H	$C_{17}H_{15}N$	233.31	63-66	51
4	**2.6d**	H	NO_2	H	$C_{15}H_{10}N_2O_2$	250.25	175-178	56
5	**2.6e**	H	F	H	$C_{15}H_{10}FN$	223.25	128-131	58
6	**2.6f**	H	Cl	H	$C_{15}H_{10}ClN$	239.70	134-137	50
7	**2.6g**	Me	H	Me	$C_{17}H_{15}N$	233.31	71-74	70
8	**2.6h**	-OCH_2O-		H	$C_{16}H_{11}NO_2$	249.26	109-111	54
9	**2.6i**	H	Me	H	$C_{20}H_{15}N$	269.34	160-161	87
10	**2.6j**	Me	H	Me	$C_{21}H_{17}N$	283.37	86-87	73

Las 2-fenilquinolinas (**2.6a-h**) obtenidas fueron analizadas por diferentes técnicas espectroscópicas y espectrométricas. El análisis de los experimentos de ^{1}H y ^{13}C RMN confirmaron las características estructurales esperadas. En la Tabla 2.3 se encuentran tabuladas las características espectrales de ^{1}H RMN de las moléculas sintetizadas. En general, el análisis espectroscópico no presentó dificultades ya que el sistema quinolínico es simple.

A continuación se presenta el espectro de ^{1}H RMN de la 6-etil-2-fenilquinolina (**2.6c**) (Figura 2.1). En la zona alifática se observan claramente las señales características del grupo etilo en posición C-6. El grupo metilénico (CH_2) en 2.85 ppm desdoblando como cuarteta (*J* = 7.6 Hz), mientras el grupo metilo se presenta en 1.36 ppm (*J* = 7.6 Hz).

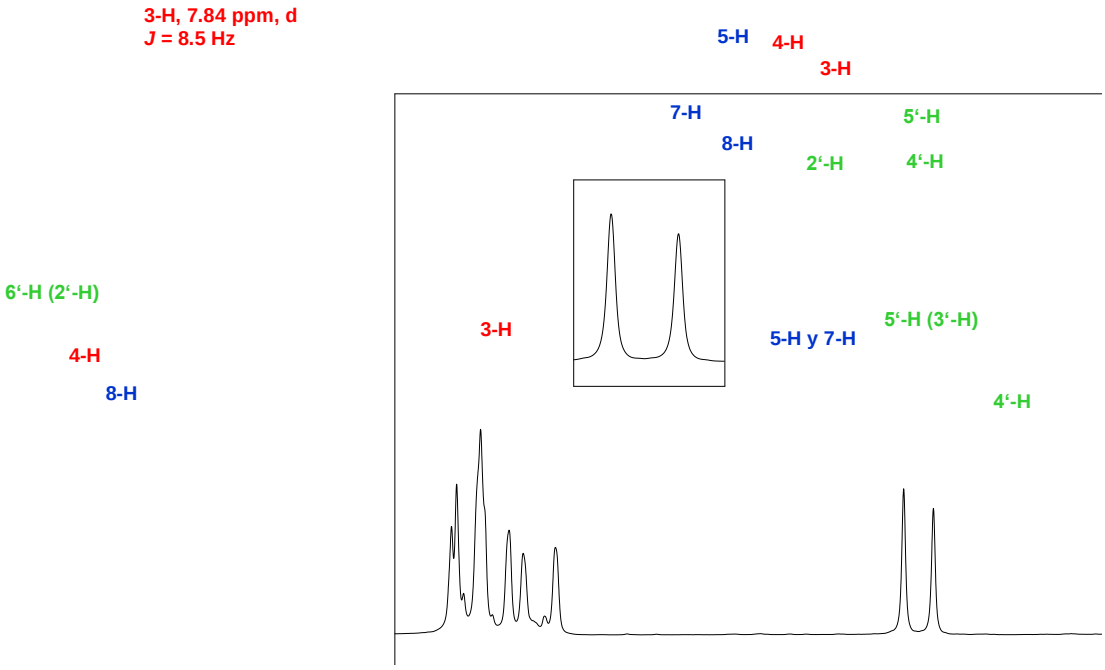
Figura 2.1. Espectro de ^{1}H RMN de la 6-etil-2-fenilquinolina (**2.6c**).



La característica principal de una molécula quinolínica es el par de señales correspondientes a los protones H-3 y H-4, que normalmente desdoblan como dobletas (d), por lo general con constantes de acoplamiento cercanas o superiores a 8.0 Hz. Para la 6-etil-2fenilquinolina (**2.6c**), en la zona 8.15-8.13 ppm se observa el protón 3-H desdoblando como doblete solapado, mientras el

protón 4-H se presenta en 7.84 ppm en forma de dobleta (J = 8.5 Hz). Por otra parte, las señales de los protones 5-H y 7-H se encuentran en 7.61-7.59 ppm como multipletes, mientras el protón 8-H se ubica en 8.11 ppm (d, J = 9.3 Hz) (Figura 2.2).

Figura 2.2. Zona aromática del espectro de ^{1}H RMN de la 6-etil-2-fenilquinolina (**2.6c**).



El sustituyente fenílico en C-2 se encuentra expresado por dos señales correspondientes a los protones 2'-H(6'-H) (8.17-8.13 ppm, m) y 3'-H(5'-H) (7.53 ppm, tt, J = 7.0 y 1.4 Hz), mientras el protón 4'-H está en 7.46 ppm en forma de tripleta de tripletas con J = 7.3 y 1.3 Hz (Figura 2.2), la Tabla 2.3 presenta las asignaciones de los espectros de ^{1}H RMN para la serie de 2-fenilquinolinas (**2.6a-h**).

En la Figura 2.3 se presenta la zona aromática del experimento COSY para la molécula (**2.6c**), donde se observan diversas interacciones que confirman las asignaciones realizadas. Se puede observar la interacción entre los protones 3-H/4-H (8.15-8.13/7.84 ppm), y como el protón identificado como 7-H (7.61-7.59 ppm) interacciona con la señal del protón 8-H [7-H/8-H (7.61-7.59/8.11 ppm)]. Por otra parte, las interacciones del sustituyente fenilo muestran que los

protones equivalentes 3'-H(5'-H) (7.53 ppm) presentan dos tipo de interacciones, con 4'-H (7.53/7.46 ppm) y con 2'-H(6'-H) (7.53/8.13-8.17 ppm).

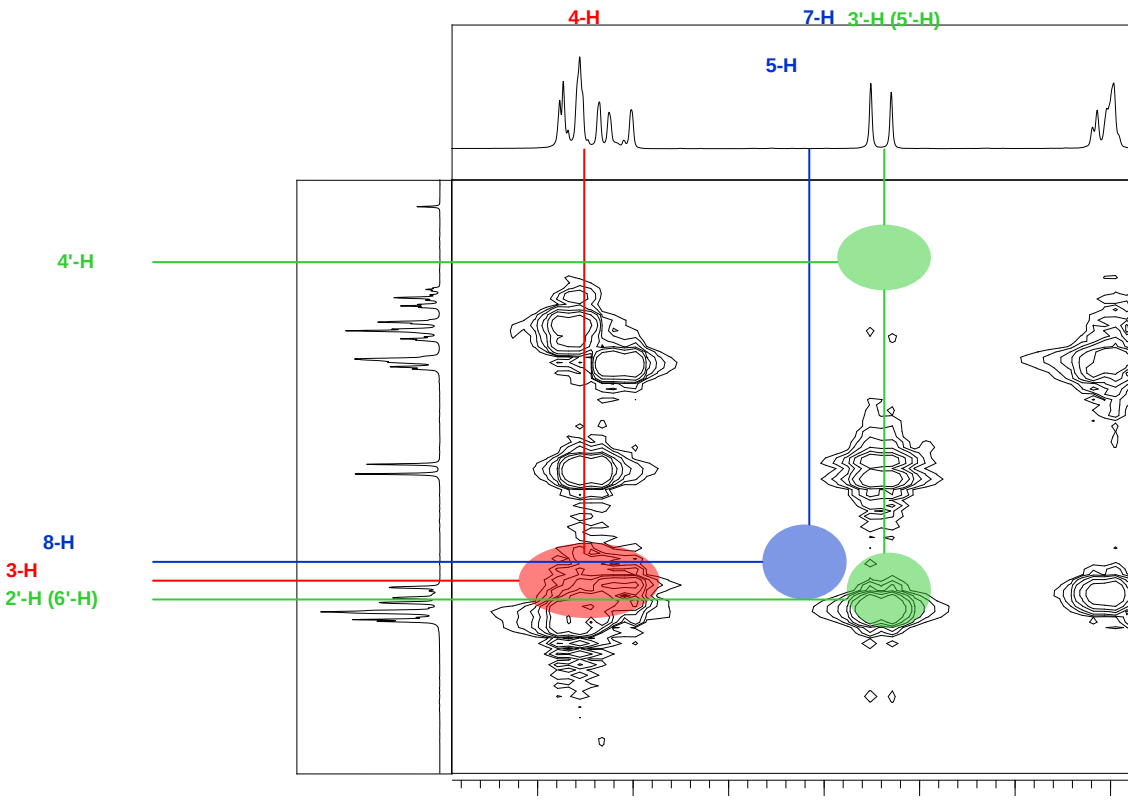
Tabla 2.3. Asignaciones de los espectros ^{1}H RMN para la serie de 2-fenilquinolinas sustituidas (**2.6a-j**).

Cod.	2.6a	2.6b	2.6c	2.6d	2.6e
					
3-H	8.22, d (8.6 Hz)	8.11, d (8.7 Hz)	8.15-8.13, m	8.37, d (8.7 Hz)	8.15-8.13, m
4-H	7.88, d (8.5 Hz)	7.83, d (8.5 Hz)	7.84, d (8.6 Hz)	8.03, d (8.7 Hz)	7.86, d (8.7 Hz)
5-H	7.83, d (8.0 Hz)	7.57, s	7.61-7.59, m	8.78, d (2.4 Hz)	7.50-7.46, m
6-H	7.73, ddd (7.2,7.2y 0.7 Hz)	----	----	----	----
7-H	7.55-7.52, m	7.55-7.51 m	7.61-7.59, m	8.47, dd (9.2 y 2.4 Hz)	7.50-7.46, m
8-H	8.19-8.16, m	8.08, d (8.4 Hz)	8.11, d (9.3 Hz)	8.26, d (9.2 Hz)	8.19-8.15, m
2'(6')-H	8.19-8.16, m	8.16, dt (8.1 y 1.5 Hz)	8.17-8.13, m	8.22-8.20, m	8.19-8.15, m
3'(5')-H	7.55-7.52, m	7.55-7.51 m	7.53, t (7.0 y 1.4 Hz)	7.56-7.54, m	7.56-7.52, m
4'-H	7.47, t (7.2 Hz)	7.46, tt (7.3 y 1.3 Hz)	7.46, t (7.3 Hz)	7.50-7.48, m	7.43,dd (8.8 y 2.8 Hz)
CH_3	----	2.55, s	1.36, t (7.6 Hz)	----	----
CH_2	----	----	2.85, q (7.6 Hz)	----	----

Tabla 2.3. Continuación.

Cod.	2.6f	2.6g	2.6h	2.6i	2.6j
					
3-H	8.11-8.14, m	8.32, d (8.7 Hz)	7.98, d (8.5 Hz)	8.12, t, (8.6 Hz)	8.28, d (8.7 Hz)
4-H	7.89, d (8.5 Hz)	7.81, d (8.8 Hz)	7.69, d (8.5 Hz)	7.99 – 7.95, m	7.91, d (8.7 Hz)
5-H	7.8, d (2.3 Hz)	----	7.03, s	7.58, s	----
6-H	----	7.19, s	----	----	7.17, s
7-H	7.65, dd (9.0 y 2.3 Hz)	----	----	7.58–7.56, m	----
8-H	8.16-8.14, m	7.83, s	7.46, s	8.12, t, (8.6 Hz)	7.85, s
2'(6')-H	8.11, t (7.8 Hz)	8.17, dd (7.2 Hz)	8.11, dt (7.1 y 1.5 Hz)	8.58, s (2'-H)	8.58, s, (2'-H) 7.50, dd, (6.2 y 3.2 Hz)
3'(5')-H	7.53, t (7.5 Hz)	7.53, t (7.02 Hz)	7.51, tt (7.1 y 1.7 Hz)	7.99 – 7.95, m, (3'-H) 7.89 – 7.56, m, (5'-H)	7.95, d, (8.5 Hz) 7.88 – 7.85, m
4'-H	7.47, t (7.1 Hz)	7.46, t (7.1 Hz)	7.43, tt (7.1 y 1.7 Hz)	8.35, d, (8.5 Hz)	8.34, dd, (8.7 y 1.5 Hz)
5'-H	----	----	----	7.89 – 7.56, m	7.88 – 7.85, m
6'-H	----	----	----	7.53 – 7.49, m	7.50, dd, (6.2 y 3.2 Hz)
7'-H	----	----	----	7.53 – 7.49, m	7.50, dd, (6.2 y 3.2 Hz)
8'-H	----	----	----	7.99 – 7.95, m	7.97 – 9.94, m
CH_3	----	2.53 2.66	----	2.54, s	2.63, s 2.52, s
CH_2	----	----	6.08, s	----	----

Figura 2.3. Zona aromática del experimento COSY de la 6-etil-2-fenilquinolina (**2.6c**).



A la luz de este tipo de análisis espectrales se pudieron determinar las características estructurales para las moléculas sintetizadas, confirmando de esta manera las estructuras esperadas.

Las 2-fenilquinolinas (**2.6a-h**) fueron sintetizadas a partir de las moléculas (**2.5a-h**) sin purificación previa, con buenos rendimientos (50-70%) con el fin de saber si la purificación de las moléculas precursoras influye en el rendimiento de la reacción de aromatización, se sintetizaron diversas 2-(2-naftil)quinolinas sustituidas, a partir de las tetrahidroquinolinas (**2.5i**, **j**) (previamente purificadas), las cuales fueron oxidadas a sus respectivas quinolinas (**2.6i**, **j**) usando azufre elemental con calentamiento a 200–230 °C (Esquema 2.3).

En primer lugar se llevó a cabo la síntesis de las tetrahidroquinolinas (**2.6i**, **j**) mediante la reacción iDA multicomponente con excelentes rendimientos (**2.6i** : 92%, **2.6j** : 90%). Los análisis mediante técnicas analíticas de IR, CG-EM, ^{1}H y

^{13}C RMN de las tetrahidroquinolinas (**2.6i** y **2.6j**) permitieron caracterizar y elucidar sus estructuras.

La oxidación de las moléculas tetrahidroquinolínicas condujo a la formación de las quinolinas correspondientes (**2.6i, j**) con buenos rendimientos (Tabla 2.2).

El análisis por CG-EM permitió identificar para cada compuesto un ión molecular de relación m/z 269 y 283 respectivamente que coinciden con los pesos moleculares de las naftil quinolinas (**2.6i, j**) en estudio. Los espectros de ^{1}H RMN para las moléculas sintetizadas presentaron las señales características para la familia de compuestos quinolínicos C-2 sustituidos.

Los resultados obtenidos muestran que la previa purificación de las tetrahidroquinolinas precursoras favorece considerablemente el rendindimiento de los compuestos obtenidos.

La siguiente parte del capítulo discute en la aplicación de la metodología iDA multicomponente a la generación de derivados quinolínicos de origen natural.

2.2 Aplicación de la metodología de cicloadición [4+2]/aromatización en la construcción de alcaloides quinolínicos. Síntesis orientada de análogos de la dubamina

Las plantas de la familia *Rutaceae* son unas de las más estudiadas, debido a la gran cantidad de alcaloides que éstas proporcionan y a la importancia farmacológica de los mismos.[88] Los estudios realizados sobre la especie *Haplopillum dubium* de esta familia, mostraron la existencia de varios alcaloides con el esqueleto quinolínico, dentro de los cuales se encuentran la dubamina (**2.7**) y la graveolina (**2.8**)[89] (Figura 2.4).

Figura 2.4. Alcaloides quinolínicos aislados de la especie *Haplopillum dubium* con actividad antibacteriana.

Algunos de los alcaloides pertenecientes a este grupo de compuestos les han sido evaluadas sus propiedades citotóxicas y su actividad contra varias líneas celulares de cáncer humano, mostrando interesantes resultados.[90]Por otra parte, la dubamina con estructura heterocíclica de la 2-(3,4-metilendioxifenil)quinolina (**2.7**) mostró moderada actividad antimicrobiana.

Por tal razón, su preparación efectiva ha sido una tarea relevante para los químicos orgánicos sintéticos.[91] Las reacciones de acoplamiento de electrófilos orgánicos con organostanatos funcionalizados catalizadas por paladio, se han posesionado como un método versátil para la formación de enlaces C-C.[92,93] La reacción del 2-quinoliltriflato (**2.9**) con el 5-(trimetilstanil)-1,3-benzodioxol (**2.10**), catalizada por $PdP(Ph_3)_4$ permitió preparar la dubamina (**2.7**) con un rendimiento del 79 %[94] (Esquema 2.4).

Esquema 2.4. Reacciones de acoplamiento en la síntesis de dubamina catalizada por Pd.

El uso de dieterato trifluoruro de boro como catalizador en la reacción iDA entre la imina (**2.11**) (obtenida a partir de anilina y piperonal) y EVE para formar la dubamina (**2.7**) no fue exitosa, pues el rendimiento fue muy bajo (1%) [95] (Esquema 2.5).

Esquema 2.5. Síntesis de dubamina vía reacción iDA.

El análisis sistemático de los diferentes compuestos aislados de la naturaleza es un punto muy importante en la búsqueda de nuevos agentes quinolínicos antiparasitarios. Por tal razón, el diseño de rutas sintéticas que permitan acceder a éstos y realizar modificaciones estructurales es un hecho de gran relevancia en las investigaciones en química sintética y medicinal.

En esta parte de la investigación, la metodología iDA multicomponente fue usada en la diversificación estructural del alcaloide dubamina (**2.7**), realizando modificaciones sobre las posiciones C-6 y C-8 del sistema quinolínico. Se planteó la reacción "one-pot" entre diversas aril aminas sustituidas, piperonal y NVP, usando como catalizador el tricloruro de bismuto ($BiCl_3$), formándose los derivados (**2.12**) sustituidos, mientras la síntesis de los derivados oxidados (**2.13**) (derivados de la dubamina) se llevó a cabo usando azufre elemental a 230 °C (Esquema 2.6).

Esquema 2.6. Síntesis y diversificación estructural del alcaloide dubamina vía reacción iDA.

La síntesis de N-[2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**2.12a-j)** se llevó a cabo usando cantidades equimolares de la respectiva arilamina (0.1 mmol) y piperonal (0.1 mmol), con posterior adición del tricloruro de bismuto ($BiCl_3$, 20 % mmol) y la NVP (0.12 mmol) bajo atmosfera de nitrógeno y refujo (CH_3CN). Los productos intermediarios (**2.12a-**

j) fueron obtenidos con buenos rendimientos (56-67 %), en tiempos de reacción que varían de 6 a 10 horas (Tabla 2.4).

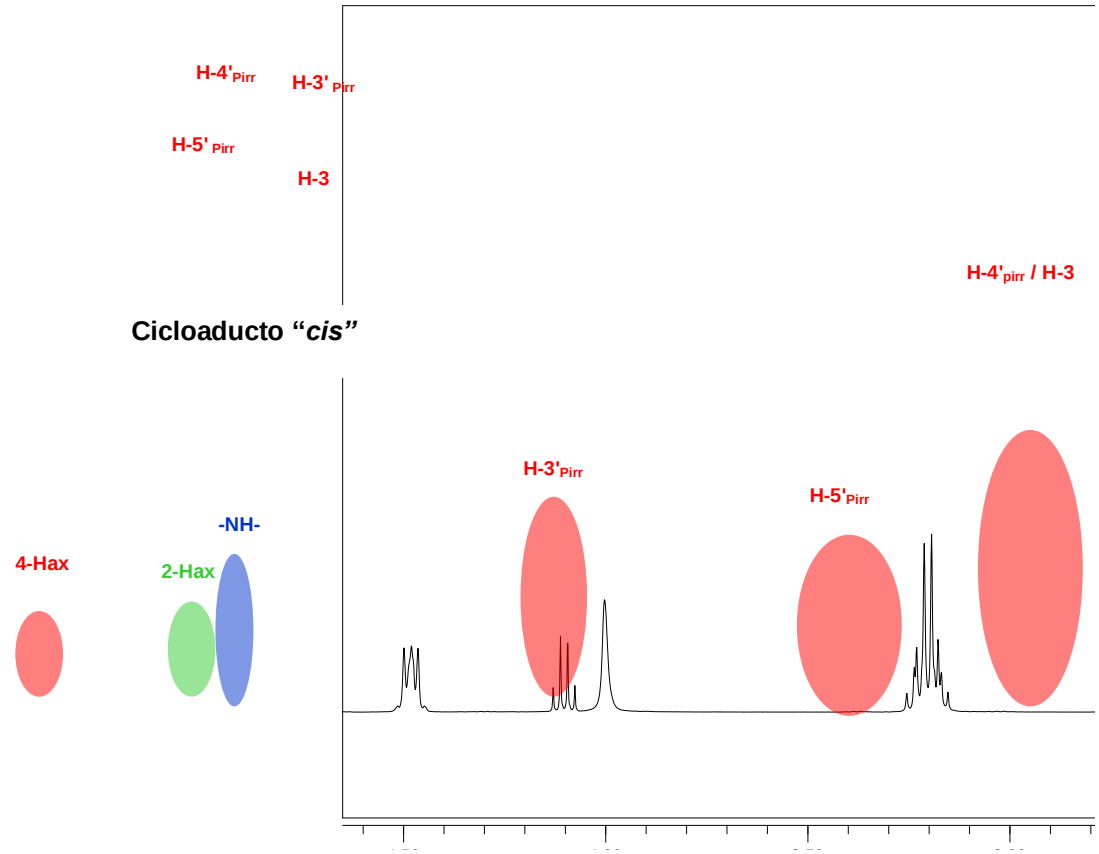
Tabla 2.4. Datos físicoquímicos de las N-[2-(3',4'-metilendioxifenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**2.12a-j**).

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_4	Formula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**2.12a**	H	H	H	H	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	336.38	168-170	60
2	**2.12b**	H	CH_3	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	350.41	153-155	60
3	**2.12c**	H	H	C_2H_5	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	157-158	61
4	**2.12d**	H	CH_3O	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_4$	366.41	163-166	62
5	**2.12e**	CH_3	H	H	CH_3	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	170-171	67
6	**2.12f**	CH_3	H	CH_3	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	181-183	57
7	**2.12g**	CH_3O	H	CH_3O	H	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	396.44	190-193	60
8	**2.12h**	H	CH_3O	H	CH_3O	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	396.44	165-168	55
9	**2.12i**	H	Cl	H	H	$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$	370.83	157-160	57
10	**2.12j**	H	F	H	H	$C_{20}H_{19}FN_2O_3$	354.37	186-188	56

El análisis de los espectros de ^{1}H RMN de las moléculas obtenidas (**2.12a-j**) dio una nueva información que confirma las estructuras propuestas.

De forma general la serie de compuestos (**2.12a-i**) conservan ciertas características espectrales definidas, que tienen que ver especialmente con los protones correspondientes al grupo pirrolidónico en C-4 y al sistema tetrahidroquinolínico (protones 2-H, 3-H y 4-H). Los protones 3'-H_{pirr}, 4'-H_{pirr} y 2'-H_{pirr} del sistema pirrolidónico desdoblan como multipletes, cuyo desplazamiento químico se presenta en 2.49-2.52, 3.21-3.25, 2.03-2.10 ppm, respectivamente, mientras los protones 3-H siempre se encuentran solapados con las señal correspondiente a 2'-H_{Pir} (área correspondiente a 4 protones). Los protones 2-H y 4-H desdoblan como dobletas, y están entre 5.66-5.70 y 4.45-4.50 ppm respectivamente (Tabla 2.5), estas características espectrales se observan para casi todos los compuestos sintetizados para esta serie (Figura 2.5).

Figura 2.5. Análisis general de los espectros ^{1}H RMN para la serie de compuestos (**2.12a-i**).

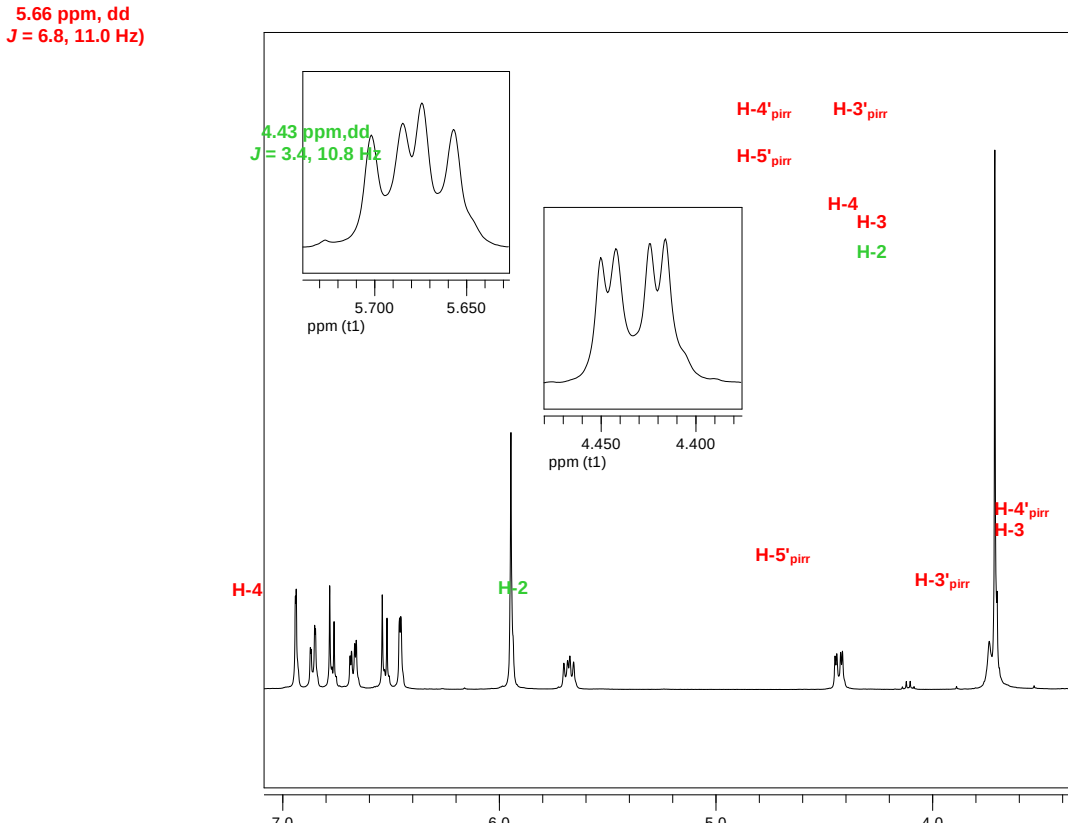


La figura 2.6 muestra el espectro de ^{1}H RMN del compuesto (**2.12d**), donde se pueden apreciar las señales características para esta molécula; se encuentra en 3.71 ppm la señal perteneciente al grupo metoxilo en posición C-6, mientras el grupo amino secundario se observa en 1.74 ppm. El fragmento pirrolidónico está expresado por tres señales que desdoblan como multipletes y se encuentran ubicadas en 2.48, 3.20 y 2.02 ppm (3'-H_{pirr}, 5'-H_{pirr} y 2'-H_{pirr}), encontrándose ésta última solapada con la señal perteneciente al protón en 3-H (área correspondiente a 4 protones), mientras que en 5.66 (dd, J = 11.0, 6.8 Hz) y 4.43 (dd, J = 10.8, 3.4 Hz) ppm se encuentran las señales características de los protones 4-H_{ax} y 2-H_{ax}, respectivamente.

La descripción del anillo aromático en posición C-2 inicia con los protones del sistema dioxometilénico en 5.94 ppm, mientras 6.93, 6.76 y 6.86 ppm, corresponde a los protones 2'-H, 5'-H y 6'-H (Figura 2.5).

Por otra parte, las señales de los protones en posiciones 5-H, 7-H y 8-H se observan en 6.45 (d, *J* = 2.4 Hz), 6.67 (dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz) y 6.52 (d, *J* = 8.8 Hz) ppm, respectivamente.

Figura 2.6. Espectro de ^{1}H RMN de la N-[6-metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**2.12d**).



Para el compuesto (**2.12d**), se observa que el protón 2-H (4.43 ppm) es una dobleta de dobletas con contantes de acoplamiento 3.4 y 10.8 Hz, dichos valores corresponden a interacciones vecinales tipo axial-ecuatorial (3.4 Hz) y axial-axial (10.8 Hz). Por otra parte, el protón 4-H (5.66 ppm) se presenta como dobletas de dobletas, con constantes de acoplamiento de 6.8 y 11.0 Hz, el valor de estas constantes corresponde de igual forma a interacciones vecinales tipo axial-ecuatorial y axial-axial. A partir de estos resultados para esta serie de

compuestos, se puede asumir que los sustituyentes en C-4 y C-2 son pseudo-ecuatoriales y localizados en una configuración *cis*.

Tabla 2.5. Datos de ^{1}H RMN para la serie de las N-[2-(3',4'-metilendioxifenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**2.12a-e**).

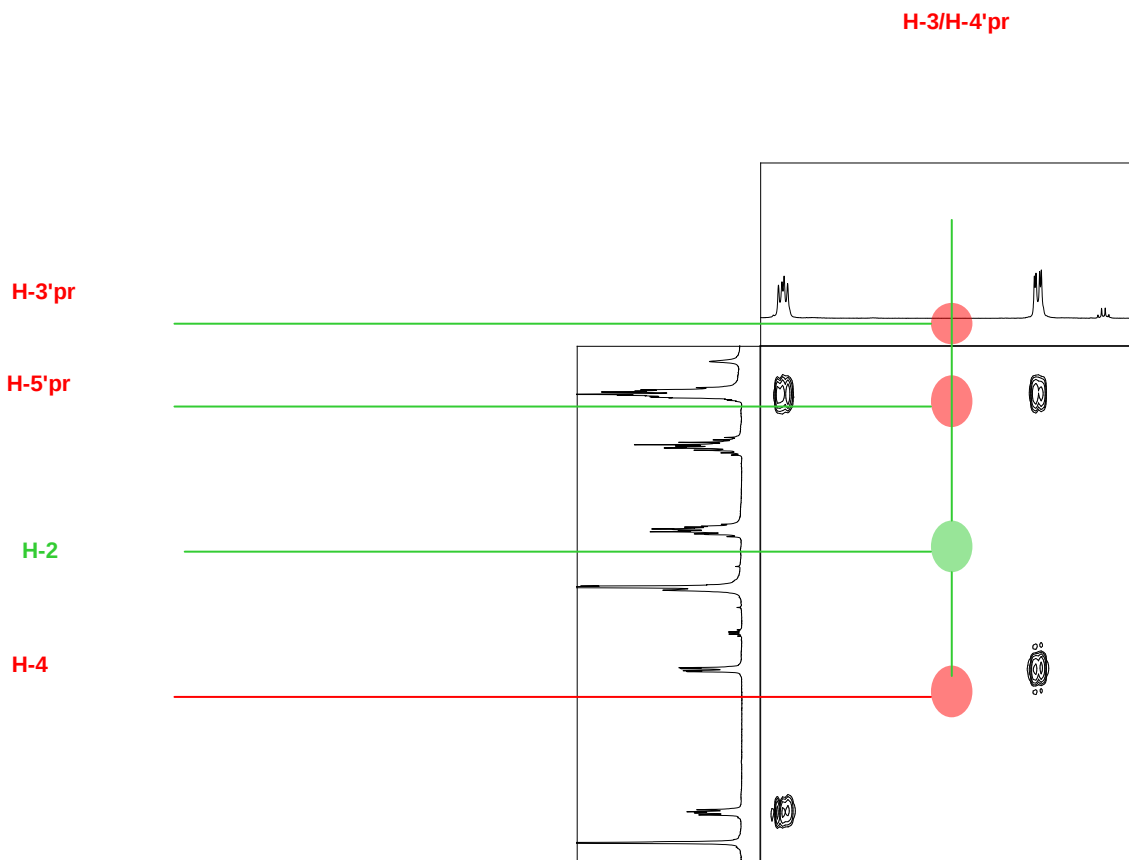
Cod.	2.12a	2.12b	2.12c	2.12d
NH	3.99, s.a	3.48, s.a	3.91, s.a	3.74, s.a
2-H	4.48, t (7.3 Hz)	4.45, dd (9.2 y 4.9 Hz)	4.22, dd (11.0 y 2.5 Hz)	4.43, dd (10.7 y 3.4 Hz)
3-H	2.02, m	2.03, m	2.40-2.31, m	2.02, m
4-H	5.67, t (9.8 Hz)	5.66, t (9.8 Hz)	5.63, t (9.0 Hz)	5.66, dd (11.0 y 6.8 Hz)
5-H	6.86-6.83, m	6.92, d (1.5 Hz)	6.77, d (7.5 Hz)	6.45,d (2.4 Hz)
6-H	7.03, ddd (7.6, 7.5 y 0.6 Hz)	----	6.47, d (7.5 Hz)	----
7-H	6.68, ddd (7.8, 7.2 y 0.6 Hz)	6.48, d (8.1 Hz)	----	6.67, dd (8.3 y 2.4 Hz)
8-H	6.55, dd (7.8 y 0.6 Hz)	6.85, d (8.1 Hz)	6.92, d (1.5 Hz)	6.52, d 8.8 Hz
2'-H	6.91, d (1.5 Hz)	6.95, s.a	6.92, d (1.5 Hz)	6.93, d 1.46 Hz
5'-H	6.75, d (7.8 Hz)	6.84, m	6.85, dd (8.0 y 1.4 Hz)	6.76, d 7.82 Hz
6'-H	6.86-6.83 m	6.88, m	6.77, d (7.9 Hz)	6.86, dd (7.8 y 1.5 Hz)
3'-H_{pirr}	2.46, m	2.49, m	2.48, m	2.48, m
4'-H_{pirr}	2.02, m	2.03, m	2.02, m	2.02, m
5'-H_{pirr}	2.19, m	3.21, m	3.20, m	3.20, m
-OCH_2O-	5.92, s	5.93, s	5.93, s	5.93, s
CH_3	----	2.00, s	5.94, s	----
CH_2	----	----	1.18, t, (7.5 Hz)	----

Tabla 2.5. Continuación.

Cod.	2.12e	2.12h	2.12i	2.12j
NH	3.99, s.a	4.12, s.a	4.03, s.a	3.89, s.a
2-H	4.48, t (7.3 Hz)	4.38, dd (9.3 y 4.4 Hz)	4.47-4.43, m	4.48, dd (9.8 y 3.8 Hz)
3-H	2.03, m	2.04, m	2.03-2.01, m	2.02, m
4-H	5.66, t (9.8 y 8.1 Hz)	5.78, t (10.0 Hz)	5.61, ddd (8.9 y 8.3 Hz)	5.66, dd (10.7 y 7.2 Hz)
5-H	----	6.35, d (2.4 Hz)	8.89, d (1.3 Hz)	6-79-6.74, m
6-H	6.47, d (8.3 Hz)	----	----	----
7-H	6.67, d (8.3 Hz)	6.08, d (2.2 Hz)	8.97, dd (8.5 y 2.1 Hz)	6.59, ddd (9.3, 9.3 y 2.6 Hz)
8-H	-----	----	6.48, d (8.5 Hz)	6.50, dd (8.7 y 4.7 Hz)
2'-H	6.92, d (1.5 Hz)	6.98, d (1.7 Hz)	6.78, d (1.3 Hz)	6.93, d (1.5 Hz)
5'-H	6.85, dd (8.0 y 1.4 Hz)	6.78, d (8.0 Hz)	6.76, d (8.0 Hz)	6.79-6.74, m
6'-H	6.77, d (7.9 Hz)	6.88, dd (8.0 y 1.7 Hz)	6.82, dd (8.0 y 1.4 Hz)	6.85, dd (7.9 y 1.5 Hz)
3'-H_{pirr}	2.49, m	2.48, m	3.26-3.17, m	3.28-3.15, m
4'-H_{pirr}	2.03, m	2.04, m	2.03-2.01, m	2.02, m
5'-H_{pirr}	3.21, m	3.22, m	2.39-2.56, m	2.57-2.41, m
-OCH_2O-	5.93, s	5.95, s	5.93, s	5.93, s
CH_3	2.08, s, 2,06, s	---	----	----
CH_2	---	----	----	----

El espectro de COSY de la molécula (**2.12d**) corrobora las asignaciones realizadas, observando que la señal en 2.02 ppm característica de los protones 4'-H_{pirr} y 3-H, interacciona con protones tanto del anillo pirrolidónico como con aquellas pertenecientes al sistema tetrahidroquinolínico (Figura 2.7). También se observa la interacción entre la señal perteneciente a 4'-H_{pirr} (2.02 ppm) con las señales de los protones 3-H'$_{pirr}$ (2.48 ppm) y 5'-H_{pirr} (3.20 ppm). Este último también interactúa con los protones 4-H (5.66 ppm) y 2-H (4.43 ppm) del anillo tetrahidroquinolínico (Figura 2.7).

Figura 2.7. Ampliación de la zona alifática del experimento COSY de la N-[6-metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**2.12d**).



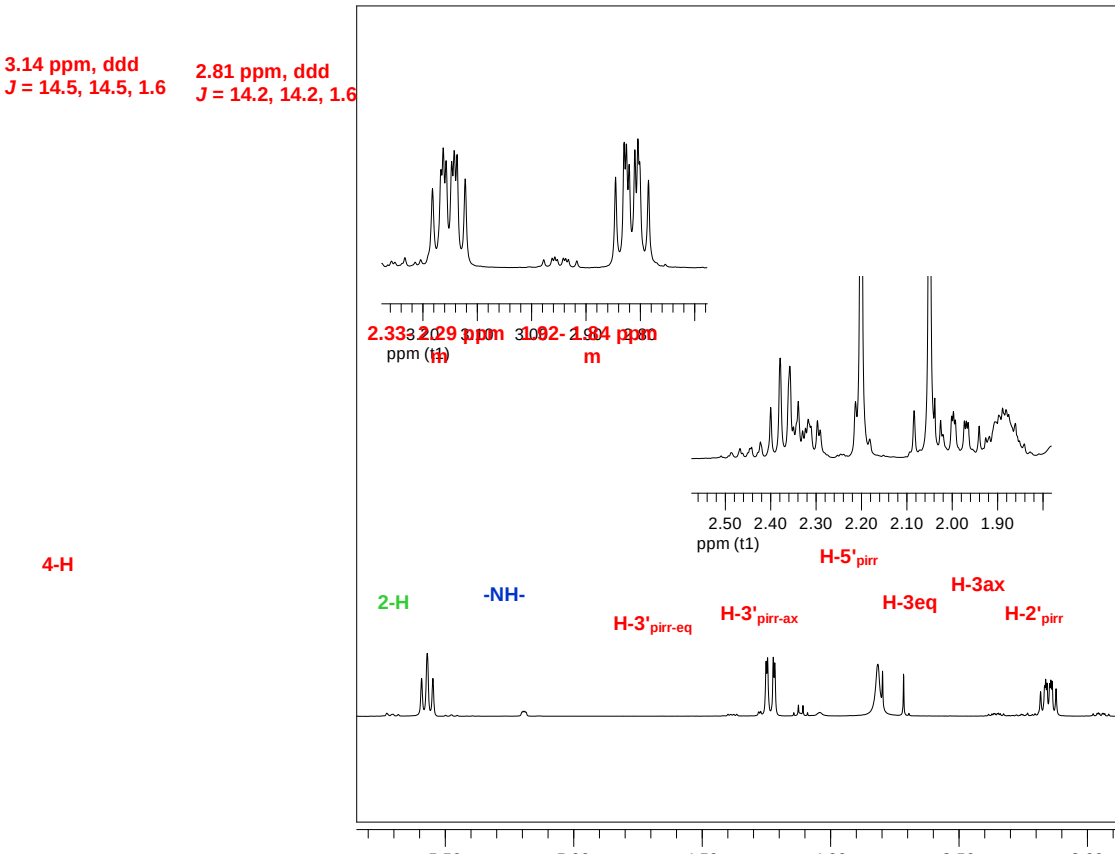
Los protones metilénicos pertenecientes al anillo pirrolidónico (3'-H_{pirr}, 4'-H_{pirr} y 5'-H_{pirr}) y tetrahidroquinolínico (3-H) se presentan como señales que integran para dos protones y que desdoblan como multipletes; este hecho indica que cada uno de éstos poseen el mismo entorno químico. Este fenómeno puede ser explicado teniendo en cuenta que el anillo pirrolidónico se encuentra en

libre rotación, lo que hace que los protones precursores presenten equivalencia.

Por otra parte, se observan variaciones en el espectro de ^{1}H RMN, al introducir un grupo metilo en dicha posición C-5, lo que conlleva a la separación de las señales pertenecientes a los protones 3´-H_{pirr} y 3-H.

La Figura 2.8 presenta el análisis del espectro ^{1}H RMN de la N-[5,7-dimetil-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**2.12f**), donde se observa la aparición de nuevas señales, en 2.33-2.29 ppm (m) correspondiente al protón 3-H_{ec}, mientras el protón 3-H_{ax} se presenta como un multiplete en 1.92-1.84 ppm. Además aparece la sorpresiva separación de las señales para 3'-H_{pirr} en ecuatoriales y axiales, en 3.14 ppm y 2.81 ppm, en forma de ddd.

Figura 2.8. Espectro de ^{1}H RMN para la N-[5,7-dimetil-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**2.12f**).



Es evidente que la aparición de este comportamiento “anómalo” está relacionado con la existencia del grupo metílico en posición C-5, el cual puede provocar restricciones en la rotación del grupo pirrolidónico, dicha restricción se ve reflejada en la no-equivalencia magnética sobre los protones 3-H y 3'-H_{pirr} generando la separación de dichas señales en axiales y ecuatoriales. Este fenómeno no es un hecho aislado y se observa en otras series de compuestos usando el grupo pirrolidónico.

Despues de purificar y analizar las moléculas (**2.12a-j**), se realizó la reacción de oxidación usando azufre elemental con calentamiento a 240 °C con tiempos que oscilan de 8 a 20 min. (Esquema 2.6).

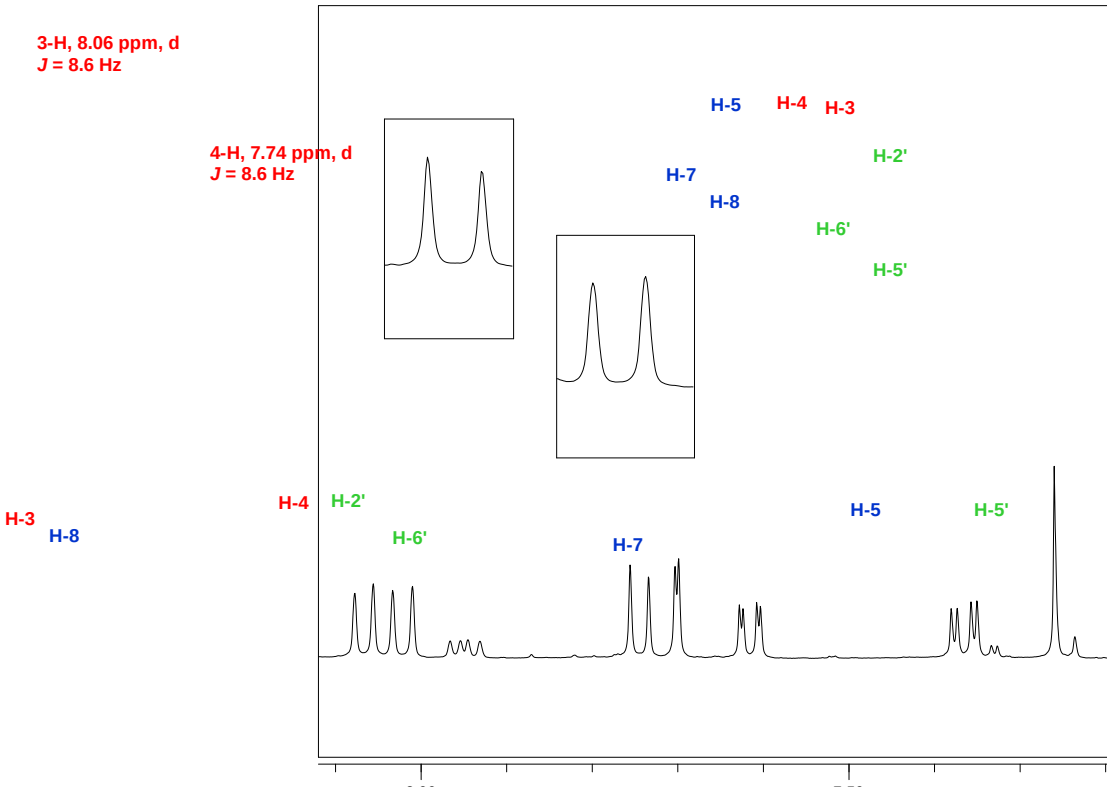
El alcaloide dubamina (**2.7**) **y** las diversos análogos sustituidos (**2.13**) fueron obtenidos como sólidos de color amarillo y con buenos rendimientos (51-70%) (Tabla 2.6).

Tabla 2.6. Datos físicos de las 2-(3',4'-metilendioxifenil)quinolinas (**2.7, 2.15a-h**).

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_4	Formula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**2.7**	H	H	H	H	$C_{16}H_{11}NO_2$	249.26	90-92	50
2	**2.13a**	H	CH_3	H	H	$C_{17}H_{13}NO_2$	263.29	166-168	41
3	**2.13b**	H	H	C_2H_5	H	$C_{18}H_{15}NO_2$	277.32	175-177	40
4	**2.13c**	H	CH_3O	H	H	$C_{17}H_{13}NO_3$	279.29	139-141	59
5	**2.13d**	CH_3	H	CH_3	H	$C_{18}H_{15}NO_2$	277.32	115-117	60
6	**2.13e**	CH_3	H	H	CH_3	$C_{18}H_{15}NO_2$	277.32	170-173	58
7	**2.13f**	H	CH_3O	H	CH_3O	$C_{18}H_{15}NO_4$	309.32	146-148	62
8	**2.13g**	H	Cl	H	H	$C_{16}H_{10}ClNO_2$	283.71	150-152	54
9	**2.13h**	H	F	H	H	$C_{16}H_{10}FNO_2$	267.25	153-155	56

El análisis detallado de las técnicas espectrales, confirma la estructura molecular de las quinolinas sustituidas, análogas al alcaloide. El espectro de RMN ^1H de la 6-metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil)quinolina (**2.13c**) indica las características típicas de una molécula quinolínica (Figura 2.9).

Figura 2.9. Espectro de ^{1}H RMN de la 6-metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil)quinolina (**2.13c**).



El corrimiento a campo bajo (frecuencias altas) de las señales aromáticas, la desaparición de las señales del anillo de la pirrolidona y la aparición de dos nuevas señales, características de los protones 3-H y 4-H en 8.0 (d, *J* = 8.6 Hz) y 7.74 (d, *J* = 8.6 Hz) ppm, respectivamente, son todos indicios para el sistema quinolínico (Figura 2.9).

En la Tabla 2.7 se presentan los datos de los espectros de ^{1}H RMN para las moléculas sintetizadas.

Las características espectrales analizadas confirman la transformación de los sistemas tetrahidroquinolínicos a nuevas quinolinas 2-aril sustituidas (Tabla 2.7), análogas estructurales de la dubamina. Este hecho comprueba la efectividad de la metodología secuencial iDA multicomponente (reacción de Povarov) y aromatización, como una herramienta poderosa en la obtención eficiente y amplia diversificación del sistema quinolínico.

Las tendencias actuales en la química orgánica sintética buscan el desarrollo de nuevas metodologías que permitan la aplicación de reacciones con disolventes poco tóxicos o incluso en medios libres de disolvente, donde la síntesis con radiación de microondas se consolida como una tendencia muy usada en la preparación de diversos sistemas heterocíclicos.

Con el fin de analizar las variaciones en las condiciones de reacción y los rendimientos (eficacia del proceso) para diversas series de tetrahidroquinolinas 2-aril sustituidas, se realizó un estudio comparativo entre el método convencional y el de radiación de microondas, cuyos resultados se discuten a continuación.

2.3 Estudio comparativo de la preparación de nuevas N-(2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-onas. Uso de condiciones de reacción convencionales y de síntesis vía radiación de microondas

La síntesis orgánica asistida por microondas en condiciones de "Química Verde" ha sido muy usada en las últimas décadas, no sólo ofrece mejoras en cuanto a los rendimientos y a los tiempos de reacción con respecto a técnicas convencionales, sino que también permite trabajar sin el disolventes.[96] además, de la disminución de productos colaterales lo que la convierte en un proceso ambientalmente amigable.[97]

La reacción de Povarov "one-pot" se realizó entre diferentes arilaminas, NVP, y diversos benzaldehídos *o-, m-, p-* metil sustituidos (**2.14**) siguiendo protocolos desarrollados previamente (Esquema 2.7).

Esquema 2.7. Generación de las N-(2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-onas usando al reacción de Povarov en MeCN (método A) o usando radiación de microondas (método B).

Las diversas N-[2-((*o*-, *m*-, *p*)-metilfenil)-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**2.14a-l**) fueron sintetizadas como sólidos de diversos colores con buenos rendimientos (Tabla 2.8).

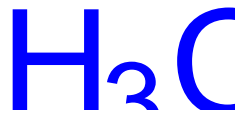
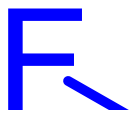
Tabla 2.8. Datos físicos de los compuestos (**2.14a-l**) obtenidos.

Num.	Comp.	X	R_1	R_2	R_3	R_4	Formula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%) Método A	Rto (%) Método B
1	**2.14a**	*p*-	H	H	H	H	$C_{20}H_{22}N_2O$	306.40	82-84	88	92
2	**2.14b**	*p*-	H	OCH_3	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O_2$	336.43	138-140	87	95
3	**2.14c**	*p*-	H	CH_3	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O$	320.43	176-178	86	91
4	**2.14d**	*p*-	H	I	H	H	$C_{20}H_{21}IN_2O$	432.30	171-172	89	94
5	**2.14e**	*m*-	H	H	H	H	$C_{20}H_{22}N_2O$	306.40	148-150	85	87
6	**2.14f**	*m*-	H	OCH_3	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O_2$	336.43	153-155	84	90
7	**2.14g**	*m*-	H	CH_3	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O$	320.43	150-152	83	88
8	**2.14h**	*m*-	H	I	H	H	$C_{20}H_{21}IN_2O$	432.30	162-164	85	90
9	**2.14i**	*o*-	H	H	H	H	$C_{20}H_{22}N_2O$	306.40	162-164	83	87
10	**2.14j**	*o*-	H	OCH_3	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O_2$	336.43	198-200	83	82
11	**2.14k**	*o*-	H	CH_3	H	H	$C_{21}H_{24}N_2O$	320.43	202-204	79	83
12	**2.14l**	*o*-	H	I	H	H	$C_{20}H_{21}IN_2O$	432.30	192–194	80	78

Tabla 2.7. Datos de los espectros de ^{1}H RMN para la serie de 2-(3',4'-metilendioxifenil)quinolinas (**2.7, 2.13a-h**).

	2.7	**2.13a**	**2.13b**	**2.13d**	**2.13e**
					
3-H		8.07, d (8.5 Hz)	8.16, d (8.6 Hz)	8.27, d (8.8 Hz)	8.28, d (8.5 Hz)
4-H		8.0, d (8.6 Hz)	8.12, d (8.7 Hz)	6.95,d (8.1 Hz)	7.81, d (8.8 Hz)
5-H		7.52, d (1.7 Hz)	7.77, d (7.9 Hz)	----	----
6-H		----	7.49, dd (8.0 y 1.7 Hz)	7.17, s.a	7.20, d (7.1 Hz)
7-H		7.54, m	----	----	7.44, d (7.1 Hz)
8-H		7.74, d (8.6 Hz)	7.50, d (1.5 Hz)	7.77, s.a	----
2'-H		7.72, d (1.7 Hz)	7.79, d (1.8 Hz)	7.74-7.72, m	7.88, d (1.7 Hz)
5'-H		6.92, d (8.3 Hz)	7.08, d (8.1 Hz)	6.03, s	6.95, d (8.1 Hz)
6'-H		7.63, dd (8.3 y 7.1 Hz)	7.68, dd (8.1 y 1.7 Hz)	7.65, dd (8.1 y 1.7 Hz)	7.73, d (8.1 y 1.7 Hz)
-OCH_2O-		6.03, s	5.94, s	6.03, s	6.04, s
CH_3O		----	----	----	----
CH_3		----	1.18, t (7.9 Hz)	2.52, s 2.65, s	2.64, s 2.84, s
CH_2		----	1.84, c (7.9 Hz)	----	----

Tabla 2.7. Continuación.

	2.13f	**2.13g**	**2.13h**
			
3-H	8.02, d (8.6 Hz)	8.08, d (8.7 Hz)	8.07, d (8.4 Hz)
4-H	7.76, d (8.6 Hz)	7.81, d (8.7 Hz)	7.77,d (8.6 Hz)
5-H	6.71, d (2.5 Hz)	7.78, d (2.3 Hz)	7.38, dd (8.8 y 2.8 Hz)
6-H	----	----	----
7-H	6.65, d (2.5 Hz)	7.65-7.62 m	7.46, ddd (8.8, 8.8 y 2.8 Hz)
8-H	----	8.04, d (9.0 Hz)	8.09,dd (9.2 y 5.4 Hz)
2'-H	7.71, d (1.7 Hz)	7.72, d (1.7 Hz)	7.71, d (1.7 Hz)
5'-H	6.91, d (8.1 Hz)	6.94, d (8.1 Hz)	6.9, d (8.1 Hz)
6'-H	7.62, dd (8.1 y 1.8 Hz)	7.65-7.62, m	7.62, dd (8.1 y 1.7 Hz)
-OCH_2O-	6.02, s	6.04, s	6.03, s
CH_3O	3.92,s 4.05, s	----	----
CH_3	----	----	----
CH_2	----	----	----

Cabe anotar que la metodología de microondas ofrece muchas ventajas con respecto a la metodología convencional, los tiempos de reacción son mucho más cortos en la metodología B (aprox. 20 min.), en comparación con el uso de solvente (horas), además de los mejores rendimientos en algunos casos (Tabla 2.8).

Todas las moléculas fueron analizadas usando las diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas, encontrando muchas similitudes con las familias de tetrahidroquinolinas (**2.12a-j**) sintetizadas previamente (Tabla 2.9). El análisis de sus espectros de RMN ^{1}H mostró que en ambos tipos de metodologías se obtienen Las tetrahidroquinolinas cuyas características de los protones H-2 y H-4 entorno a sus constantes de acoplamiento, indicaron la formación del isomero "*cis*".

Normalmente, es aceptado que las tetrahidroquinolinas sintetizadas usando reacciones iDA adopten una configuración "*cis*", dicho análisis se basa en los valores de las constantes de acoplamiento de los protones 2-H y 4-H. Este hecho refuerza la teoría de que estas moléculas provienen de un estado de transición endo, vía un mecanismo concertado.

La metodología planteada en los apartados (2.1) y (2.2) de este capitulo considera la preparación de sistemas quinolínicos a partir de la construcción inicial de tetrahidroquinolinas sustituidas usando la reacción iDA multicomponente, las cuales sufren una reacción de oxidación (aromatización) con azufre azufre elemental. Sin embargo, el uso de acetales como agentes dienofílicos en la síntesis de nuevas y diversas moléculas quinolínicas, puede generar ciertas ventajas con respecto a las anteriores metodologías, que serán discutidas en el siguiente apartado (2.4).

Tabla 2.9. Datos de los espectros de ^{1}H RMN para la serie de los compuestos (**2.12a-j**).

	2.14a	**2.14b**	**2.14c**	**2.14d**
NH	4.09, s.a	3.89, s.a	3.95, s.a	4.15, s.a
2-H	4.52, t (7.1 Hz)	4.41, t (7.1 Hz)	4.49, t (7.1 Hz)	4.50, t (6.2 Hz)
3-H	2.13–2.04, m	2.05–2.00, m	2.10–2.00, m	2.05–2.03, m
4-H	5.71, t (9.1 Hz)	5.66, t (9.1 Hz)	5.70, t (9.1 Hz)	5.62, t (9.1 Hz)
5-H	6.57, d (8.1 Hz)	6.45, d (2.2 Hz)	6.69, s.a	7.08, s.a
6-H	6.70, t (7.6 Hz)	----	----	----
7-H	7.05, t (7.8 Hz)	6.65, dd (8.6 y 2.7 Hz)	6.87, dd (8.1 y 1.7 Hz)	7.26, d (8.3 Hz)
8-H	6.87, d (7.6 Hz)	6.51, d (8.6 Hz)	6.50, d (8.1 Hz)	6.35, d (8.3 Hz)
2'-H (6'-H)	7.31, d (8.1 Hz)	7.28, d (8.1 Hz)	7.32, d (8.1 Hz)	7.27, d (8.1 Hz)
3'-H (5'-H)	7.18, d (8.1 Hz)	7.14, d (8.1 Hz)	7.18, d (8.1 Hz)	7.17, d (8.1 Hz)
3'-Hpirr	3.26–3.16, m	3.21–3.15, m	3.25–3.20, m	3.22–3.18, m
4'-Hpirr	2.55–2.39, m	2.55–2.39, m	2.57–2.43, m	2.53–2.37, m
5'-Hpirr	2.02–1.96, m	2.49–2.35, m	1.98–1.93, m	1.98–1.93, m

Tabla 2.9. Continuación.

.

	2.14a	**2.14b**	**2.14c**	**2.14d**
NH	4.04, s.a	3.95, s.a	3.93, s.a	4.12, s.a
2-H	4.56, t (7.1 Hz)	4.41, t, (7.1 Hz)	4.56, t, (7.8 Hz)	4.57, t (7.1 Hz)
3-H	2.13–2.08, m	2.07–2.03, m	2.15–2.11, m	2.11–2.09, m
4-H	5.73, t (9.1 Hz)	5.67, t (9.1 Hz)	5.74, t (9.1 Hz)	5.69, t (9.1 Hz)
5-H	6.59, d (7.8 Hz)	6.47, d (2.7 Hz)	6.73, s.a	7.25, s.a
6-H	6.71, dt (8.1 y 1.0 Hz)	----	----	----
7-H	7.60, t (7.6 Hz)	6.67, dd (8.8 y 2.9 Hz)	6.92, d (8.1 Hz)	7.33, d.a (8.6 Hz)
8-H	6.88, d.a (7.6 Hz)	6.54, d (8.8 Hz)	6.55, d (8.1 Hz)	6.39, d (8.3 Hz)
2'-H	7.26, s	7.23, s	7.30, s	7.14, s.a
4'-H	7.14, d (7.5 Hz)	7.09, d (7.1 Hz)	7.16, d (7.8 Hz)	7.17, d (7.8 Hz)
5'-H	7.23, t (7.5 Hz)	7.20, t (7.8 Hz)	7.30, t (7.8 Hz)	7.29, t (7.8 Hz)
6'-H	7.26, d (7.5 Hz)	7.22, d (7.4 Hz)	7.29, d (7.1 Hz)	7.24, d (7.8 Hz)
3'-H_{pirr}	3.26–3.21, m	3.26–3.16, m	3.31–3.23, m	3.28–3.24, m
4'-H_{pirr}	2.53–2.43, m	2.50–2.39, m	2.64–2.45, m	2.58–2.46, m
5'-H_{pirr}	2.02–1.96, m	1.98–1.94, m	2.09–2.02, m	2.08–2.05, m

Tabla 2.9. Continuación.

	2.14a	**2.14b**	**2.14c**	**2.14d**
NH	3.90, s.a	3.90, s.a	3.81, s.a	3.94, s.a
2-H	4.85, dd (10.8 y 2.9 Hz)	4.81, dd (11.0 y 2.4 Hz)	4.79, dd (10.8 y 2.9 Hz)	4.70, dd (10.8 y 2.7 Hz)
3-H	2.08–2.04, m	2.09 – 2.06, m	2.10–2.02, m	2.11–2.06, m
4-H	5.74, dd (11.5 y 6.6 Hz)	5.77, dd (11.6 y 6.5 Hz)	5.71, dd (11.5 y 6.7 Hz)	5.74, dd (11.3 y 7.1 Hz)
5-H	6.58, d (8.1 Hz)	6.54, dd (2.7 y 1.0 Hz)	6.68, s	7.11, m
6-H	6.70, t (8.1 Hz)	----	----	-----
7-H	7.05, d (7.8 Hz)	6.74, dd (8.8 y 2.7 Hz)	6.87, dd (8.1 y 1.2 Hz)	7.29, ddd (8.5, 2.0 y 1.0 Hz)
8-H	6.89, d (7.6 Hz)	6.60, d (8.8 Hz)	6.50, d (8.1 Hz)	6.34, d (8.3 Hz)
3'-H	7.60, dd (7.3 y 1,2 Hz)	1H, d (7.1 Hz)	7.60, d, (7.1 Hz)	6.34, d (8.3 Hz)
4'-H	7.24, t (8.3 Hz)	7.24, t (8.3 Hz)	7.24, t (8.3 Hz)	7.24, dd (8.3 y 2.0 Hz)
5'-H	7.18, t (7.5 Hz)	7.18, t (7.5 Hz)	7.18, t (7.5 Hz)	7.18 1H, t (7.6 Hz)
6'-H	7.20, dd (8.3 y 1.7 Hz)	7.19, dd (8.3 y 1.5 Hz)	7.20, dd (8.3 y 1.7 Hz)	7.19, dd (8.3 y 1.5 Hz)
3'-H_{pirr}	3.28–3.17, m	3.34–3.21, m	3.28 – 3.21, m	3.27–3.13, m
4'-H_{pirr}	2.57–2.44, m	2.59–2.48, m	2.58–2.42, m	2.50–2.40, m
5'-H_{pirr}	2.04–1.97, m	2.01–1.97, m	2.01–1.97, m	2.03–1.96, m

2.4 Síntesis de 2-piridil quinolinas por medio de la reacción multicomponente entre arilaminas, piridincarboxaldehídos y EVE, catalizada por ácidos de Lewis

Las diferentes 2-piridilquinolinas (**2.19a-h**) fueron preparadas a partir de las respectivas arilaminas, α-(β o γ) piridilincarboxaldehídos y EVE, catalizada por tricloruro de bismuto ($BiCl_3$, 20 mol %) en calentamiento a reflujo y bajo atmósfera de nitrógeno por un tiempo de 4-6 horas (Esquema 2.8).

Esquema 2.8. Síntesis de diversas 2-piridilquinolinas vía reacción iDA de tres componentes.

En este caso, el protocolo de reacción iDA del apartado 2.2 fue modificado ya que al aplicar las mismas condiciones del protocolo (temperatura ambiente) no se logró obtener mejorar los productos de cicloadición.

La busqueda de las mejores condiciones de reacción condujó al uso de de solventes a reflujo. Los rendimeintos moderados y las dificultades “sinteticas” pueden ser explicadas por la influencia del nitrógeno del anillo piridínico sobre el poder catálitico del catalizador. El aumento de la temperatura de la reacción hace reaccionar las aldiminas preformadas con moléculas de EVE dando lugar a la formación del cicloaducto, tipo A, el cual a su vez elimina una molécula de EtOH, oxidándose a los sistemas quinolínicos.

Las diversas 2-piridilquinolinas sustituidas (**2.19a-h**) fueron asiladas y purificadas usando cromatografía en columna sobre silica gel, con rendimientos moderados (25-42 %), como sólidos de color verde (Tabla 2.9).

Tabla 2.9. Propiedades físicas de las 2-piridilquinolinas sintetizadas.

Num.	Comp.	R_1	R_2	N	Formula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**2.19a**	C_2H_5	H	α	$C_{16}H_{14}N_2$	234.30	148-150	32
2	**2.19b**	CH_3	H	β	$C_{15}H_{12}N_2$	220.27	153-155	24
3	**2.19c**	Cl	H	β	$C_{14}H_9ClN_2$	240.69	150-152	36
4	**2.19d**	F	H	β	$C_{14}H_9FN_2$	224.23	162-164	23
5	**2.19e**	H	H	γ	$C_{14}H_{10}N_2$	206.24	148-150	22
6	**2.19f**	CH_3	H	γ	$C_{15}H_{12}N_2$	220.27	82-84	42
7	**2.19g**	Cl	H	γ	$C_{14}H_9ClN_2$	240.69	138-140	33
8	**2.19h**	H	Cl	γ	$C_{14}H_9ClN_2$	240.69	176-178	25

El espectro de RMN ^{1}H de los compuestos obtenidos muestra las señales características de un sistema quinolínico (Tabla 2.10). Por ejemplo, los datos de resonancia de la 6-etil-2-(piridil) quinolina (**2.19a**), se presentan así: las dos señales correspondientes a los protones 3-H y 4-H están en 8.51 y 8.09 ppm, las cuales desdoblan como dobletas con $J_{3,4}$ = 8.6 Hz. Por otra parte, las señales de los protones 5-H y 7-H se presentan en 7.62 (s.a) ppm y 7.60 (dd, 2.16, 7.9 Hz), mientras el protón 8-H se observa en 8.21 ppm (d, 8.6 Hz) (Figura 2.9).

Figura 2.9. Asignaciones de ^{1}H RMN para la 6-etil-2(piridil)quinolina (**2.19a**).

Los corrimientos protónicos para el anillo piridínico en C-2 están de acuerdo con la estructura: se observan en 8.72 ppm (d, *J* = 4.6 Hz) y 8.60 (m) ppm para los protones 3'-H y 4'-H, mientras los protones 5'-H y 6'-H se presentan en 7.83 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.8 Hz) y 7.26-7.32 (m) ppm.

Tabla 2.10. Datos de ^{1}H RMN para la serie de 2-piridilquinolinas sustituidas (**2.19a-h**).

	2.19a	**2.19b**	**2.19c**	**2.19d**	**2.19e**	**2.19f**	**2.19g**	**2.19h**
								
3-H	8.51, d (8.6 Hz)	8.08, d (8.9 Hz)	8.18, d (8.6 Hz)	8.19, d (8.6 Hz)	8.22, d (8.6 Hz)	8.07, d (8.2 Hz)	8.19, d (8.6 Hz)	8.86, d (6.1 Hz)
4-H	8.09, d (8.6 Hz)	8.01, d (9.3 Hz)	7.90, d (8.6 Hz)	7.88, d (8.2 Hz)	7.85, d (7.0 Hz)	7.74, d (8.2 Hz)	7.91, d (8.6 Hz)	7.68, d (6.1 Hz)
5-H	7.62, s.a	7.52, d (1.8 Hz)	7.83, d (2.1 Hz)	7.52, dd (8.6 y 4.7 Hz)	7.81, d (8.2 Hz)	7.5, s.a	7.83, d (2.1 Hz)	7.0, dd (7.5 y 1.7 Hz)
6-H	----	----	----	----	7.74, ddd (7.2, 7.2 y 1.4 Hz)	----	----	7.23, dd (9.0 y 7.2 Hz)
7-H	7.60, dd (7.9 y 2.2 Hz)	7.56-7.53, m	7.68, dd (8.9 y 2.5 Hz)	8.26, ddd (7.2, 7.2 y 1.4 Hz)	7.54, ddd (7.2, 7.2 y 2.1 Hz)	7.52, d (6.5 Hz)	7.68, dd (8.9 y 2.1 Hz)	7.44, dd (7.5 y 1.4 Hz)
8-H	8.21, d 8.6 Hz	7.76,d (8.6 Hz)	8.10, d (8.9 Hz)	8.15,dd (9.3 y 5.3 Hz)	8.15, d (8.6 Hz)	7.99, d (6.9 Hz)	8.11, d (7.1 Hz)	----
2'-H	7.26-7.32, m	7.39, ddd (7.2, 4.6 y 0.8 Hz)	7.46, ddd (7.9, 4.6 y 0.7 Hz)	7.41, ddd (7.8, 4.2 y 0.7 Hz)	8.05, dd (6.4 y 1.0 Hz)	7.98, dd (6.1 y 1.1 Hz)	8.05, dd (4.3 y 1.4 Hz)	7.76, dd (4.3 y 2.4 Hz)
3'-H	7.83, ddd (7.9, 7.9 y 1.8 Hz)	8.43, dt (8.2 y 2.1 Hz)	8.48, dt (7.8 y 1.8 Hz)	8.47, td (7.9 y 1.8 Hz)	8.75, dd (6.1 y 1.1 Hz)	8.69, dd (6.1 y 1.1 Hz)	8.77, dd (6.1 y 1.8 Hz)	8.75, dd (4.3 y 1.4 Hz)
4'-H	8.64-8.60, m	8.65, dd (4.6 y 1.4 Hz)	8.70, dd (4.8 y 1.4 Hz)	8.69, dd (4.7 y 1.7 Hz)	----	----	----	----
5'-H	8.72,d (4.6 Hz)	----	----	----	8.75, dd (6.1 y 1.1 Hz)	8.69, dd (6.1, 1.1 Hz)	8.77, dd (6.1 y 1.8 Hz)	8.75, dd (4.3 y 1.4 Hz)
6'-H	----	9.31, d (2.2 Hz)	9.34, d (2.5 Hz)	9.32, d (2.5 Hz)	8.05, dd (6.4 y 1.0 Hz)	7.98, dd (6.1 y 1.1 Hz)	8.05, dd (4.3 y 1.4 Hz)	7.76, dd (4.3 y 2.4 Hz)
CH_2	2.84, c (7.8 Hz)	----	----	----	----	----	----	----
CH_3	1.34, t, (7.5 Hz)	2.50, s	----	----	----	2.49, s	----	----

2.5 Conclusiones

1. Las condiciones de reacción aplicadas en la reacción iDA de tres componentes escogidas (benzaldehídos, anilinas y NVP, MeCN, disolvente polar aprótico; $BiCl_3$, catalizador estable, no-tóxico y barato) permitieron preparar eficientemente diversas, nuevas tetrahidroquinolinas convirtiéndose en los precursores útiles de nuestra investigación.

2. La secuencia de reacciones iDA/oxidación demostró ser una metodología simple y eficiente en la generación de diversas quinolinas 2-fenil (naftil) sustituidas (**2.6a-j**), obtenidas con buenos rendimientos (50-87 %), lo que muestra la alta potencialidad y utilidad de esta en la diversificación estructural del anillo quinolínico, incluyendo nuevo análogos del alcaloide dubamina.

3. Durante el análisis espectral para la serie de N-[2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**2.12a-e**) se encontraron altos valores de constantes vecinales (*J*) de los protones 2-H, 4-H y 3-H tetrahidroquinolínicos, que denotan interacciones tipo axial-axial, lo que indica una configuración *cis*, con los sustituyentes en C-2 y C-4.

4. Realizando el estudio comparativo de las reacciones iDA de “protocolo convencional” y las del protocolo vía microondas se confirmó que la metodología de síntesis asistida por microondas libre de solventes ofrece muchas ventajas con respecto a la síntesis convencional: reducción de los tiempos; las mejores considerables en los rendimientos de la reacción; no uso de solventes orgánicos.

5. La realización de las reacciones iDA de tres componentes antre anilinas, piridilcarboxaldehidos y EVE conduce a la formación directamente de nuevas 2-piridilquinolinas, moléculas muy promisorias tanto en la química de agentes antiparasitarios como antifúngicos.

Capítulo III

Uso de enamidas acíclicas (N-vinil formamida/N-vinil acetamida) en la reacción imino Diels-Alder. Síntesis de nuevas tetrahidroquinolinas furil sustituidas y sus transformaciones químicas

Justificación

El anillo del furano se encuentra en muchos alcaloides de fuente vegetal,[98, 99] así como compuestos de origen marino. Muchos alcaloides quinolínicos sustituidos o fusionados con este anillo han mostrado ser altamente activos,[100] lo que demuestra su importancia en los estudios sintéticos[101] y farmacológicos.[102]

Los alcaloides furanoquinolínicos se destacan por sus actividades biológicas, muy promisorias; al contrariode las quinolinas, los sistemas furilquinolínicos son más bien muy escasos en la naturaleza.

Los extractos del árbol de *Engelhardia luna-ankeda* han mostrado actividad como agentes antifúngicos y antibacterianos. Por otra parte, los extractos de *E. roxburghiana* (Rutaceae) presentaron actividad contra el VIH *in vitro*,[103] cuya composición química cuenta con los alcaloides furoquinolínicos denominados roxiaminas A (**3.1**), B (**3.2**) y C (**3.3**) (Figura 3.1).

Otro árbol también perteneciente a la familia de las Rutaceae, conocido como *Melicope semecarpifolia* fue objeto de un análisis detallado. El estudio realizado sobre esta planta indicó que el extracto de la raíz mostraba actividad anticoagulante, encontrándose que las sustancias responsables de este efecto en su gran mayoría son las furoquinolinas confusamelina (**3.4**), kokusaginina (**3.5**)[104] (Figura 3.1).

Figura 3.1. Alcaloides furoquinolínicos aislados de fuentes naturales.

Por otro lado, las moléculas quinolínicas aisladas de fuentes naturales han sido de gran importancia en el desarrollo e investigación de fármacos antiparasitarios.[105] La flora suramericana es especialmente rica en sustancias nitrogenadas bioactivas. Algunas culturas indígenas bolivianas han usado las bondades de las plantas para el tratamiento de leishmania cutánea.[106]

Los estudios fitoquímicos de la corteza del árbol *Galipea longiflora*, arrojaron como resultado el aislamiento de los alcaloides quinolínicos 2-*n*-propilquinolina (**3.6a**), chimanina B (**3.6b**), chimanina D (**3.6c**), 2-*n*-pentilquinolina (**3.6d**), 4-metoxi-2-fenilquinolina (**3.6e**) y 2-(metilendioxifeniletil)quinolina (**3.6f**)[107, 108] (Figura 3.2). La actividad contra la especie *Leishmania braziliensis* fue ligeramente menor que la obtenida usando antimonio pentavalente[109] (SbV), fármaco de primera línea.

Figura 3.2. Moléculas quinolínicas aisladas de *Galipea longiflora*, promisorios agentes antileishmánicos.

Estos descubrimientos llevaron a los investigadores a diseñar rutas que permitieran acceder a sistemas quinolínicos 2-sustituidos, además de realizar variaciones moleculares y así analizar su comportamiento biológico. Su

preparación se basa en reacciones de condensación sobre los grupos unidos a C-2 o acoplamiento sobre el mismo átomo de carbono de la quinolina usando reacciones tipo Grignard.[110]

La búsqueda y desarrollo de nuevas rutas eficientes que permitan acceder a los sistemas tetrahidroquinolínicos con el anillo del furano es una tarea importante debido a su potencialidad química y biológica. Por eso, siguiendo la misma estrategia se diseñó la síntesis de estas moléculas donde participan los aldehídos furánicos (furfural y 3-(2-furilvinil)acriladehído), anilinas y N-vinilacetamida (NVA) (Esquema 3.1).

Esquema 3.1. Metodología iDA en la síntesis de sistemas (tetahidro)quinolínicos furil- y 2-(α-furan-2-il-vinil) sustituidos.

3.1 Reacción de Povarov multicomponente utilizando enamidas, aldehídos furánicos y anilinas

En esta sección la diversidad estructural del anillo (tetrahidro)quinolínico se encuentra enfocada hacia nuevas N-(2-furil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**3.7a-i**) y sus análogos "separados por el fragmento vinílico" (comp. **3.8a-c**). La misma táctica sintética (uso de 20% mol $BiCl_3$ como catalizador y de MeCN como disolvente) permitió la preparación fácil de las dos series (Esquema 3.2)

Esquema 3.2. Reacción iDA multicomponente. Diversificación estructural dirigida a las tetrahidroquinolinas furil sustituidas.

Los compuestos (**3.7a-i**) fueron obtenidos como sólidos de diversos colores, con rendimientos que oscilan entre el 63 y 93%, con excepción del compuesto (**3.7i**) con un rendimiento del 51% (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Propiedades físicoquímicas de las N-[2-(α-furil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas (**3.7a-i**) sintetizadas.

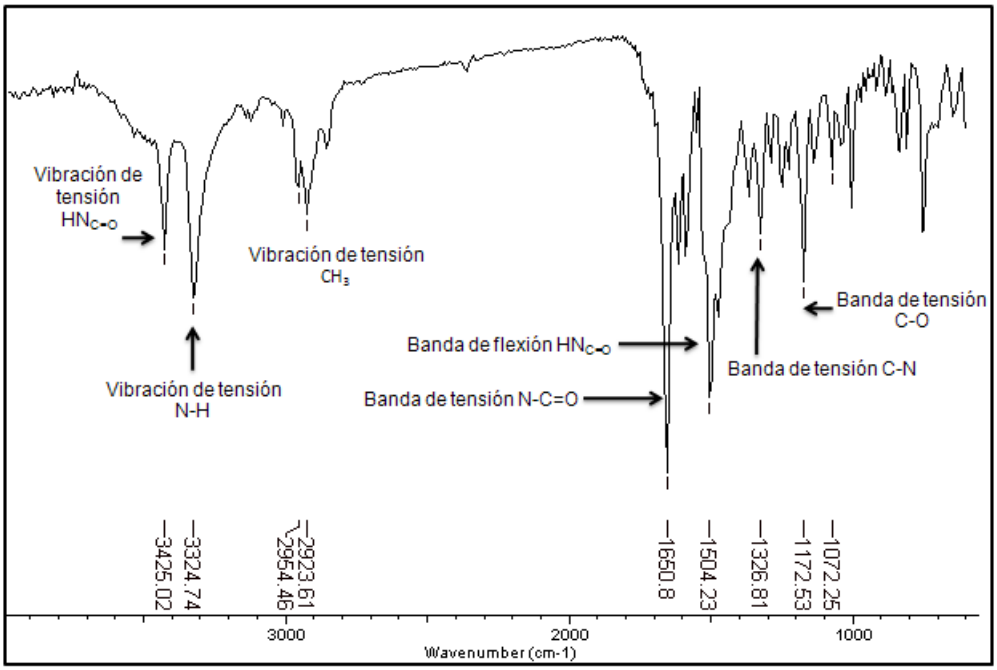
Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	Fórmula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**3.7a**	H	H	H	$C_{15}H_{16}N_2O_2$	256.3	136-137	89
2	**3.7b**	H	CH_3	H	$C_{16}H_{18}N_2O_2$	270.3	180-181	84
3	**3.7c**	H	Et	H	$C_{17}H_{20}N_2O_2$	284.3	174-175	63
4	**3.7d**	CH_3	H	CH_3	$C_{17}H_{20}N_2O_2$	284.3	195-196	85
5	**3.7e**	H	CH_3O	H	$C_{16}H_{18}N_2O_3$	286.3	aceite	79
6	**3.7f**	-OCH_2O-		H	$C_{16}H_{16}N_2O_4$	300.3	226-227	88
7	**3.7g**	H	F	H	$C_{15}H_{15}ClN_2O_2$	290.7	204-205	90
8	**3.7h**	H	Cl	H	$C_{15}H_{15}FN_2O_2$	274.2	189-190	93
9	**3.7i**	H	NO_2	H	$C_{15}H_{15}N_3O_4$	301.3	226-227	51

Los compuestos de esta serie fueron analizados usando diferentes técnicas instrumentales como espectroscopia infarroja, resonancia magnética nuclear (^{1}H, ^{13}C, DEPT 135) y en algunos casos experimentos bidimensionales como COSY, además de cromatografía de gases acoplada a espectrometría de masas (CG-EM).

La espectroscopía infrarroja se utilizó inicialmente para la caracterización de las diferentes 2-furil tetrahidroquinolinas (**3.7a**-**i**) sintetizadas. De forma general, se

observa la presencia del enlace NHC(O) por la bandas de tensión y flexión en la región entre 3350 y 1550 cm^{-1}, junto con la banda característica de la vibración de tensión del carbonilo amídico alrededor de 1650 cm^{-1}. También se puede observar la banda de tensión del enlace NH de aminas secundarias en la región comprendida entre 3350 y 3400 cm^{-1}. En la Figura 3.2 se presenta el espectro de infrarrojo del compuesto (**3.7d**).

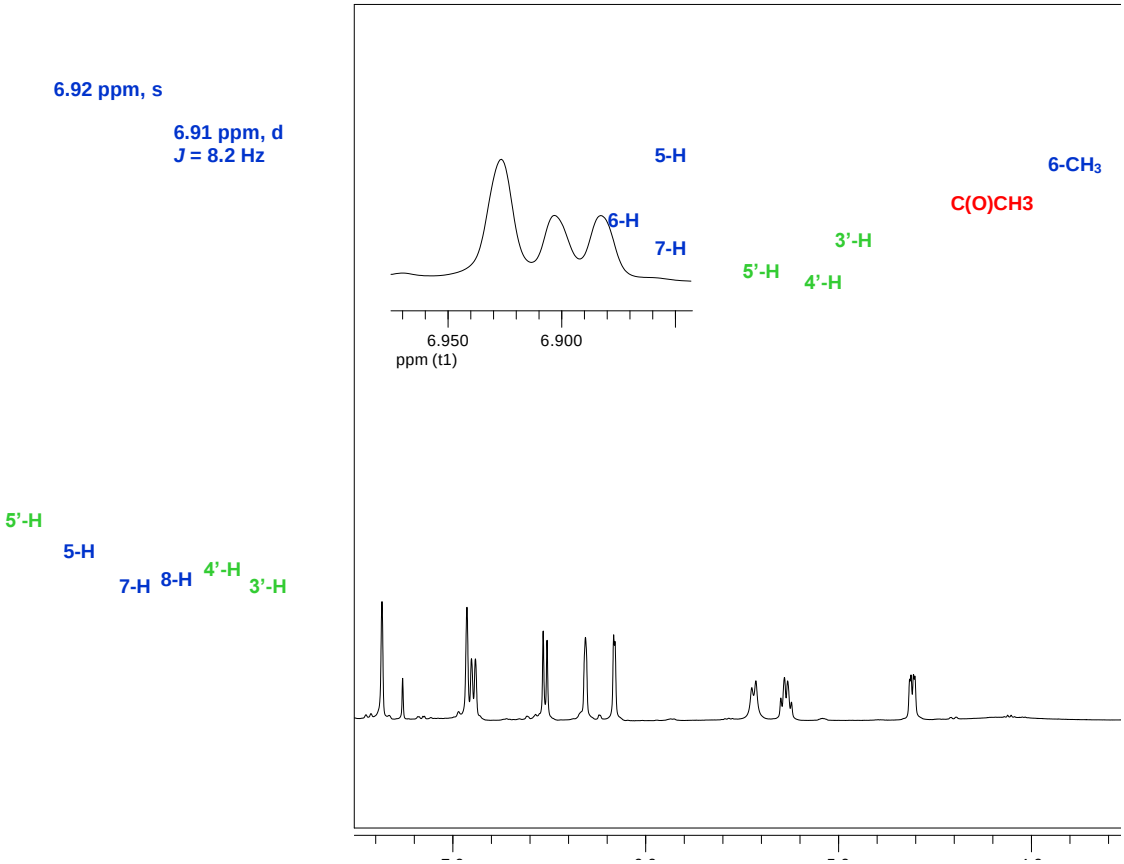
Figura 3.2. Espectro infrarrojo de la N-(furil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**3.7d**).



Los compuestos sintetizados fueron analizados por cromatografía de gases acoplada a un detector selectivo de masas (CG-EM), estos ensayos proporcionaron los respectivos cromatogramas y los patrones de fragmentación para la nueva serie de tetrahidroquinolinas obtenidas (**3.7a**-**i**).

El análisis de los espectros de ^{1}H RMN de los compuestos (**3.7a-i**) confirmó su estructura molecular, presentándose las características espectrales para todos los anillos y grupos de la molécula (Figura 3.3)

Figura 3.3. Espectro de ^{1}H RMN de la N-[2-(α-furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.7b**).

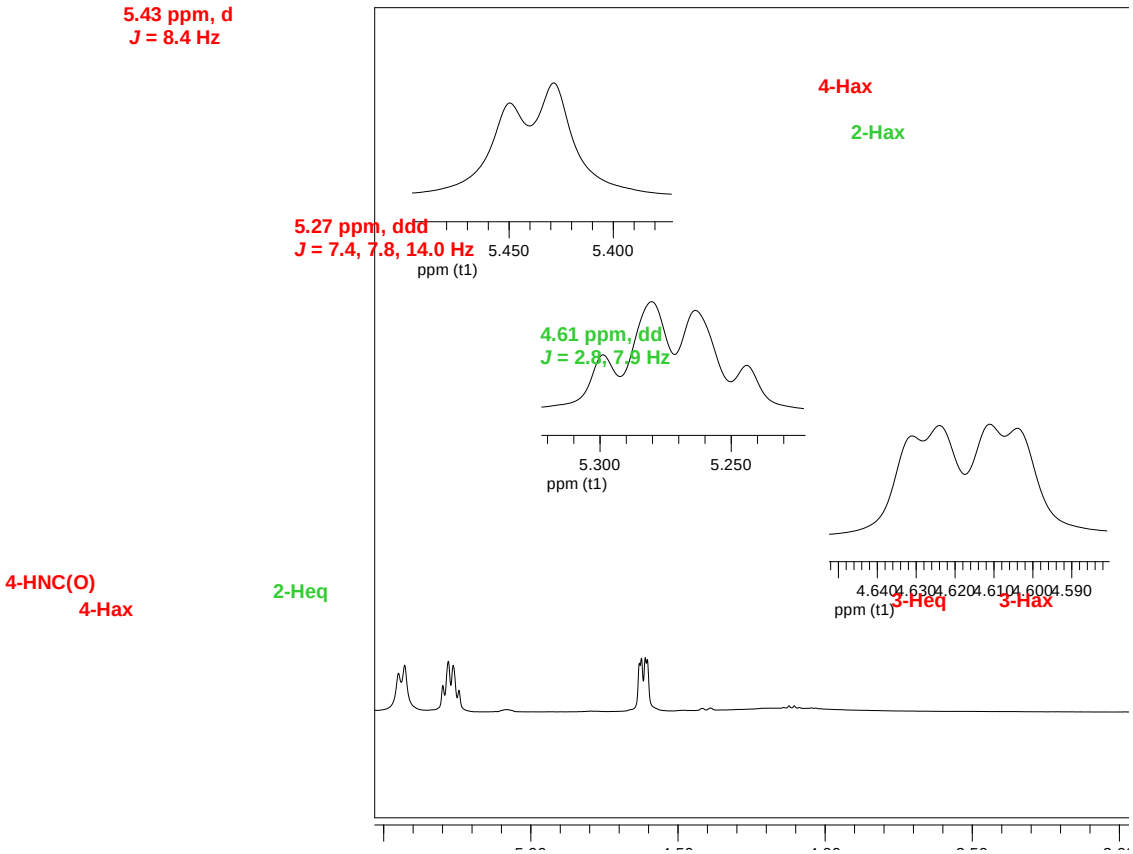


El análisis detallado de las señales de los protones pertenecientes al sistema tetrahidroquinolínico alifático, presentó las características similares para las series de tetrahidroquinolinas estudiadas en el capítulo II.

En primer lugar, se observa la señal perteneciente al protón 4-H en 5.27 ppm que desdobla como una doble dobleta desdoblada (ddd) J = 7.4, 7.8, 14.0 Hz. Estos valores se deben, posiblemente, a las interacciones con el protón C(O)NH y los protones en posición C-3 (3-H_{ax} y 3-H_{eq}). El valor de sus constantes de acoplamiento sugiere interacciones tipo axial-axial (14.0 Hz) y axial-ecuatorial (7.4 Hz), por lo tanto, el protón 4-H se considera pseudo-axial (4-H_{ax}). Por otra parte, en 4.61 ppm se observa la señal correspondiente al protón 2-H, que desdobla como una dobleta de dobletas (dd) con J = 2.8 y 7.9 Hz, los valores límite de las constantes de acoplamiento evidencian

interacciones vecinales tipo axial–axial (7.9 Hz) y axial-ecuatorial (2.8 Hz), lo cual lleva a concluir que el protón 2-H es pseudo-axial (2-H_{ax}) (Figura 3.4).

Figura 3.4. Zona alifática del espectro de ^{1}H RMN de la N-[2-(α-furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.7b**).



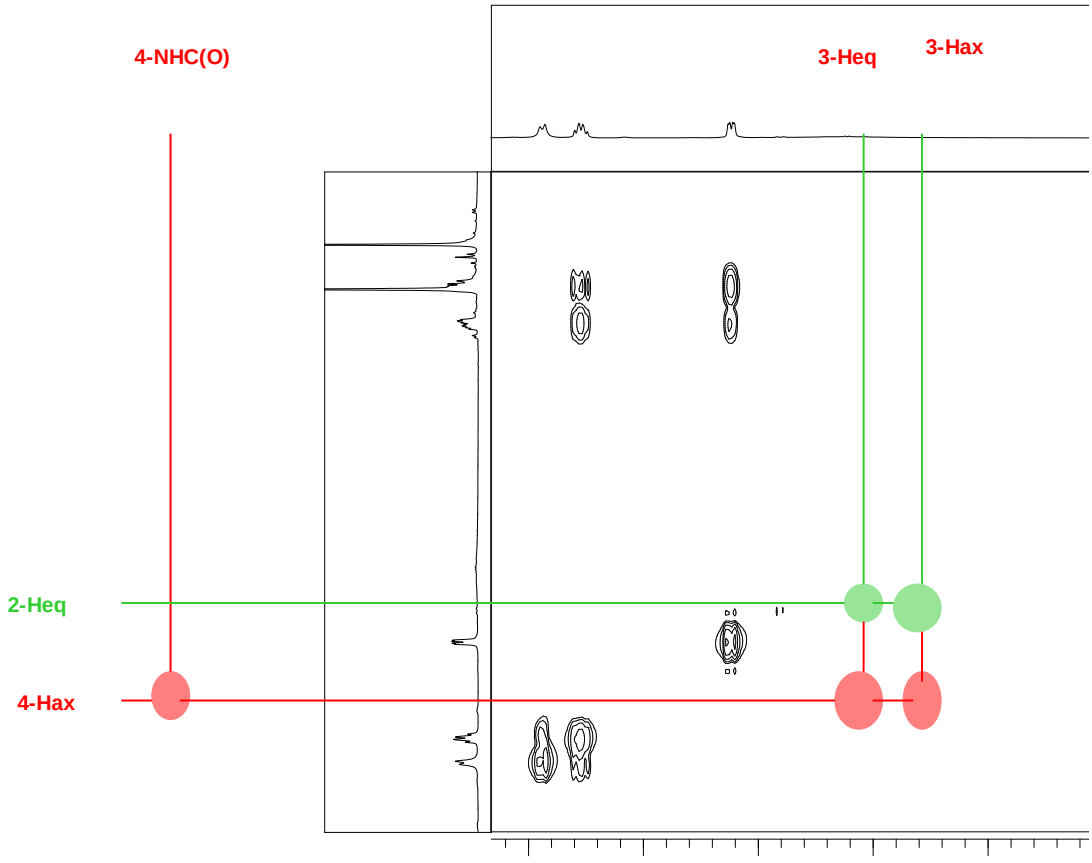
Por último, en 2.45 ppm se observa una señal que desdobla como una doble dobleta desdoblada (ddd) con las constantes de 3.6, 8.7 y 13.0 Hz, que pertenece al protón 3-H_{ec}, mientras el multiplete observado entre 2.19 y 2.15 ppm pertenece al protón 3-H_{ax} (Figura 3.4).

Los resultados observados muestran un comportamiento diferente en los espectros de ^{1}H RMN para la serie de N-[2-(α-furil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas (**3.7a-i**), con respecto a la serie de compuestos (**2.12a-j**). La separación de las señales de los protones 3-H (axiales y ecuatoriales) sugiere un cambio en el entorno magnético, lo que puede ser explicado en términos de la voluminosidad en el grupo ubicado en la posición C-4, pues mientras la serie

de compuestos (**3.7a-i**) posee un grupo acetamídinico (lineal), la serie de moléculas (**2.12a-j**) posee un grupo pirrolidónico (heterocíclico).

Con el fin de corroborar los resultados discutidos se procedió a analizar las interacciones que se presentaban en el experimento bidimensional COSY, en el cual se observa la interacción del protón del grupo amida en C-4 con la señal del protón 4-H_{ax} (5.44/5.27 (4-NH/H_{4ax})), mientras el protón 4-H_{ax} interacciona con las señales de los protones identificado como 3-H_{ax} y 3-H_{ax}, 5.27/2.15-2.19 (H_{4ax}/H_{3ax}) y 5.27/2.45 (H_{4ax}/ H_{3ax}). Por otra parte, el protón asignado como al 2-H_{ax} también posee interacciones con las señales 3-H_{ax} y 3-H_{ec}, 4.61/2.15-2.19 (H_{2ec}/ H_{3eq}) y 2.61/2.45 (H_{2ax}/ H_{3ax}) (Figura 3.5). Este hecho refuerza la teoría del desdoblamiento de los protones unidos a la posición C-3, lo cual confirma la estructura propuesta inicialmente.

Figura 3.5. Ampliación de la zona alifática del experimento COSY para la N-[2-(α-furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.7b**).



El análisis del espectro de ^{1}H RMN de N-[2-(α-furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.7b**), nos lleva a proponer una estructura en la cual los sustituyentes en las posiciones C-2 y C-4 del anillo tetrahidroquinolínico se encuentran en una configuración *cis*.

En la tabla 3.2, se relacionan todos los datos de ^{1}H RMN para la serie de amidas (**3.9a-i**).

Tabla 3.2. Datos ^{1}H RMN para la serie de las N-[2-(α-furil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas sustituidas (**3.7a-i**).

Cod.	3.7a	3.7b	3.7c	3.7d
NH	4.25, s.a	4.10, s.a	4.16, s.a	4.44, s.a
2-Hax	4.65, dd (8.1 y 3.2 Hz)	4.61, dd (7.9 y 2.8 Hz)	4.61, dd (8.2 y 3.2 Hz)	4.66, s.a
3-Hax	2.45, ddd (9.0, 5.6 y 3.4 Hz)	2.45, ddd (13.0, 8.7 y 2.6 Hz)	2.45, ddd (13.0, 5.7 y 3.3 Hz)	2.69, td (14.0 y 2.6 Hz)
3-Hec	2.24-2.17 m	2.19-2.15, m	2.22-2.15 m	2.21-2.18 m
4-Hax	5.28, ddd (13.9, 8.3 y 8.0 Hz)	5.27, ddd (14.0, 7.8 y 7.4 Hz)	5.27, ddd (13.8, 7.9 y 6.2 Hz)	5.12, m
4-NHC(O)	5.51, d (8.3 Hz)	5.43, d (8.4 Hz)	5.52, d (8.7 Hz)	4.3, d (8.2 Hz)
4-C(O)CH_3	1.90, s	1.91, s	1.91, s	1.69, s
5-H	7.11, d (7.6 Hz)	6.92, s	7.36, d (1.0 Hz)	----
6-H	7.07, ddd (7.6, 7.6 y 1.1 Hz)	----	----	6.40, s
7-H	6.70, ddd (7.5, 7.5 y 0.7 Hz)	6.91, d (8.2 Hz)	6.52, d (8.0 Hz)	----
8-H	6.58, d (8.0 Hz)	6.52, d (8.0 Hz)	6.90-6.94 m	6.36, s
3'-H	7.37, d (1.5 Hz)	7.36, s.a	6.90-6.94, m	7.36, s.a
4'-H	6.31, dd (3.1 y 1.8 Hz)	6.31, s.a	6.31, dd (3.2 y 1.9 Hz)	6.28, dd (3.1 y 1.9 Hz)
5'-H	6.17, d (3.15 Hz)	6.16, d (2.6 Hz)	6.16, d (3.2 Hz)	6.10, d (3.1 Hz)

Tabla 3.2. Continuación.

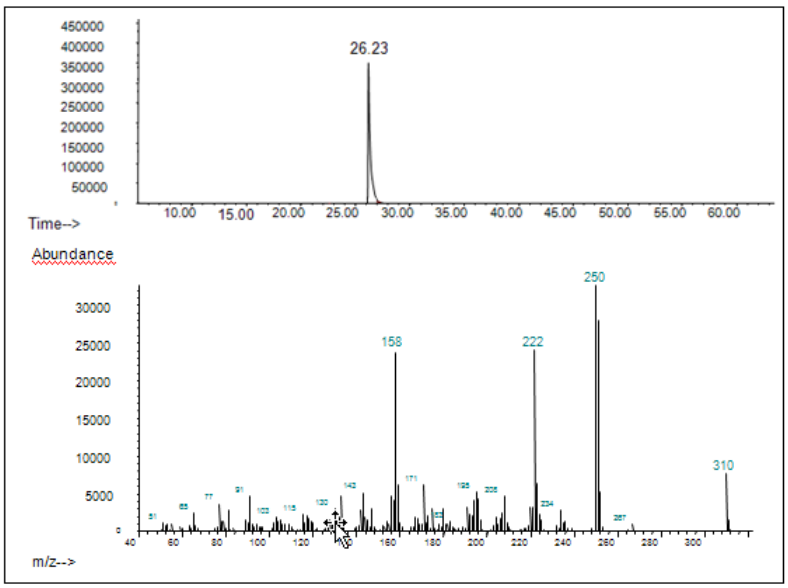
Cod.	3.7e	3.7f	3.7g	3.7h
NH	4.01, s.a	---	4.30, s.a	4.16, s.a
2-Hec	4.60, dd (8.3 y 2.8 Hz)	4.39, dd (6.0 y 6.0 Hz)	4.64, dd (8.4 y 3.0 Hz)	4.60, dd (8.6 y 3.0 Hz)
3-Hax	2.48, ddd (13.0, 5.7 y 3.2 Hz)	2.05- 1.90, m	2.43, ddd (13.0, 5.3 y 3.3 Hz)	2.47, ddd (13.0, 5.7 y 3.2 Hz)
3-Heq	2.20-2.13, m	2.27-2.20, m	2.19-2.12, m	2.19-2.12, m
4-Hax	5.30, ddd (14.1, 7.8 y 7.8 Hz)	5.04, dd (10.0 y 6.1 Hz)	5.27, ddd (14.1, 8.7 y 5.3 Hz)	5.3, ddd (14.3, 8.6 y 8.2 Hz)
4-NHC(O)	5.42, d (8.7 Hz)	----	5.57, d (8.7 Hz)	5.46, d (8.7 Hz)
4-C(O)CH_3	1.92, s	1.95, s	1.93 s	1.95, s
5-H	7.32, s	6.43, s	7.37, s	7.36, s
6-H	----	---	----	----
7-H	6.71-6.79, m	---	7.01, dd (8.5 y 1.9 Hz)	6.82, dd (8.4 y 2.8 Hz)
8-H	6.56, d (9.5 Hz)	6.07, s	6.50, d (8.5 y 6.5 Hz)	6.5, dd (8.7 y 4.7 Hz)
3'-H	6.79-6.71, m	7.22, s.a	7.07, s.a	6.86, dd (9.3 y 2.6 Hz)
4'-H	6.32, s.a	6.19, dd (3.0 y 1.0 Hz)	6.32, s.a	6.31, s.a
5'-H	6.16, d (3.0 Hz)	6.05, s.a	6.16, d (3.1 Hz)	6.17, d (3.1 Hz)

Después de generar esta serie de acetamidas con sustituyentes 2-furiltetrahidroquinolínicos (**3.7a-i**), se prepararon sus análogos N-[2-(furan-2-il)vinil-1,2,3,4-tetrahidroquinol-4-il] acetamidas (**3.8a-c**). Su síntesis se realizó fácilmente utilizando las mismas condiciones de reacción (Esquema 3.2).

Los compuestos (**3.8a-c**) fueron obtenidos como sólidos estables, con rendimientos que oscilaron entre el 63 y 93%.

Los espectros, obtenidos por medio de CG-EM, mostraron la masa del ión molecular que coincidió con la masa esperada para cada una de las moléculas sintetizadas. En la Figura 3.6 se presenta el perfil cromatográfico y espectro de masas de la N-[6-etil-2-[2-(furan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.8c**), la relación masa/carga del ión molecular (m/z = 310) coincidió con el peso correspondiente a la fórmula molecular condesada de la tetrahidroquinolina (**3.8c**).

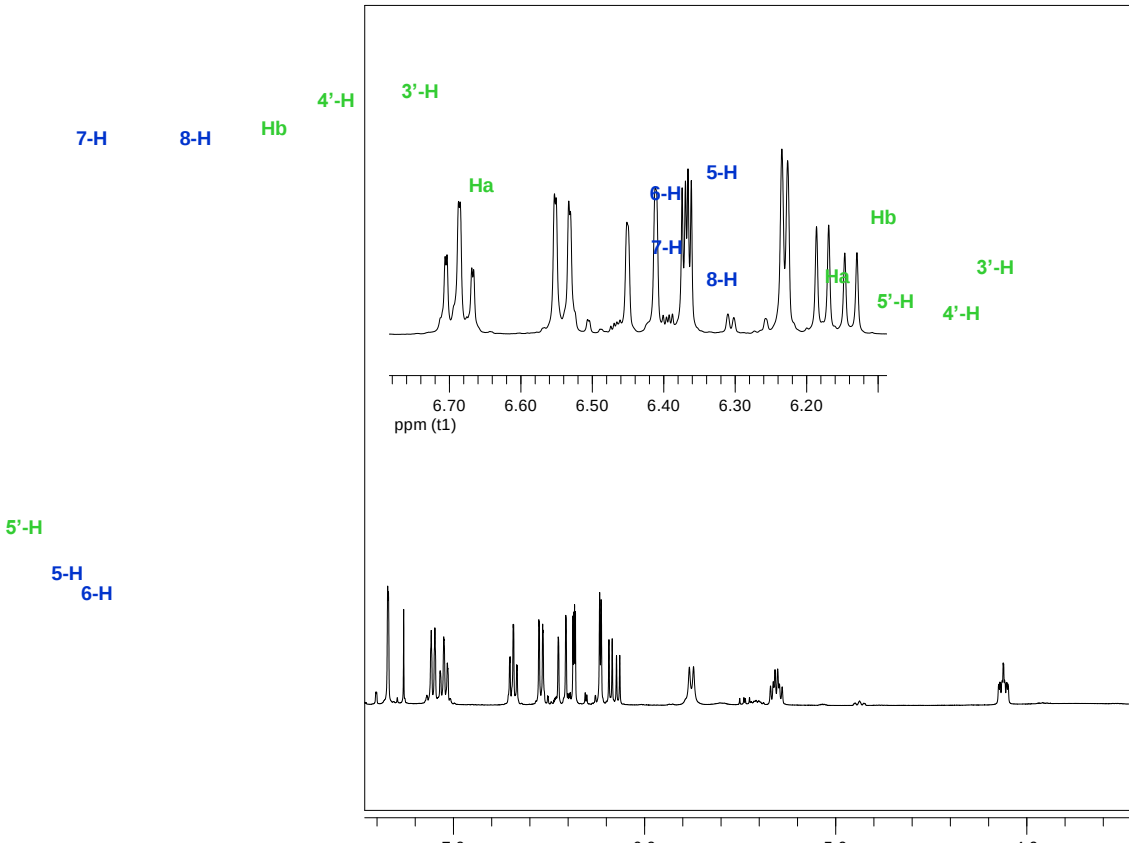
Figura 3.6. Cromatograma de gases y espectro de masas de la N-[6-etil-2-(furan-2-il)vinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.8c**).



Los datos de los espectros de ^{1}H RMN confirman la estructura molecular de los productos aislados. Al analizar los datos de los espectros de ^{1}H RMN para esta serie (**3.8a-c**) se notó el mismo comportamiento encontrado para la serie (**3.7**),

se repite, es decir que los resultados indican la existencia de diasteroisómeros *cis* (Figura 3.7).

Figura 3.7. Espectro de ^{1}H RMN de la N-[2-(2-furan-2-il-vinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (**3.8a**) con ampliación de la zona aromática.



Los sistemas 2-(arilvinil)quinolínicos son muy interesantes desde un punto de vista biológico debido a que muchos alcaloides aislados de fuentes naturales con potentes y promisorias actividades poseen dicho fragmento; el uso de la metodología iDA y sus variaciones permiten generar nuevas bibliotecas moleculares de este tipo de compuestos.

3.2 Síntesis orientada a análogos de los alcaloides chimaninas, activos contra parásitos del género Leishmania

Al comenzar este capítulo ya se mencionaron los alcaloides chimaninas y su importancia para el desarrollo de nuevos fármacos antiprotozooarios.

Analizando sus estructura y efecto antileishmánico se puede observar que la chimanina B posee una potente actividad contra parásitos del género Leishmania. Este alcaloide tiene la estructura simple de la 2-(propenil-2)quinolina. En este segundo apartado del capítulo se discute la síntesis de nuevos análogos del alcaloide chimanina B.

Siguiendo la lógica sintética de este trabajo primero se intentó construir diversas quinolinas 2-(arilvinil) sustituidas (**3.11**) usando la metodología desarrollada en el capítulo anterior: cicloadición (NVP (o NVA), anilinas y arilvinilcarboxaldehído), seguida de la oxidación de los cicloaductos (Ruta a, Esquema 3.3). Sin embargo, después de no obtener resultados positivos, esta ruta fue descartada.

Para cumplir con nuestro objetivo, nos dirijimos, otra vez, a los estudios de Povarov y otros químicos[111, 112, 113] sobre la reacción entre anilinas y EVE, cuyo producto final eran las 2-metil-2-etoxitetrahidroquinolinas (tipo **3.9**).

Estas moléculas accesibles pueden ser convertidas en las respectivas 2-metilquinolinas (**3.10**), cuya condensación de Perkin modificada permite acceder a los productos deseados (**3.11**) (Ruta b, Esquema 3.3).

Esquema 3.3. Síntesis de análogos del alcaloide chimanina B.

Teniendo en mente que la preparación efectiva de las 2-metilquinolinas sustituidas es de vital importancia en nuestro esquema (Ruta b, Esquema 3.3),

se realizaron estudios sintéticos con el fin de mejorar los procesos involucrados en esta síntesis de dos estapas (Esquema 3.4) ya que los protocolos reportados hasta la fecha no han sido satisfactorios.[114]

Esquema 3.4. Reacción tándem aza-Michael/iDA en la síntesis de 2-metilquinaldinas.

Para efectuar la primera etapa, que se basa en la reacción tándem aza Michael/iDA se seleccionaron diversos ácidos de Brønsted: (CH_3COOH, CF_3COOH, PhCOOH, $Ph(COOH)_2$). Las reacciones de anilina y EVE en presencia de estos catalizadores se realizaron en metanol acuoso a reflujo. Los resultados se presentan en la Tabla 3.3, donde se puede observar una relación entre los rendimientos obtenidos y el valor de pKa para los ácidos ensayados, los mejores resultados fueron obtenidos con el ácido trifluoroacético (pKa 3.16 experimento 2) y el ácido ftálico (pKa 2.95, experimento 4) con rendimientos del 65 y 89 %, respectivamente. Aunque el ácido trifluoroacético promueve la reacción más rápido, se decidió trabajar con el ácido ftálico, debido al que causa un mejor rendimiento de la reacción.

Tabla 3.3. Estudio de catalizadores tipo ácidos de Brønsted, en la síntesis de 4-etoxi-2-metil-tetrahidroquinolinas.

Experimento	Cat.	pKa	T(h)	Rto (%)
1	CH_3COOH	4.79	12	56
2	CF_3COOH	3.16	1	65
3		4.20	11	59
4		2.95	4	89

La reacción de cicloadición tandem aza-Michael/iDA entre diversas arilaminas y eter vinílico se realizó usando ácido ftálico y como disolvente metanol acuoso llevando a la formación de las 4-etoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (**3.9a-d**) (Esquema 3.5), cuya aromatización catálitica (10% Pd/C), permitió obtener una serie de 2-metilquinolinas (**3.10a-d**).

Esquema 3.5. Preparación de las 2-metil quinolinas (**3.10a-d**). Síntesis de 2-etapas.

Una vez preparadas las moléculas (**3.10**), las 2-(arilvinil)quinolinas (**3.11**) fueron sintetizadas vía condensación de Perkin, usando diferentes aldehídos aromáticos y anhídrido acético como disolvente (Esquema 3.6).

Esquema 3.6. Sintesis de las 2-(arilvinil)quinolinas vía condensación de Perkin.

La reacción se llevó a cabo a reflujo por tiempos prolongados, y la masa de reacción fue tratada comunmente eliminando el solvente y sometida a separación usando cromatografía en columna; los rendimientos de los compuestos sintetizados se encuentran entre 30 y 62 %.

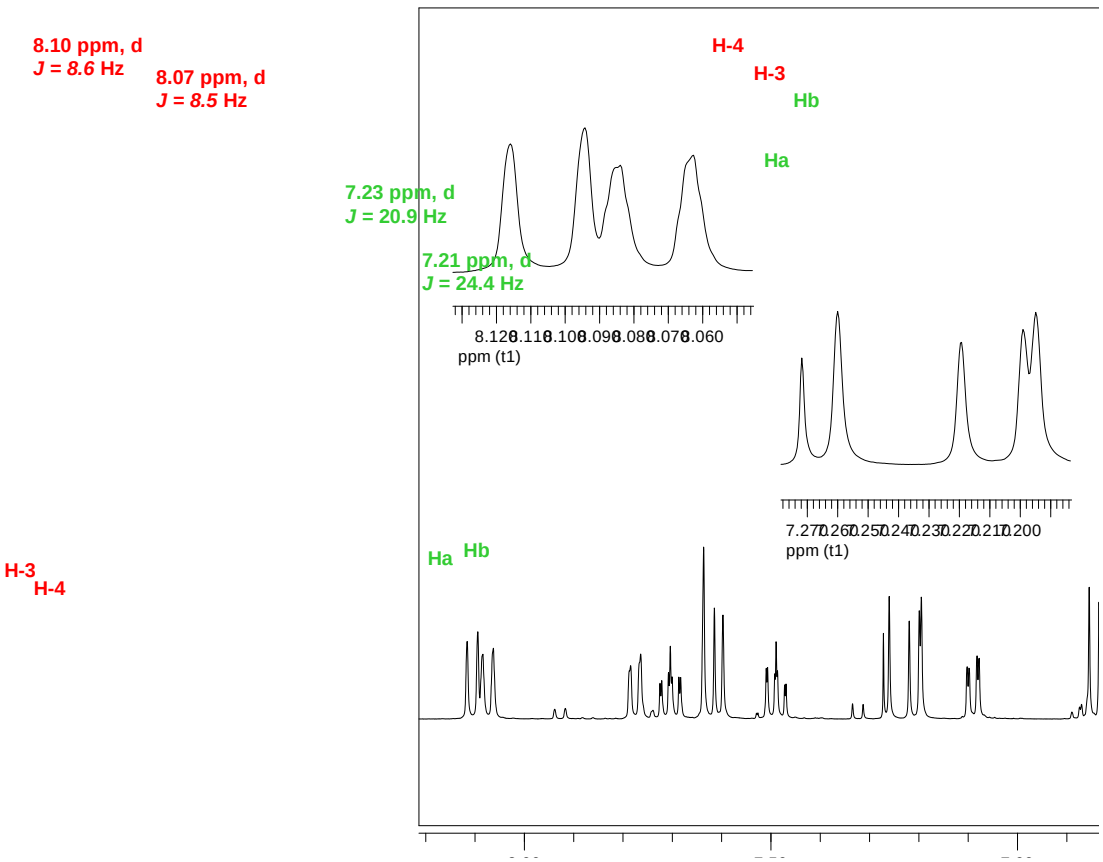
En la tabla 3.6 se presentan los datos físicos y rendimientos de las 2-(arilvinil) quinolinas sintetizadas (**3.15a-h**).

Tabla 3.4. Datos fisicoquímicos de las 2-(arilvinil)quinolinas (**3.11a-h**).

Num.	Comp.	R_1	Ar	Fórmula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**3.11a**	H	$(OCH_2O)Ph$	$C_{18}H_{13}NO_2$	275.30	160-161	62
2	**3.11b**	F	α-Py	$C_{16}H_{11}FN_2$	250.27	aceite	37
3	**3.11c**	H	β-Py	$C_{16}H_{12}N_2$	232.28	173-175	35
4	**3.11d**	Cl	β-Py	$C_{16}H_{11}ClN_2$	266.72	177-179	39
5	**3.11e**	F	β-Py	$C_{16}H_{11}FN_2$	250.27	168-171	32
6	**3.11f**	H	γ-Py	$C_{16}H_{12}N_2$	232.28	169-172	43
7	**3.11g**	Cl	γ-Py	$C_{16}H_{11}ClN_2$	266.72	175-177	40
8	**3.11h**	F	γ-Py	$C_{16}H_{11}FN_2$	250.27	180-181	30

Los datos espectroscópicos corroboran las estructuras propuestas (Tabla 3.5). El espectro de ^{1}H RMN de la quinolina (**3.15a**) muestra las señales esperadas para este tipo de moléculas. Las señales características para este tipo de sistemas son los conocidos dobletes de los protones 3-H y 4-H, que en este caso en particular se encuentran en 8.10 y 8.07 ppm, J = 8.7 y 8.5 Hz, respectivamente. Por otra parte, las señales correspondientes a los protones H_a y H_b pertenecientes al doble enlace del grupo 2-vinilo en C-2 demuestran la transformación esperada; éstas se encuentran ubicadas en 7.23 y 7.21 ppm, respectivamente, las constantes de acoplamiento de dichas señales son 24.4 y 20.9 Hz, que denotan una interacción tipo trans entre los protones Ha y Hb, lo cual confirma la formación del E-isómero (Figura 3.8).

Figura 3.8. Espectro ^{1}H RMN de la (E)-2-[(3',4'-metilendioxifenil)vinil]quinolina (**3.15a**).



Por otra parte, en 7.48 y 7.70 ppm se presentan las señales correspondientes a los protones 6-H y 7-H desdoblando como ddd (doble dobleta desdoblada), mientras el protón 5-H se encuentra en 7.60 ppm (d, *J* = 7.0 Hz) y el protón 8-H desdoblando como dobleta de dobletas (dd) con constantes 1.0 y 8.1 Hz en 7.77 ppm.

Tabla 3.5. Datos de los espectros de ^{1}H RMN para la serie de las (E)-2-[2-arilvinil]quinolinas (**3.15a-i**).

	3.15a	**3.15b**	**3.15c**	**3.15d**
				
3-H	8.10, d (8.6 Hz)	8.14, d (8.9 Hz)	8.02, d (7.9 Hz)	8.07, d (8.2 Hz)
4-H	8.07, d (8.5 Hz)	8.10, d (8.9 Hz)	7.97, d (8.6 Hz)	8.04, d (8.9 Hz)
5-H	7.60, d (7.0 Hz)	7.33, d (7.9 Hz)	7.72, s.a	7.84, dd (8.2 y 2.8 Hz)
6-H	7.48, ddd (8.0, 8.0 y 1.0 Hz)	7.50, ddd (7.9, 7.9 y 1.0 Hz)	----	----
7-H	7.70, ddd (8.4, 8.4 y 1.4 Hz)	7.76-7.66, m	7.63-7.59, m	7.48, dd
8-H	7.77, dd (8.1 y 1.0 Hz)	7.77, dd (8.0 y 1.4 Hz)	7.72, d (8.2 Hz)	7.69-7.61, m
Ha	7.23, d (20.9 Hz)	7.38, d (23.3 Hz)	7.35, d (22.2 Hz)	7.39, d (15.5 Hz)
Hb	7.21, d (24.4 Hz)	7.30, d (23.3 Hz)	7.29, d (22.3 Hz)	7.35, d (20.2 Hz)
2'-H	7.63, s.a	7.66-7.59, m	7.32-7.26, m	7.29, dd (7.5 y 2.9 Hz)
3'-H	----	8.0, td (5.4 y 3.5 Hz)	7.90, td (7.9 y 1.8 Hz)	7.93, dt (7.8 y 2.1 Hz)
4'-H	----	8.53, dd (4.6 y 2.0 Hz)	8.5, dd (5.2 y 1.8 Hz)	8.53, dd (4.7 y 1.4 Hz)
5'-H	7.60, d (8.0 Hz)	----	----	----
6'-H	7.08, dd (8.0 y 1.8 Hz)	8.82, d (2.2 Hz)	8.80, d (2.2 Hz)	8.80, d (2.2 Hz)

Tabla 3.5. Continuación.

	3.15e	**3.15f**	**3.15g**	**3.15h**
				
3-H	8.07, d (8.2 Hz)	7.67, d (8.0 Hz)	8.09, d (8.6 Hz)	8.21, d (8.9 Hz)
4-H	8.04, d (8.9 Hz)	7.52, d (8.2 Hz)	8.10, d (9.3 Hz)	8.10, d (8.6 Hz)
5-H	7.48, dd (8.2 y 2.8 Hz)	7.61, d (7.4 Hz)	7.79, d (2.5 Hz)	8.0, dd (8.4 y 5.4 Hz)
6-H	----	7.42-7.37, m	----	----
7-H	7.48, ddd (8.1, 8.1 y 1.7 Hz)	7.42-7.37, m	7.68, dd (8.3 y 1.1 Hz)	7.38, ddd (8.0, 8.0 y 1.4 Hz)
8-H	7.69-7.61, m	7.65, d (7.2 Hz)	7.90, dd (7.9 y 1.6 Hz)	8.06, dd (10.5 y 5.4 Hz)
Ha	7.39, d (15.6 Hz)	7.44, d (17.9 Hz)	7.56, d (21.5 Hz)	7.08, d (22.6 Hz)
Hb	7.35, d (20.2 Hz)	7.41, d (17.2 Hz)	7.53, d (17 Hz)	6.92, d (17.6 Hz)
2'-H	7.29, dd (2.9 y 7.5 Hz)	8.02, d (8.2 Hz)	8.65, dd (6.1 y 4.3 Hz)	8.47, d (5.4 Hz)
3'-H	7.93, dt (7.8 y 2.1 Hz)	8.52, d (6.1 Hz)	8.78, dd (6.0 y 4.2 Hz)	8.61, d (5.0 Hz)
4'-H	8.53, dd (4.7 y 1.4 Hz)	----	----	----
5'-H	----	8.52, d (6.1 Hz)	8.78, dd (6.0 y 4.2 Hz)	8.61, d (5.0 Hz)
6'-H	8.80, d (2.2 Hz)	8.02, d (8.2 Hz)	8.65, dd (6.1 y 4.3 Hz)	8.47, d (5.4 Hz)

Los métodos de síntesis de nuevas 2-(arilvinil)quinolinas se basan en reacciones de condensación y acoplamiento sobre el sustituyente C-2 de la quinaldina; reacciones tipo Grignard[115] o reacciones de adición[116] han sido usadas en la diversificación de las diversas 2-estirilquinolinas.

Figura 3.9. Capacidad de diversificación de metodologías de construcción de las 2-(arilvinil)quinolinas.

El uso de la novedosa estrategía de síntesis tandem aza Michael/iDA, oxidación (aromatización); condensación de Perkin, permite una mayor capacidad de diversificación estructural en el sistema 2-(arilvinil)quinolínico que es evidente en la posibilidad de generar sustituciones tanto sobre las posiciones C-5 a C-8 del gupo quinolínico, como sobre la posición C-2' del grupo vinílico (Figura 3.9).

3.3 Conclusiones

1. La realización de la reacción iDA de tres componentes catalizada por $BiCl_3$ entre aldehídos furánicos, anilinas y NVA permitió generar facilmente nuevas N-(2-furil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas y sus análogos separados por el grupo vinilo, creando una colección pequeña de moléculas diversificadas.

2. La configuración presentada por ambas series de N-acetamidas (**3.7a-i**) y (**3.8a-c**), corresponde al diastereoisómero *cis*- con los sustituyentes C-2 y C-4 del anillo terahidroquinolínico.

3. Por primera vez, se empleó el ácido ftálico en la reacción tándem aza-Michael/iDA y metanol acuoso como medio de reacción, resultando ser un catalizador novedoso, simple y efectivo para este tipo de reacciones, lo que permitió sintetizar nuevas N-(4-etoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas sustuidas (**3.9a-d**).

4. La metodología secuencial tandem aza Michael/iDA, oxidación, condensación de Perkin, realizada en esta investigación enriqueció el arsenal de las 2-metilquinolinas funcionalizadas, cuya condensación de Perkin generó una serie de E-(2-(aril)vinil)quinolinas; presentándose así una mayor capacidad de diversificación del anillo quinolínico.

Capítulo IV

Diseño de nuevos sistemas quinolínicos alquisustituidos vía reacción iDA multicomponente

Justificación

El estudio de las moléculas quinolínicas aisladas de fuentes naturales es un tema de alto impacto, debido a sus interesantes arquitecturas moleculares y sus importantes actividades biológicas. La virantmicina es un alcaloide 2-alquenil tetrahidroquinolínico aislado de *Streptomices nitrosporeous,*[117] que ha presentado una actividad antifúngica potente así como actividad inhibitoria contra virus ADN y ARN (Figura 4.1). La importancia biológica, así como su interesante estructura ha llevado al desarrollo de diversas estrategias sintéticas para acceder a esta molécula.

Figura 4.1. Alcaloides tetrahidroquinolínicos 2-alquil sustituidos.

El ácido martinellínico y la martinellina son también alcaloides tetrahidroquinolínicos aislados *Martinella iquitosensis* spp., son potentes agentes farmacológicos y sirven como modelos para la química biomédica.

La reacción iDA fue una herramienta útil en su síntesis total.[118, 119] Gracias a esta reacción el esqueleto de la hexahidropirrolo[3,2-*c*]quinolina[120], base estructural de estos alcaloides fue accesible (Esquema 4.1).

Esquema 4.1. Síntesis del esqueleto de la hexahidropirrolo[3,2-*c*]quinolina de la Martinellina.

La reacción anterior se presenta como una reacción tándem aza-Michael e iDA, que ha favorecido al desarrollo de la química orgánica sintética, sobre todo la química heterocíclica.

Los dihidropiranos (furanos) también pueden actuar en este tipo de reacción tándem dando lugar a la formación de diversas tetrahidroquinolinas 2-alquil sustituidas[121, 122, 123] (Esquema 4.2).

Esquema 4.2. Síntesis de piranoquinolinas y furoquinolinas catalizadas por ácidos de Lewis.

De forma general, esta estrategia consiste en el uso de sistemas β-insaturados para ser usados en estrategias tandem/iDA y así formar nuevos y diversos sistemas tetrahidroquinolínicos y quinolínicos. Sin embargo, estos compuestos son tetrahidroquinolinas fusionadas con otros anillos por la cara "*c*" del esqueleto tetrahidroquinolínico. Para obtener las (tetrahidro)quinolinas C-2 alquiladas son pocos los métodos eficientes basados en la metodología iDA, debido a que los aldehídos alifáticos tienden a enolizarse dificultando el proceso de cicloadición.

Interesados en preparar una nueva librería de 2-alquil-(tetrahidro)quinolinas, hemos diseñado su ruta eficiente basada en la metodología iDA de tres componentes, así como la metodología tándem (Esquema 4.3).

Esquema 4.3. Aplicación de las metodologías iDA en la síntesis de sistemas (tetrahidro)quinolínicos 2-alquil sustituidos.

4.1 Acceso rápido a las N-(2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas sustituidas vía reacción de Povarov

La síntesis de N-(2-*n*-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.1a-f**) se realizó aplicando una reacción iDA multicomponente, usando como catalizador el tricloruro de bismuto (III), disolvente acetonitrilo bajo atmosfera de nitrógeno y como agentes reactantes diversas arilaminas sustituidas, valeraldehído y N-vinilacetamida (NVA) (Esquema 4.4).

Esquema 4.4. Síntesis de N-(2-*n*-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas via reacción iDA multicomponente.

Las diferentes N-(tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.1a-f**) fueron obtenidas rápidamente (4-6 h), con buenos rendimientos (50-68%) (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Datos físicoquímicos para las N-(2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.1a-f**) sintetizadas.

Num.	Comp.	R_1	Fórmula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**4.1a**	H	$C_{15}H_{22}N_2O$	246.35	226-227	68
2	**4.1b**	CH_3	$C_{16}H_{24}N_2O$	260.37	204-205	64
3	**4.1c**	CH_3O	$C_{16}H_{24}N_2O_2$	276.37	189-190	60
4	**4.1d**	OH	$C_{15}H_{22}N_2O_2$	262.35	226-227	58
5	**4.1e**	Cl	$C_{15}H_{21}ClN_2O$	280.79	226-227	50
6	**4.1f**	F	$C_{15}H_{21}FN_2O$	264.34	231-233	62

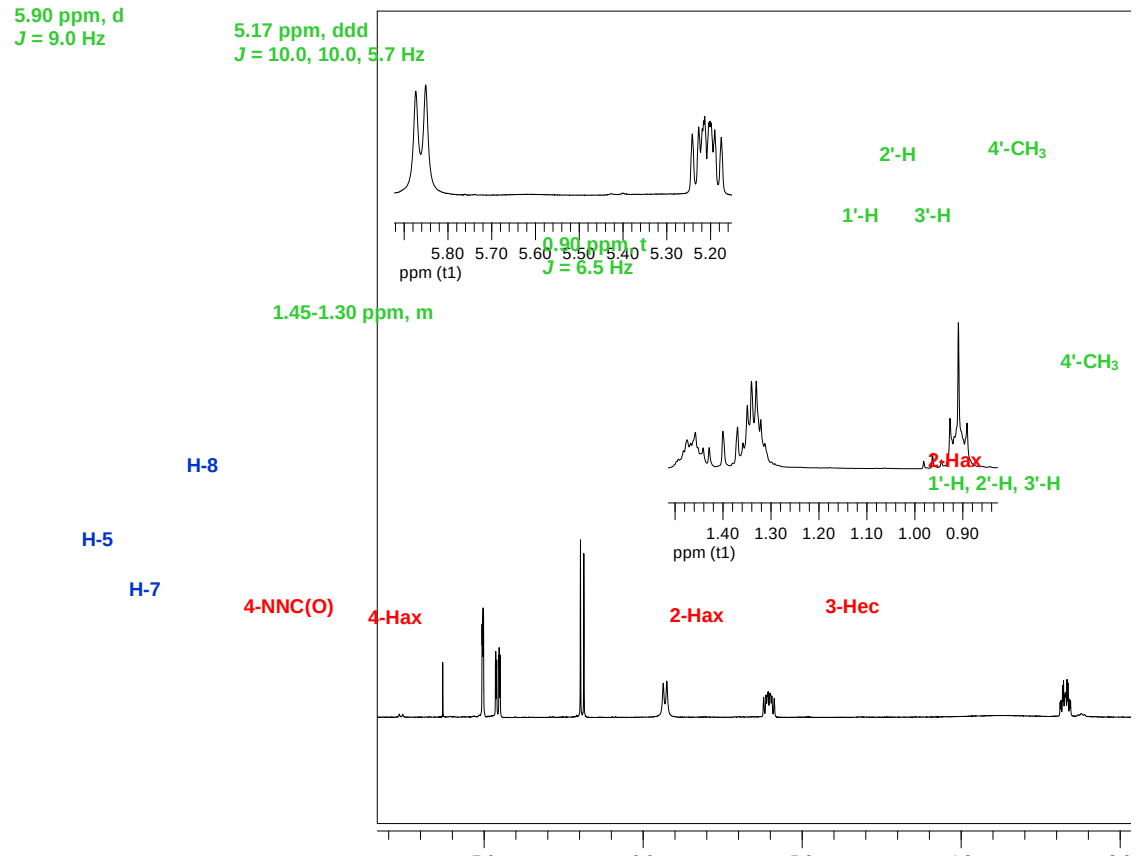
Todas las N-acetimidas son productos sólidos estables. La estructura se confirmó por métodos fisicoquímicos. Por ejemplo, el análisis de los datos de ^{1}H RMN del compuesto (**4.1e**) mostró la presencia de todos los fragmentos (*n*-butilo, N-acetamidil) y el esqueleto tetrahidroquinolínico cuyos protones están ubicados en zonas típicas: el protón 5-H en 7.00 ppm (d, *J* = 2.5 Hz), el protón 7-H en 6.91 ppm (dd, *J* = 8.3 y 2.1 Hz) y el protón 8-H en 6.38 ppm (d, *J* = 8.3 Hz).

Las otras señales típicas de los protones 3-H_{ec} y 3-H_{ax} se observan en 1.45-1.30 y 2.22 ppm como multiplete, la señal en 5.17 ppm pertenece al protón 4-H como ddd (*J* = 10.0, 10.0 y 5.7 Hz). La señal del protón 2-H se presenta como un multiplete en 5.32-5.28 ppm.

Los protones del sustituyente butílico se expresan como un multiplete (6H) (1.45-1.30 ppm) y una tripleta en 0.90 ppm (3H, CH_3, *J* = 6.5 Hz).

Los protones del grupo acetamidil se ven como dobletas con *J* = 9.0 Hz en 5.90 ppm (-NH(CO)CH_3) y singlete en 2.04 ppm (CH_3C(O)NH-) (Figura 4.2).

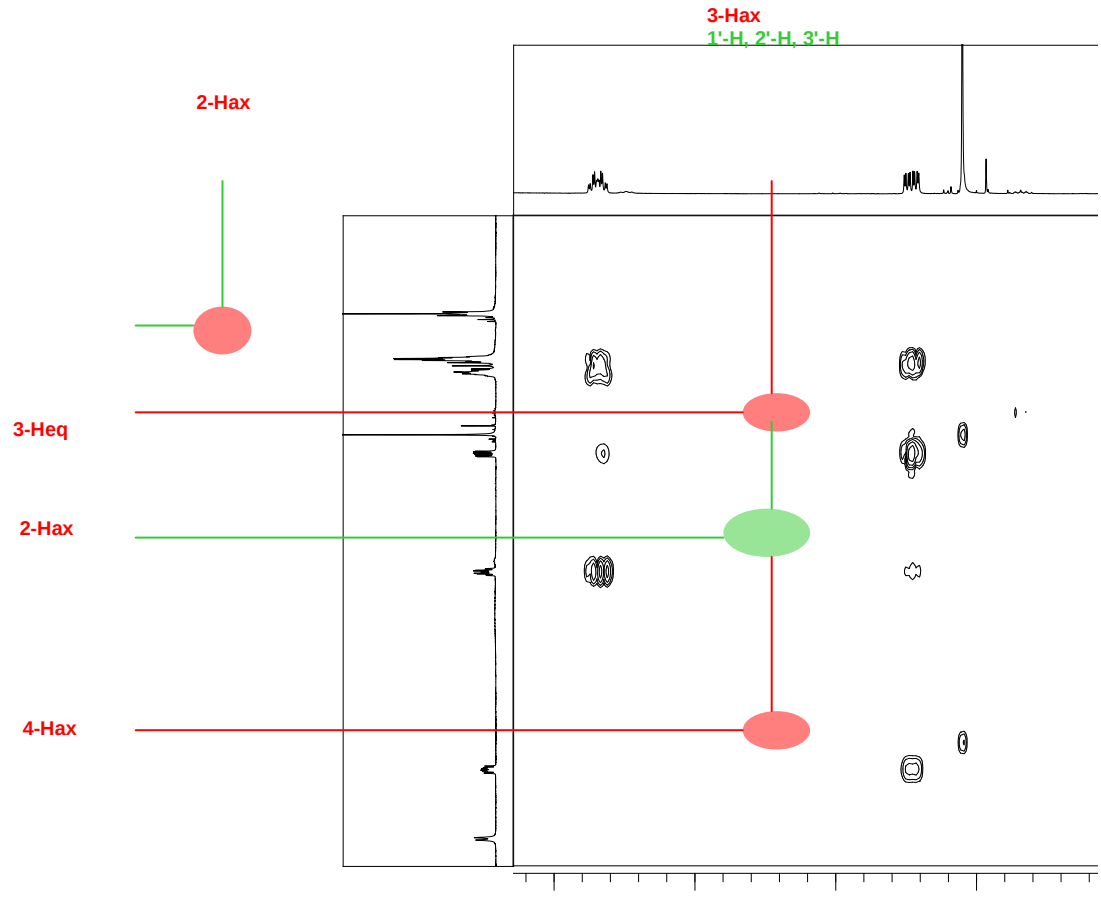
Figura 4.2. Datos del espectro ^{1}H RMN de la N-(6-cloro-2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.1e**).



A traves del experimento COSY se pudo observar las interacciones entre el protón 2-H_{ax} (3.32-3.28 ppm) y el multiplete en 1.45-1.30 ppm, además de éste con la señal correspondiente a 4'-CH_3, lo que confirma la existencia y ubicación del grupo *n*-butilo.

Por otra parte, se observó la interacción de este multiplete con los protones del sistema tetrahidroquinolínico, 3-H_{ec} (1.45-1.30/2.22 ppm) además de 4-H (1.45-1.30/5.17 ppm) y 2-H (1.45-1.30/3.32-3.28 ppm), confirmando la ubicación de la señal del protón 3-H_{ax} (Figura 4.3).

Figura 4.3. Ampliación de la zona alifática del espectro COSY de la N-(tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.1e**).



En la Tabla 4.2 se presenta la relación de las señales de ^{1}H RMN para la serie de N-(2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.3a-f**).

El análisis del espectro de ^{13}C RMN y DEPT indica que la molécula de estudio posee tres carbonos cuaternarios (170.3, 143.6, 123.4, 122.0 ppm), 4 carbonos metilénicos (CH_2, 36.0, 35.6, 27.7, 27.5 ppm) y 7 señales que representan CH y CH_3 (128.0, 126.0, 115.6, 51.1, 46.0, 23.5, 14.0 ppm). Estos hechos confirman tanto la existencia de la molécula tetrahidroquinolínica, así como las características del grupo 2-(*n*-butilico) de interés.

Tabla 4.2. Datos de ^{1}H RMN para la serie de las N-(2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.1a-f**).

Cod.	4.3a	4.3b	4.3c	4.3d	4.3e	4.3f
NH	3.8, s.a	3.5, s.a	3.5, s.a	3.6, s.a	3.80, s.a	3.7, s.a
2-Hax	3.43-3.21, m	3.30-3.20, m	3.30-3.20, m	3.30-3.20, m	3.32-3.28, m	1.48-1.33 m
3-Hax	1.39-1.17, m	1.39-1.17, m	1.39-1.17, m	1.39-1.20, m	2.22, ddd (12.2, 5.7 y 2.1 Hz)	1.48-1.33, m
3-Hec	2.28, ddd (17.5, 5.0 y 5.0 Hz)	2.22, ddd (12.1, 6.1 y 2.2 Hz)	2.22, ddd (12.1, 6.1 y 2.2 Hz)	2.25, ddd (12.0, 6.2 y 2.2 Hz)	1.45-1.30, m	2.25, ddd (13.2, 6.1y 2.2 Hz)
4-Hax	5.34-5.21, m	5.32-5.18, m	5.32-5.18, m	5.33-5.22, m	5.17, ddd (10.0, 10.0 y 5.7 Hz)	5.29-5.21, m
4-NHC(O)	5.76, d (9.3 Hz)	5.94, d (9.0 Hz)	5.94, d (9.0 Hz)	5.90, d (9.0 Hz)	5.90, d (9.0 Hz)	5.71, d (9.3 Hz)
4-C(O)CH_3	2.05, s	2.03, s	2.03, s	2.03, s	2.04, s	2.23, s
5-H	6.99, dd (8.6 y 3.6 Hz)	6.66, d (2.8 Hz)	6.66, d (2.8 Hz)	6.60, d (2.8 Hz)	7.0, d (2.5 Hz)	6.72, dd (8.6 y 2.9 Hz)
6-H	7.10, dt (8.9 y 1.4 Hz)	-----	----	----	----	----
7-H	6.66, dt (8.9 y 1.4 Hz)	6.91, dd (8.3 y 2.1 Hz)	6.57, dd (8.6 y 2.9 Hz)	6.50, dd (8.6 y 3.0 Hz)	6.91, dd (8.3 y 2.1 Hz)	6.81, dt (9.7 y 2.5 Hz)
8-H	6.48, dt (7.9 y 1.4 Hz)	6.38, d 8.3 Hz	6.42, d (8.6 Hz)	6.42, d (8.6 Hz)	6.38, d (8.3 Hz)	6.46, dd (8.6 y 4.7 Hz)
1''-H	1.48-1.33, m	1.45-1.30, m	1.50-1.35, m	1.50-1.35, m	1.45-1.30, m	1.48-1.33, m
2''-H	1.48-1.33, m	1.45-1.30, m	1.39-1.17, m	1.39-1.17, m	1.45-1.30, m	1.48-1.33, m
3''-H	1.48-1.33, m	1.45-1.30, m	1.39-1.17, m	1.39-1.17, m	1.45-1.30, m	1.48-1.33, m
4''-CH_3	0.90, t, (6.90 Hz)	0.90, t, (6.5 Hz)	0.90, t, (6.8 Hz)	0.90, t, (6.8 Hz)	0.90, t, (6.5 Hz)	0.90, t, (6.90 Hz)

El análisis espectroscópico realizado confirmó las características esperadas para la serie de las N-(2-*n*-butil-tetrahidroquinolina-4-il) acetamidas (**4.1a-f**), en la Figura 4.4, se presenta la descripción detallada de las características estructurales descritas para la N-(6-cloro-2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.1e**).

Figura 4.4. Descripción estructural para la N-(6-cloro-2-*n*-butil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.1e**).

El uso de aldehídos alifáticos en la reacción iDA multicomponente, demuestra la versatilidad de la metodología usada en la diversificación molecular del anillo tetrahidroquinolínico.

4.2 Aplicación de la metodología iDA en la síntesis de 2-(*n*-butil)-3-(*n*-propil) quinolinas sustituidas

Las quinolinas sustituidas han sido un área de estudio de muchas investigaciones en química orgánica, razón por la cual se han creado, desarrollado y modificado un gran número de métodos sintéticos generales. Sin embargo, muchas de las metodologías desarrolladas sufren diversas dificultades: condiciones fuertes de reacción,[124] metodologías en multipasos,[125] además del uso de diversos reactantes como bases, agentes oxidantes para la aromatización[126] y otro tipo de condiciones.[127] De esta forma, el desarrollo de métodos más simples y prácticos que permitan la síntesis y diversificación del sistema quinolínico (aromático) es un punto de alta relevancia investigativa.[128]

Recientemente, una variedad de quinolinas 2-aril-3-*n*-pentil sustituidas (**4.2**) han sido sintetizadas con buenos rendimientos a partir de benzilden anilinas y compuestos carbonílicos enolizables (heptanal) bajo condiciones aeróbicas, usando DMSO como solvente y cantidades catalíticas de HCl[129] (Esquema 4.3).

Esquema 4.3. Síntesis de las 2-arilquinolinas usando bencilidenanilinas y heptanal.

Teniendo en cuenta este ejemplo interesante, se propuso analizar el comportamiento de la metodología iDA catalizada por ácidos de Lewis ($BiCl_3$), en la síntesis de quinolinas 2,3-alquil disustituidas usando diferentes anilinas y el valeraldehído.

La síntesis de nuevas 2-*n*-butil-3-*n*-propilquinolinas (**4.3a-e**) se realizó a través de la reacción entre anilinas sustituidas y valeraldehído, usando como catalizador tricloruro de bismuto (III) y disolvente acetonitrilo (Esquema 4.4).

Esquema 4.4. Síntesis de las 2-*n*-butil-3-*n*-propilquinolinas sustituidas vía reacción iDA catalizada por $BiCl_3$.

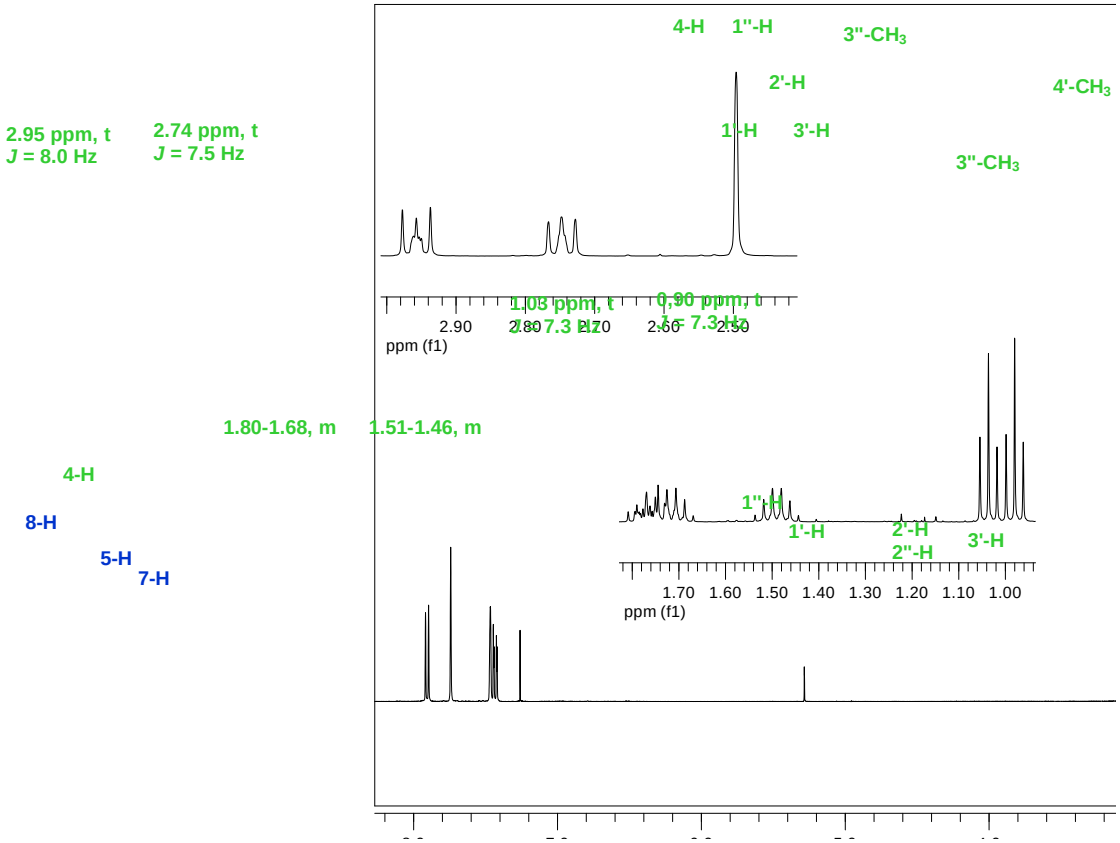
El protocolo desarrollado en este proceso “one-pot” resultó ser simple y muy eficiente permitiendo generar nuevas quinolinas que se presentan como sólidos estables (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Datos físicos para las 2-*n*-butil-3-*n*-propilquinolinas sintetizadas (**4.3a-e**).

Num.	Comp.	R_1	Formula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**4.3a**	H	$C_{16}H_{21}N$	246.35	136-137	82
2	**4.3b**	CH_3	$C_{17}H_{23}N$	260.37	137-139	87
3	**4.3c**	CH_3O	$C_{17}H_{23}NO$	276.37	174-175	88
4	**4.3d**	Cl	$C_{16}H_{20}ClN$	262.35	185-186	73
5	**4.3e**	F	$C_{16}H_{20}FN$	280.79	136-137	70

El análisis de los resultados de diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas indicó las características estructurales de las 2,3-alquilquinolinas para todos los compuestos aislados (**4.3a-e**). Por ejemplo, el espectro de ^{1}H RMN de la molécula (**4.3b**) contienen las dos zonas bien "definidas": En la zona aromática están presentes las señales de todos los protones 8-H (7.90, d, *J* = 8.5 Hz), 7-H (7.43, dd, *J* = 8.5 y 1.9 Hz), 5-H (7.46, s.a) y 4-H (7.74, s.a) (Figura 4.5).

Figura 4.5. Espectro de ^{1}H RMN de la 2-*n*-butil- 6-metil-3-*n*-propilquinolina (**4.3b**).

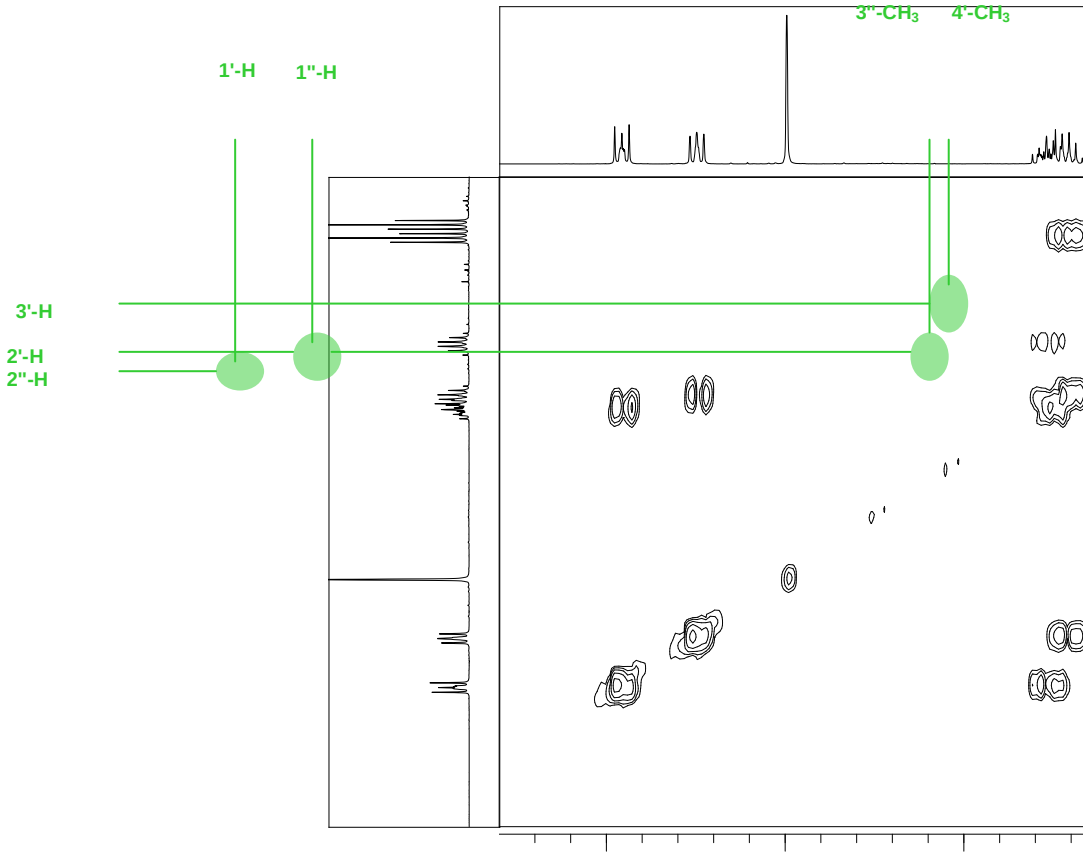


El grupo *n*-butilo en C-2 se encuentra descrito por las señales en 2.95 (t, *J* = 8.0 Hz), 1.68-1.80 (m), 1.46-1.51 (m) y 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz) ppm. Estas señales corresponden a los protones en 1'-H, 2'-H, 3'-H y 4'-H, las cuales son asignadas teniendo en cuenta la cercanía con el sistema aromático, que puede desplazar las señales hacia campo bajo. Por otra parte, el grupo *n*-propilo en posición C-3 se encuentra descrito por tres señales, en 2.74 (t, *J* = 7.5 Hz), 1.68-1.80 (m) y 1.03 (t, *J* = 7.3 Hz) ppm, que de igual forma pertenecen a 1''-H, 2''-H, 3''-H, respectivamente (Figura 4.4).

Estas afirmaciones se encuentran sustentadas en las diversas interacciones del experimento COSY para la 2-*n*-butil-6-metil-3-*n*-propilquinolina (**4.3b**). Para el frágmento *n*-butilo en posición C-2, se observaron relaciones entre las señales 2.95/1.68-1.80 ppm correspondientes a las relaciones 2'-H/3'-H, así mismo 1.68-1.80/1.46-1.51 ppm (3'-H/4'-H) y, por último, de la señal

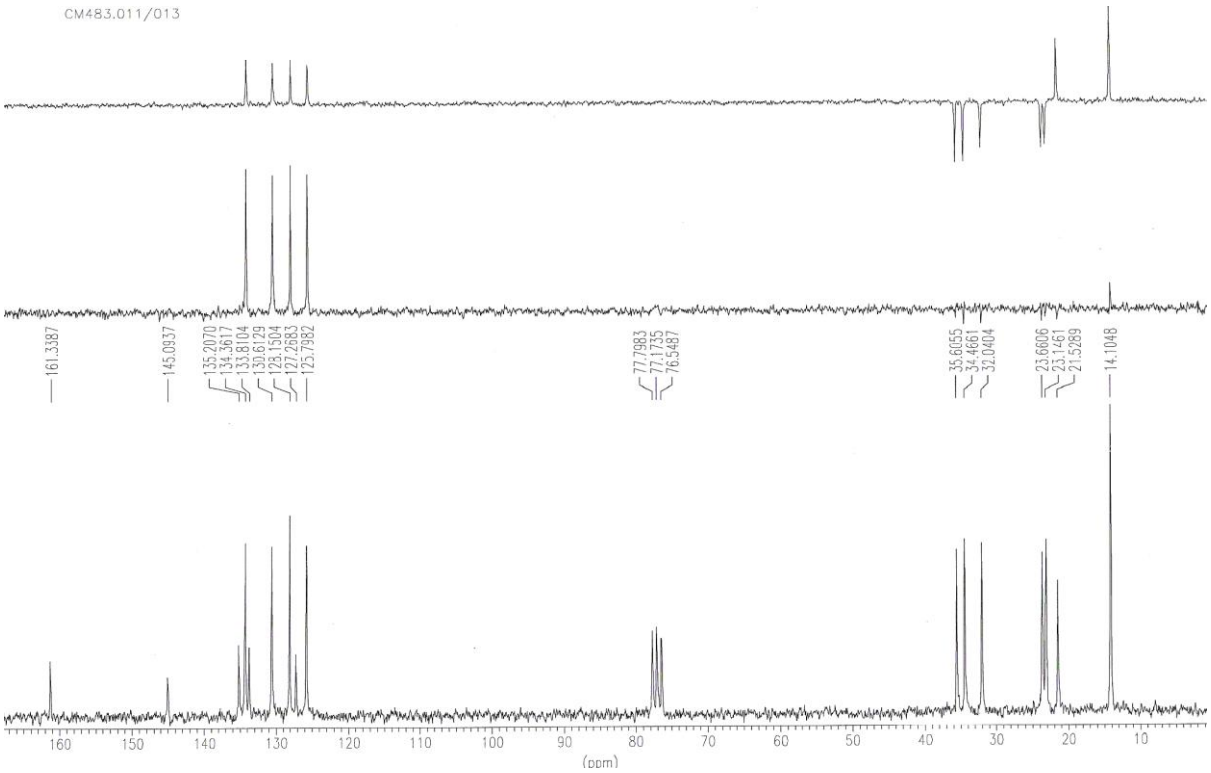
correspondiente a 4'-CH_3 y 3'-H (0.90/1.46-1.51 ppm) confirmando las asignaciones para el grupo *n*-butilo en posición C-2, mientras para el grupo *n*-propilo en C-3 se encuentran las interacciones entre los protones 2''-H y 3''-H (2.74/1.68-1.80 ppm) y de este último con el grupo metilo 3''-CH_3 (1.68-1.80/1.03 ppm) (Figura 4.6).

Figura 4.6. Ampliación de la zona alifática del espectro COSY para la 2-butil-3-propil-6-metilquinolina (**4.3b**).



El experimento de ^{13}C RMN de la 2-butil-3-propil-6-metilquinolina (**4.3b**) mostró la existencia de 17 señales, en las cuales encontramos 5 carbonos cuaternarios (161.2, 145.0, 135.1, 133.7 y 127.3 ppm), 4 CH (134.2, 130.5, 128.0 y 125.7 ppm), 5 CH_2 (35.5, 34.4, 31.9, 23.6 y 23.0 ppm) y 3 CH_3, (21.4, 14.0 (2) ppm). Estos hechos están en total acuerdo con la estructura propuesta (Figura 4.7).

Figura 4.7. Espectro de ^{13}C RMN para la 2-butil-3-propil-6-metilquinolina (**4.3b**).



La Figura 4.8 presentan los resultados del experimento NOE para la 2-butil-3-propil-6-metilquinolina (**4.3b**), donde se observa que la irradiación sobre la señal 7.74 ppm presenta interacción espacial con las señales 7.46 y 2.74 ppm, características de los protones H-5 y 1''-H.

Figura 4.8. Descripción estructural para la 2-butil-6-metil-3-propilquinolina (**4.3b**).

Un posible mecanismo para esta reacción consiste en la formación inicial de la imina (**A**) derivada de la arilamina por condensación de la arilamina y el valeraldehído (Esquema 4.5). Por otra parte, se presentan algunos hechos que favorecen la formación de una especie enólica: las propiedades ácidas de los hidrógenos β- al grupo carbonilo, del aldehído, característica de los sistemas β-saturados; la interacción del ácido de Lewis con el oxígeno carbonílico del aldehído. Estos hechos provocarían deficiencia electrónica sobre el átomo de carbono.

Estas características favorecen la salida del hidrógeno β-, formando una especie carbaniónica, que en conjugación con el doble enlace carbonílico lleva a la formación de una nueva especie enólica (**B**), la cual puede interaccionar como un alqueno activado en la reacción iDA llevando a la síntesis de la tetrahidroquinolina 4-hidroxi sustituida (**C**), ésta sufre una eliminación y posterior oxidación formando de esta manera el sistema quinolinico 2,3-alquil disustituido (**4.3**).

Tabla 4.4. Datos de ^{1}H RMN para la serie de las 2-butil-3-propilquinolinas (**4.5a-e**).

Cod.	4.3a	4.3b	4.3c	4.3d	4.3e
4-H	7.77, s	7.74, s.a	7.73, s	7.81, s	7.75, s.a
5-H	6.90, d (2,3 Hz)	7.46, s.a	6.98, d (2,8 Hz)	7.71, d (2.2 Hz)	8.03-7.97, m
6-H	7.65, ddd (8.8, 8.7 y 1.8 Hz)	----	----	----	----
7-H	7.58, ddd (8.9, 8.7 y 2.0 Hz)	7.43, dd (8.5 y 1.9 Hz)	7.26, dd (8.9 y 2.5 Hz)	7.55, dd (8.9 y 2.0 Hz)	7.40-7.34, m
8-H	8.00, d (9.0 Hz)	7.90, d (8.5 Hz)	7.95, d (4.3 Hz)	8.05, d (8.9 Hz)	7.92, d (7.8 Hz)
1'-H	2.94, t (8.0 Hz)	2.95, t (8.0 Hz)	2.93, t (8.0 Hz)	2.95, t (8.0 Hz)	2.95, t (7.9 Hz)
2'-H	1.72-1.67, m	1.68-1.80, m	1.80-1.68, m	1.70-1.65, m	1.74-1.68, m
3'-H	1.45-1.48, m	1.46-1.51, m	1.46-1.51, m	1.46-1.51, m	1.53-1.48, m
4'-H	0.87, t (7.1 Hz)	0.90, t (7.3 Hz)	0.89, t (7.2 Hz)	0.89, t (7.3 Hz)	0.85, t (7.0 Hz)
1''-H	2.77, t (7.8 Hz)	2.74, t (7.5 Hz)	2.77, t (8.0 Hz)	2.73, t (7.6 Hz)	2.74, t (7.6 Hz)
2''-H	1.68-1.74, m	1.68-1.80, m	1.68-1.78, m	1.65-1.70, m	1.68-1.74, m
3''-H	1.01, t (7.2 Hz)	1.03, t (7.3 Hz)	1.03, t (7.3 Hz)	1.0, t (7.3 Hz)	1.0, t (7.1 Hz)

Esquema 4.5. Posible mecanismo de formación de las 2-butil-3-propilquinolinas.

El uso de aldehídos enolizables en la reacción iDA es un hecho poco estudiado en la síntesis de moléculas quinolínicas. La obtención de esta nueva serie de 2-butil-6-metil-3-propilquinolinas (**4.3a-e**) demuestra la versatilidad de la metodología iDA multicomponente catalizada por ácidos de Lewis ($BiCl_3$), aplicada al uso de valeraldehído como componente carbonílico y dienofílico (agente "dual") efectivo, además del uso de nuevas y mejores condiciones para esta metodología.

4.3 Reacción tandem aza Michael/iDA. Síntesis de 2-metil-tetrahidroquinolinas sustituidas usando ácidos de Brønsted como catalizador

Además de la generación de nuevas bibliotecas de quinolinas, la búsqueda de nuevas y mejores condiciones de reacción es un objetivo importante para las investigaciones en química orgánica sintética, aunque los ácidos de Lewis han sido catalizadores altamente efectivos en la metodología iDA, los ácidos de Brønsted surgen como una alternativa de catálisis económica y ambientalmente amigable, presentando alternativas importantes en cuanto a rendimientos, selectividad y condiciones de reacción se refiere.[130]

Basándonos en los resultados del apartado **3.2** se propuso la generación de nuevas N-(2-metil-tetrahidroquinolinas-4-il) acetamidas (**4.4a-f**), modelos interesantes en los estudios sintéticos y biomédicos que se adelantan en el LQOBio.

Al utilizar los reactantes (anilinas comerciales y la NVA) bajo las condiciones suaves (metanol acuoso a reflujo y ácido ftálico) se logró obtener fácilmente una serie de moléculas (**4.4a-f**) (Esquema 4.7)

Esquema 4.6. Reacción tandem Aza-Michael/iDA en la síntesis de las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolín-4-il) acetamidas.

Se supone que al igual que la reacción entre anilina y EVE (ver capítulo 3) se tiene procesos “one-pot” en forma dominó vía la reacción aza-Michael y la reacción iDA.

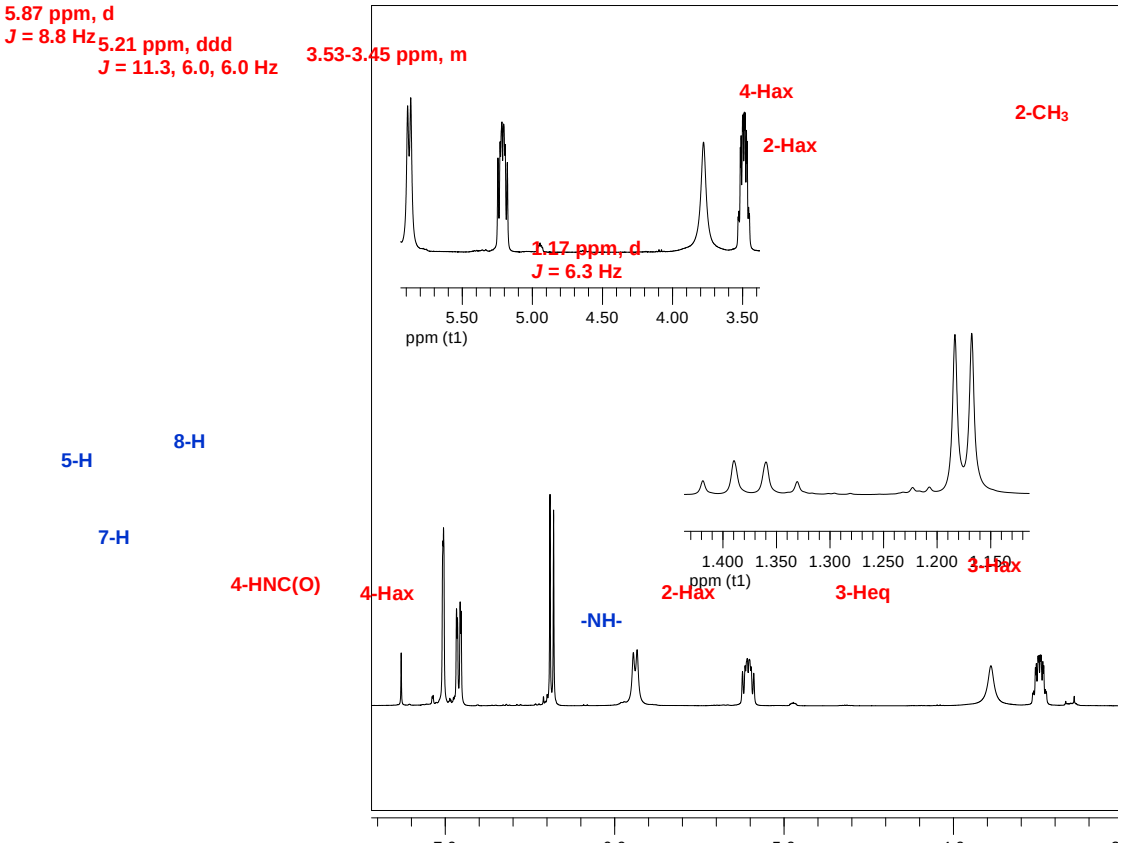
Los productos obtenidos fueron obtenidos como sólidos estables y con buenos rendimientos (Tabla 4.5).

Tabla 4.5. Datos físicos de las N-(2-metil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas obtenidas (**4.4a-f**).

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	Fórmula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**4.4a**	H	H	H	$C_{12}H_{16}N_2O$	204.27	198-199	67
2	**4.4b**	H	C_2H_5	H	$C_{14}H_{20}N_2O$	232.32	205-207	82
3	**4.4c**	H	CH_3O	H	$C_{13}H_{18}N_2O_2$	234.29	212-113	85
4	**4.4d**	CH_3	H	CH_3	$C_{14}H_{20}N_2O$	232.32	205-207	50
5	**4.4e**	H	Cl	H	$C_{12}H_{15}ClN_2O$	238.71	209-211	70
6	**4.4f**	H	F	H	$C_{12}H_{15}FN_2O$	222.26	215-217	50

Las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.4a-f**) fueron analizadas usando diversas técnicas espectroscópicas y espectrométricas. Como ejemplo, el espectro de RMN ^{1}H del derivado 6-cloro sustituido (**4.4e**) presenta las características espectrales esperadas para una molécula tetrahidroquinolínica (Figura 4.9).

Figura 4.9. Espectro ^{1}H RMN para la N-(6-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (**4.4e**).



La zona aromática está compuesta por tres señales definidas para los protones 5-H, 7-H y 8-H en 7.01 (d, *J* = 1.3 Hz), 6.91 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz) y 6.37 (d, *J* = 8.6 Hz). Por otra parte, se presentan los protones 2-H y 4-H, en 3.25-3.53 (m) y 5.21 (ddd, *J* = 11.4, 6.0, 6.0 Hz), mientras los protones 3-H_{ax} y 3-H_{ec} se presentan en 1.41-1.33 (m) y 2.18 (ddd, *J* = 12.4, 5.8 y 2.2 Hz). El metilo en C-2 se encuentra como dobleta (*J* = 6.3 Hz) en 1.17 ppm (Figura 4.9).

En la tabla 4.6 se presentan las asignaciones de ^{1}H RMN para la serie de las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.4a-f**).

La síntesis de las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.4a-f**), usando la metodología tandem descrita, además del uso de nuevas condiciones de reacción iDA dominó es un hecho relevante y novedoso en la síntesis orgánica.

Tabla 4.6. Datos de ^{1}H RMN para la serie de las N-(2-metil-1,2,3,4-terahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.4a-f**).

Cod.	4.4a	4.4b	4.4c	4.4d	4.4e	4.4f
NH	3.73, s.a	---	3.31, s.a	3.71, s.a	3.77, s.a	3.65, s.a
2-Hax	3.55, ddq (8.5, 6.2 y 2.2 Hz)	3.55, ddq (8.5, 6.2 y 2.2 Hz)	3.46-3.42, m	3.32-3.40, m	3.45-3.53, m	3.41-3.49, m
3-Hax	1.09-1.17, m	1.09-1.17, m	1.35-1.44, m	1.72-1.65, m	1.41-1.33, m	1.32-1.41, m
3-Hec	2.28, ddd (12.3, 6.0 y 2.2 Hz)	2.28, ddd (12.3, 6.0 y 2.2 Hz)	2.28, ddd (12.3, 6.2 y 1.9 Hz)	2.35, ddd (13.4, 7.15 y 3.5 Hz)	2.18, ddd (12.3, 5.9 y 2.2 Hz)	2.17, ddd (12.4, 6.0 y 2.0 Hz)
4-Hax	5.31, ddd (11.3, 6.1 y 6.0 Hz)	5.31, ddd (11.3, 6.1 y 6.0 Hz)	5.30, ddd, (10.8, 9.5 y 6.5)	5.19, ddd (15.0, 7.7 y 7.4 Hz)	5.21, ddd (11.3, 6.1 y 6.0Hz)	6.26-5.19, m
4-NHC(O)	5.60, d (8.4 Hz)	---	5.6, d (8.7 Hz)	5.68, d (8.0 Hz)	5.9, d (8.9 Hz)	5.95, d (8.9Hz)
4-C(O)CH_3	2.06, s	1.94, s	2.05, s	1.91, s	2.04, s	2.02, s
5-H	7.10, d (7.7 Hz)	6.73, s.a	6.70, d (2.3Hz)	----	7.01, d (1.3Hz)	6.78, dd (9.5 y 2.0 Hz)
6-H	7.02, ddd (7.9, 0.6 y 0.6 Hz)	----	----	6.37, s	----	----
7-H	6.7, ddd (8.3, 0.9 y 0.9)	6.75, d (8.6 Hz)	6.65, dd (2.7 y 8.6 Hz)	----	6.91, dd (8.5 y 2.2 Hz)	6.70, ddd (8.7, 8.1 y 2.9 Hz)
8-H	6.49, d (8.0 Hz)	6.37, d (8.0Hz)	6.46, d (8.6Hz)	6.21, s	6.37, d (8.5 Hz)	6.39, dd (8.7 y 4.7 Hz)
2-CH_3	1.20, d (6.3 Hz)	1.01, d (7.0 Hz)	1.18, d (6.2 Hz)	1.18, d (6.4 Hz)	1.17, d (6.3Hz)	1.16, d (6.3 Hz)

5.1 Conclusiones

1. Por primera vez, se realizó la reacción iDA de tres componentes entre aldehídos alifáticos anilina y NVA generando nuevas N-(*n*-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.1a-e**) con altos rendimientos, lo que demuestra la viabilidad y versatilidad de del diseño propuesto.

2. La síntesis de nuevas 2-*n*-butil-6-metil-3-n-propilquinolinas (**4.3a-e**) a partir de anilinas y butiraldehído vía procesos dominó donde el aldehído actúa tanto como componente carbonílico y dienofílico en la reacción iDA es un hecho novedoso lo que permitirá ampliar el arsenal de las quinolinas polifuncionalizadas utilizadas en DOS.

3. El diseño de síntesis para las N-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.4a-f**), basada en los procesos secuenciales de aza-Michael/iDA bajo condiciones verdes resultó ser novedoso, simple y eficaz en la diversificación del anillo tetrahidroquinolínico.

4. Las N-(2-metil-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas (**4.4a-f**) conservan las características espectrales establecidas para las series de tetrahidroquinolinas previamente estudiadas, lo que sugiere la existencia del diastereoisómero *cis*- y por ende un mecanismo de cicloadición que conlleva al cicloaducto endo.

Capítulo V

Preparación de 2-aminofenil (tetrahidro)quinolinas y su uso en la construcción de nuevos derivados biquinolínicos

Justificación

La utilización de aminas primarias aromáticas como nucleófilos y de sistemas electrofílicos, usualmente compuestos carbonílicos,[131] es la base de las reacciones de Skraup,[132] Doebner-von Miller,[133, 134] Combes,[135] Pfitzinger[136] y Conrad-Limpach,[137] reacciones clásicas para la construcción del anillo quinolínico.

Los métodos recientes para la obtención de quinolinas a menudo no permiten la diversidad y sustitución sobre dicho sistema.[138] Sin embargo, algunas investigaciones en la química de estos derivados han demostrado que las reacciones de ciclación catalizadas por metales o cicloadiciones catalizadas por ácidos pueden competir con las síntesis clásicas en forma eficaz.

La versatilidad de la reacción iDA permite generar amplios grados de diversificación estructural, usando un grupo reducido de agentes, además de su marcada facilidad para acoplarse con otras metodologías. En este capítulo se discute la síntesis de nuevas 2,6'- y 2,7'-biquinolinas que se llevó a cabo usando como herramientas sintéticas la reacción iDA multicomponente (arilaminas, aldehídos y NVP) (Esquema 5.1).

Estos compuestos podrían ser utiles en los estudios farmacólogicos, por ejemplo, ensayos antitumorales.

Esquema 5.1. Nuevo acceso para la síntesis de derivados biquinolínicos utilizando la reacción iDA.

5.1 Síntesis de nuevas 2,6'-biquinolinas sustituidas

La ruta diseñada para obtener nuevas 2,6'-biquinolinas alquilsustituidas (**5.4a, b**) consta de cuatro estapas sintéticas consecutivas (Esquema 5.2). Los precursores iniciales en este esquema eran los 4'-nitrofenilderivados de la N-(tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidona (**5.1**) que a su vez fueron preparados fácilmente vía la reacción iDA, aprovechando nuestra experiencia en el tema (Ver, cap. II).

Luego, estas moléculas fueron transformadas en las 2-(4-aminofenil)quinolinas vía los protocolos simples (hidrogenación (**5.3**) y aromatización). Estas últimas fueron sometidas a la reacción de Skraup para dar las moléculas de interés (Esquema 5.2).

A continuación se dará los detalles sintéticos y los detalles fisicoquímicos de los compuestos obtenidos.

Esquema 5.2. Ruta general diseñada para la síntesis de nuevas biquinolinas alquil sustituidas.

5.1.1 Primera etapa: Preparación de las N-[2-(4-nitrofenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidonas, precursores iniciales

La reacción se llevó a cabo usando aminas aromáticas sustituidas, el 4-nitro(3-nitro)benzaldehído y la NVP y en presencia de $BiCl_3$ (20% mol), empleando como solvente acetonitrilo anhidro, en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente (Esquema 5.3).

Esquema 5.3. Preparación de los precursores (**5.1**).

Las N-(tetrahidroquinolin-il) pirrolidonas (**5.1a-e**) fueron obtenidas como sólidos amarillos con excelentes rendimientos (70-98%) (Tabla 5.1).

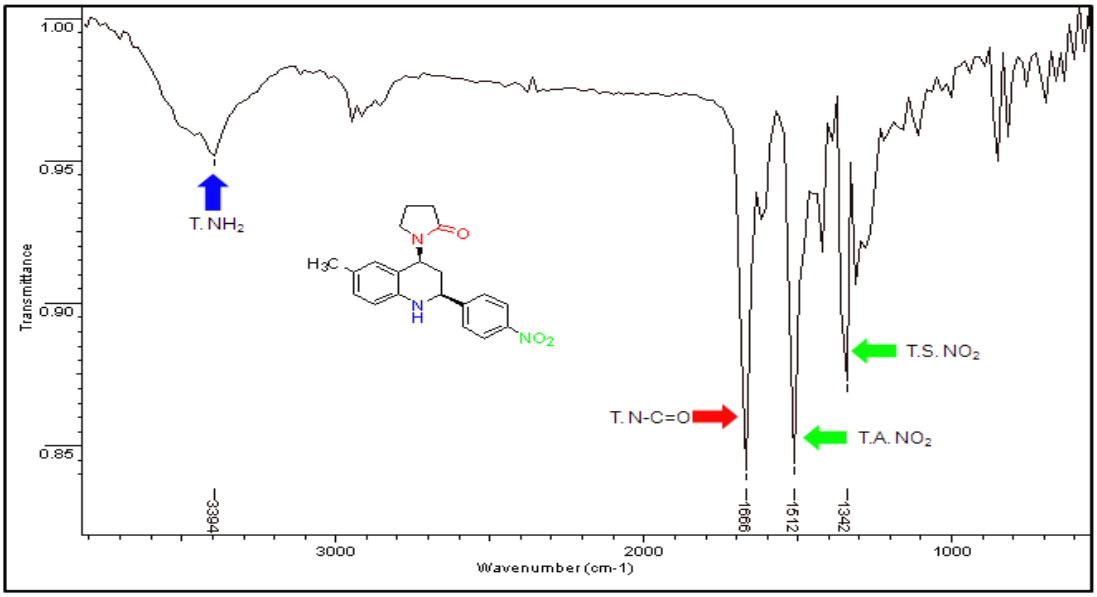
Tabla 5.1. Descripción física y rendimiento de los productos (**5.1a-e**).

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_3	NO_2	Formula Molecular	Peso Molecular	Pf	Rto (%)
1	**5.1a**	H	CH_3	H	H	*p*-	$C_{20}H_{21}N_3O_3$	351.40	222-223	95
2	**5.1b**	CH_3	H	CH_3	H	*p*-	$C_{21}H_{23}N_3O_3$	365.43	239-240	98
3	**5.1c**	H	H	H	H	*m*-	$C_{19}H_{19}N_3O_3$	337.37	190-191	93
4	**5.1d**	H	CH_3	H	H	*m*-	$C_{20}H_{21}N_3O_3$	351.40	242-243	70
5	**5.1e**	H	H	OCH_3	H	*m*-	$C_{20}H_{21}N_3O_4$	367.40	220-222	81

Los compuestos obtenidos fueron analizados por diferentes técnicas tanto espectroscópicas como espectrométricas, como IR, CG-EM, RMN ^{1}H, ^{13}C, técnicas bidimensional como COSY y Difracción de Rayos X (DRX).

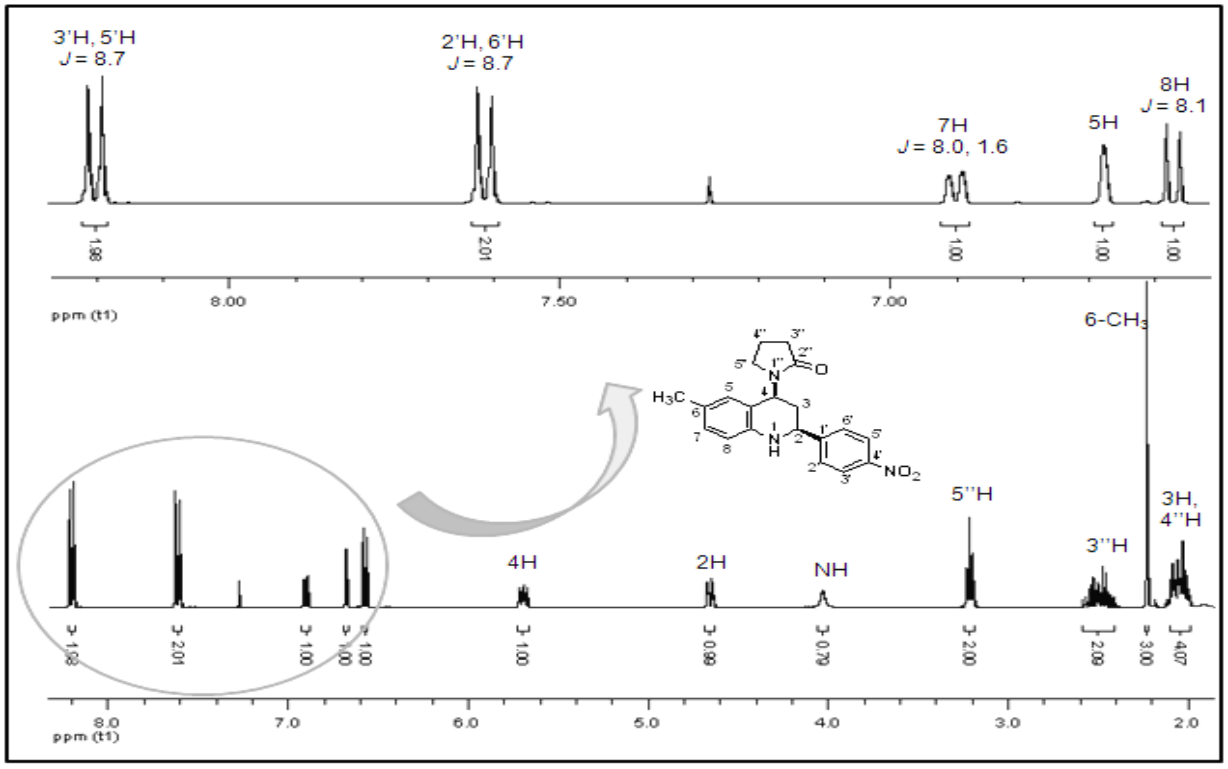
En el espectro IR de la N-[6-metil-2-(4'-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il)] pirrolidin-2-ona (**5.1a**), donde se observan las bandas correspondiente al grupo amino de la tetrahidroquinolina (3271 y 3394 cm^{-1}), mientras que en la zona 1666 cm^{-1} se presenta la banda característica del grupo carbonilo perteneciente al fragmento pirrolidónico, así como también las bandas ubicadas en 1512 y 1342 cm^{-1} correspondientes a las tensiones asimétricas y simétricas del grupo nitro (Figura 5.1).

Figura 5.1. Espectro IR de la N-[6-metil-2-(4'-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]pirrolidin-2-ona (**5.1a**).



A continuación se presenta el espectro de ^{1}H RMN del compuesto (**5.1a**), donde se observa las señales correspondientes a los protones equivalentes 3'-H(5'-H) y 2'-H(6'-H), ubicadas en 8.20 y 7.61 ppm. De igual forma, se observan las señales de los protones tetrahidroquinolínicos aromáticos 7-H, 5-H y 8-H, en 6.90, 6.68 y 6.57 ppm, respectivamente (Figura 5.2).

Figura 5.2. Espectro de ^{1}H RMN de la N-[6-metil-2-(4'-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1a**).



En 5.69 ppm se observa una doble dobleta perteneciente al protón 4-H con *J* = 11.1 y 6.4 Hz, mientras en 4.65 ppm se observa la señal del protón 2-H que desdobla como una dobleta de dobletas con *J* = 10.7 y 3.1 Hz.

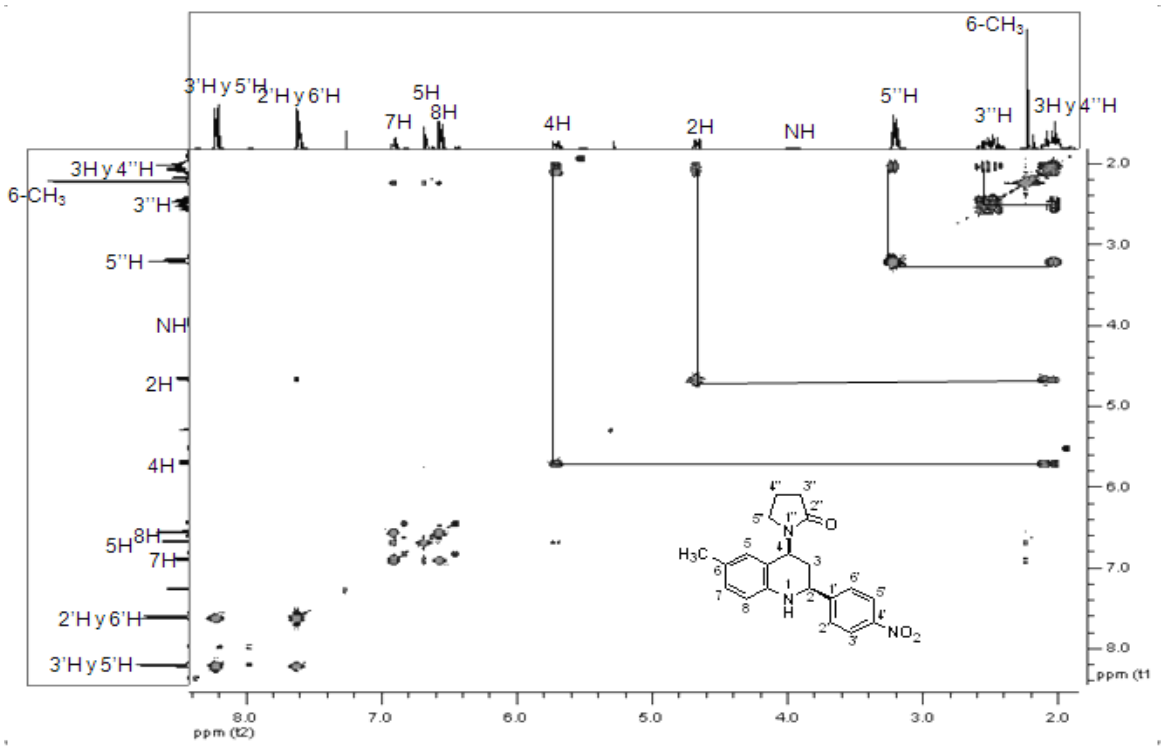
Cabe destacar que el alto valor de las constantes de acoplamientos (11.1, 10.7 Hz) halladas en las señales correspondientes a los protones 4-H y 2-H confirma la configuración *cis* por lo tanto, los protones son 4-H_{ax} y 2-H_{ax}. Con base en estos resultados, se puede concluir que el compuesto obtenido (**5.1a**) corresponde al cicloaducto *endo* de la reacción iDA.

Por otra parte, en la zona comprendida entre 2.13-1.99 ppm se observan los protones 3-H que desdoblan como multiplete, que al igual que la serie de

compuestos (**2.12a-j**) (ver capítulo II) se encuentran solapados con los protones 4'-H_{pirr} del grupo pirrolidónico, mientras que en 2.59-2.41 ppm y 2.13-1.99 ppm las señales características de los protones 3'-H_{pirr} y 4'-H_{pirr} se encuentran como multipletes (Figura 5.2).

El espectro COSY del compuesto (**5.1a**) mostró las interacciones características que confirman la estructura propuesta. Es así como se observó la interacción entre la señal asignada a 3-H (4"-H) (2.13–1.99 ppm) con la señal ubicada en 4.65 ppm (2-H) y 5.69 ppm (4-H), además de ésta con los protones ubicados en 2.59 - 2.41 y 3.21 ppm, asignados a 3"-H y 5"-H, respectivamente (Figura 5.3).

Figura 5.3. Espectro COSY de la N-[6-metil-2-(4'-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1a**).



Con el fin de corroborar estos resultados se realizó el experimento de DRX de muestras monocristalinas de la N-[6-metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-

4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1a**), cuyos resultados permitieron determinar el sistema de cristalización, las constantes de celda y su estructura cristalina.

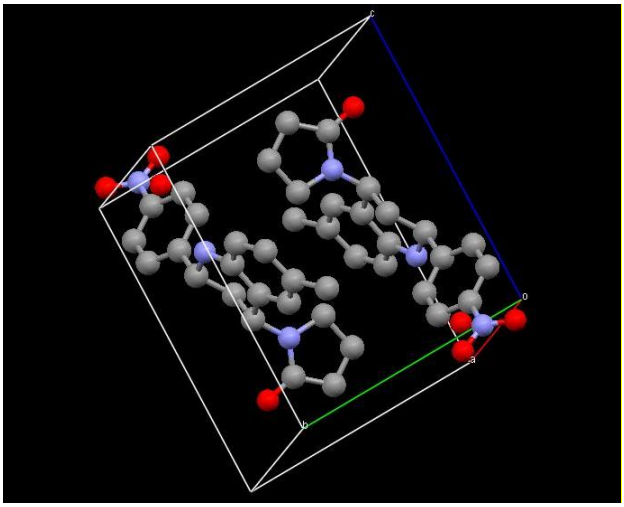
El experimento fue realizado (El experimento fue realizado con la ayuda del prof. José Antonio Henao del Laboratorio de Difracción de Rayos X, CIBIMOL, UIS.) en un difractómetro de cuatro círculos AFC7S, a 293K y radiación de *MoK*α (λ = 0.71073Å), con un rango de medición entre 1-25° en ángulo theta. La solución de los datos y el refinado de la estructura se realizaron mediante los programas Shelxs-97 y Shelxl-97 respectivamente, cuyos resultados permitieron definir un sistema triclínico para la tetrahidroquinolina (**5.1a**) correspondiente al grupo espacial P-1 con dos unidades moleculares por celda unidad (Tabla 5.2).

Tabla 5.2. Datos cristalográficos obtenidos mediante difractometría de cuatro círculos.

Difractometría de cuatro círculos para la tetrahidroquinolina (**5.1a**)	
Grupo espacial	P-1 (No. 2)
Distancias de la celda	a = 9.109 (2) Å b = 9.2812 (5) Å c = 11.011 (3) Å
Ángulos de celda	α = 9.939° (6) β = 100.023° (6) γ = 93.309° (6)
Volumen de la celda	913.998 $Å^3$
Z	2

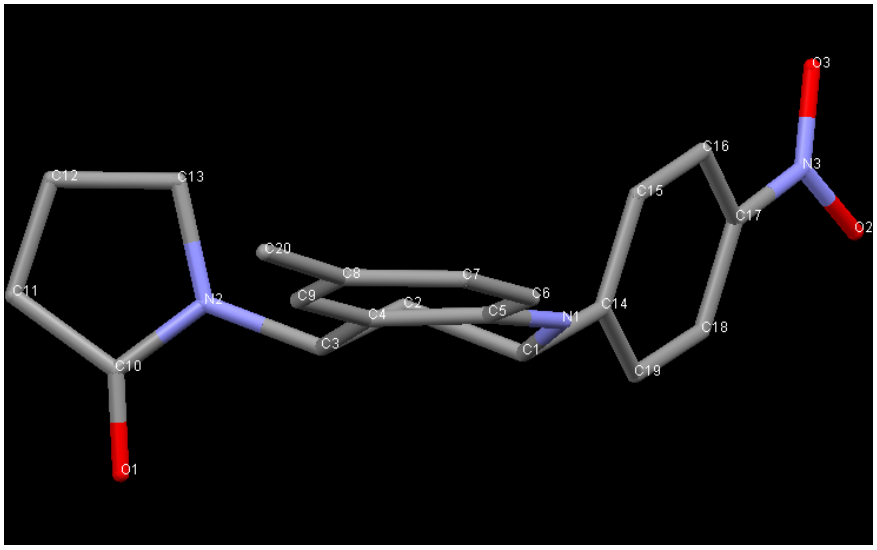
Usando el programa Mercury se puede observar el empaquetamiento molecular de la celda unidad (Figura 5.4).

Figura 5.4. Empaquetamiento molecular de la celda unidad de la N-[6-metil-2-(nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidona (**5.1a**).



La figura 5.5 presenta la estructura molecular del compuesto (**5.1a**), con su numeración atómica asignada para el análisis de DRX, allí es evidente la configuración *cis*, como también la conformación de semisilla que adopta el sistema hexacíclico del fragmento tetahidroquinolínico.

Figura 5.5. Representación de la celda unidad de la N-[6-metil-2-(nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidona (**5.1a**).



A partir de estos resultados contundentes es evidente que las series de tetrahidroquinolinas 4-(2-oxopirrolidinil-1) sustituidas (**5.1a,b** y **2.12e,f**) poseen una configuración *cis,* con átomos de hidrógeno en C-4 y C-2 pseudo-axiales.

5.1.2 Segunda etapa: Transformación del grupo NO_2 en NH_2

La reducción catalítica es uno de los métodos más sencillos y usados en la generación de compuestos aminoarílicos, ésta procede fácilmente, entre un compuesto nitroarílico y un catalizador metálico como Pd/C,[139] Au/TiO_2,[140] etc, en presencia de hidrógeno molecular y usando como disolvente metanol. También, es ampliamente conocido el uso de agentes como $Fe(NO_3)_3{\cdot}9H_2O$, $FeSO_4{\cdot}7H_2O$ y $Fe^{III}(acac)_3$,[141] así como $NaBH_4$, Ag,[142] Pt/C,[143] Raney nickel,[144] en presencia de metanol, etanol o agua para generar los correspondientes aminoderivados. Sin embargo, uno de los principales inconvenientes que presentan estos tipos de metodologías es la poca quimioselectividad, ya que es posible reducir otros grupos funcionales.

Teniendo en cuenta la amplia gama de metodologías para la obtención de amino derivados y la versatilidad que éstos ofrecen, se inició un estudio con diferentes métodos, para así optimizar la síntesis de las N-[2-(4'-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas sustituidas (**5.2**) (Esquema 5.2). En la Tabla 5.3 se presentan las diversas condiciones estudiadas.

Tabla 5.3. Métodos de reducción ensayados en la síntesis de las N-[2-(4'-aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas sustituidas.

Experimento	Método	Referencia
1	Pd/C CH_3OH: Co-solvente H_2 (exceso)	*Molecular Diversity*, **2006**, *10*, 29-37.
2	$NaBH_4$ CH_3OH: AcOEt (2:1)	*J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *84*, 2828-2835.
3	$HCOONH_4$ CH_3OH: AcOEt (2:1)	*J. Chem. Eng.*, **2004**, *104*, 27-33.
4	$NiCl_2$ (10% mol) $NaBH_4$ (3% mol) CH_3OH: CH_2Cl_2 (2:1)	*J. Mol. Cat. A: Chem*., **2007**, *274*, 202-207.

Experimento 1: Uso de Pd/C en la reducción catalítica de 2-(4-nitrofenil)-tetrahidroquinolinas

Debido a la poca solubilidad de los productos precursores (**5.1a, b**) en metanol anhidro (disolvente común en el proceso de hidrogenación), se usaron mezclas de CH_3OH y CH_2Cl_2. Al utilizar las condiciones de reacción de hidrogenación (H_2/Pd/C), los dos productos se comportaron de forma diferente. Por tal razón, a continuación se discuten los resultados por separado.

La hidrogenación catálitica de la N-[6-metil-2-(4-nitrofenil)-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidona (**1.5a**) dío un único producto (**5.2a**) (Esquema 5.4, Tabla 5.4), mientras que en la realización de la reacción del precursor (**5.2b**) se obtuvieron diferentes resultados.

Esquema 5.4. Hidrogenación con el sistema H_2/Pd/C.

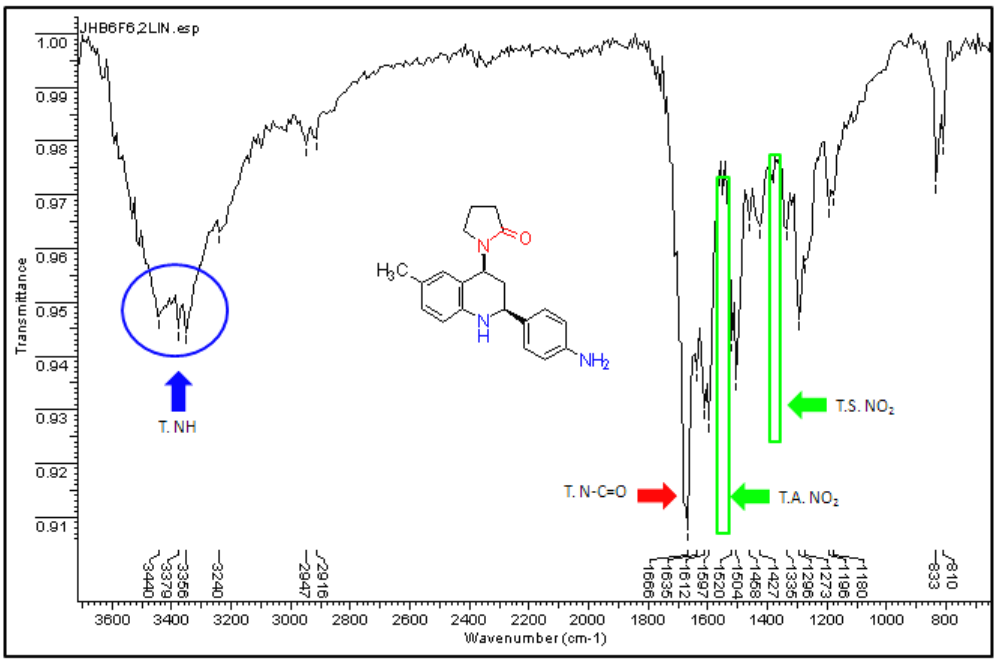
En la Tabla 5.3 se presentan las condiciones y los resultados obtenidos en la reducción del compuesto (**5.1a**).

Tabla 5.4. Condiciones experimentales empleadas en la hidrogenación del compuesto (**5.1a)**.

Experimento	%Pd/C	Solvente	Tiempo (h)	(%)
A	10	MeOH/CH_2Cl_2 (2:1)	135	54
B	20	MeOH/CH_2Cl_2(10:1)	15	32

La reducción del grupo nitro se evidenció por la desaparición de las bandas en 1512 y 1327 cm^{-1} y la aparición de las bandas alrededor de 3348 cm^{-1} identificadas como tensiones NH (Figura 5.6).

Figura 5.6. Espectro IR de la N-[2-(4'-aminofenill)-6-metil-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.2a**).



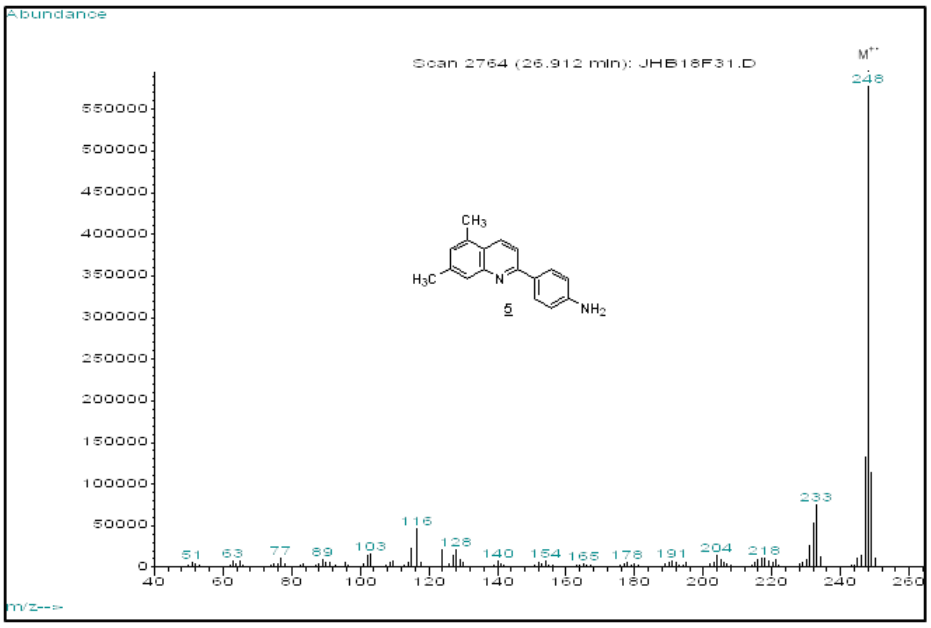
El espectro de masas presentó un ión molecular con relación m/z de 321, que coincide con el peso molecular esperado para la molécula de interés.

La reacción de hidrogenación catalítica del compuesto (**5.1b**) aplicando las condiciones previamente establecidas (H_2/Pd/C 10 %, CH_3OH:CH_2Cl_2), no generó un cambio apreciable en la masa de reacción, razón por la cual se decidió aumentar la relación de catalizador a un 20% (p/p), observándose transformación total. La muestra fue purificada usando cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo/acetato de etilo), obteniéndose como un sólido amarillo (Pf: 115-116 °C) con un rendimiento del 46% (Esquema 5.5).

Esquema 5.5. Reducción de la N-[(4'-aminofenil)-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (**5.1b**) usando Pd/C (10-20%).

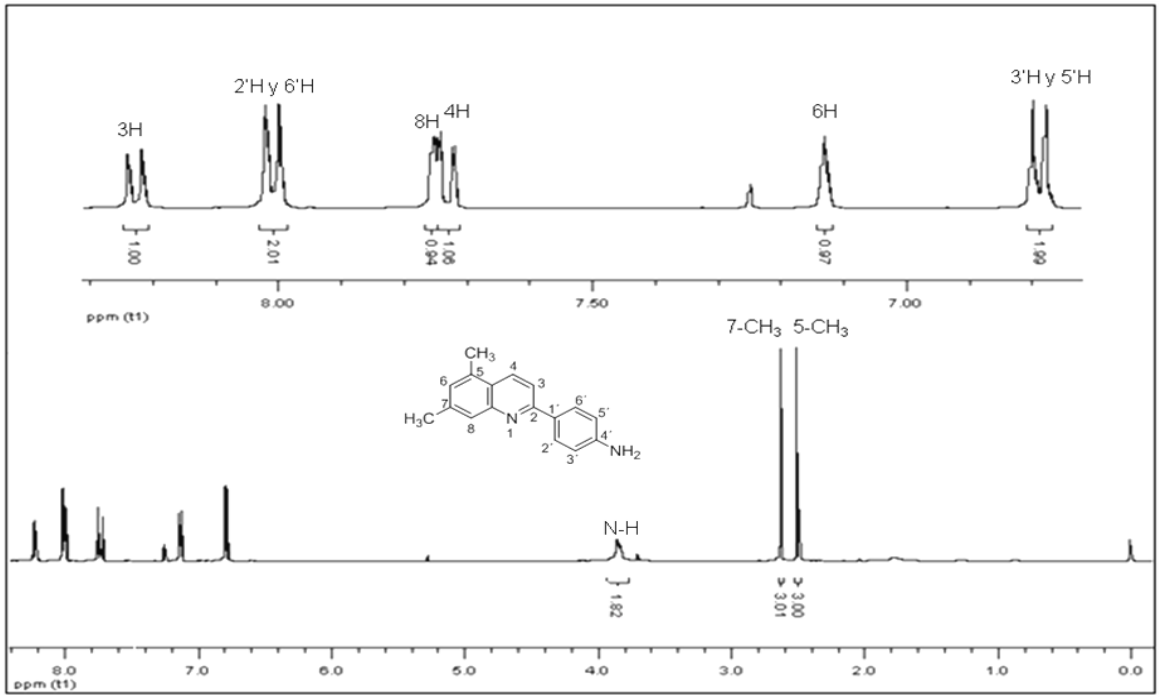
El espectro infrarojo del compuesto (**5.2b**), no era similar al del compuesto (**5.2a**), su espectro de masas presentó un ión molecular con relación m/z 248 que no concuerda con la masa (P.M. 335 g/mol) de la molécula esperada. Por otra parte, la forma del espectro de EM es característica de compuestos quinolínicos (aromáticos), el ión molecular posee una relación m/z 248 que corresponde al peso molecular de la 2-(4-aminofenil)quinolina (**5.3b**) (P.M: 248 g/mol) (Figura 5.7).

Figura 5.7. Espectro de masas de la 2-(4-aminofenil)-5,7-metilquinolina (**5.3b**).



La confirmación de su estructura se cosiguió a través del análisis del espectro de ^{1}H RMN (Figura 5.8). En la zona alifática se observan dos señales en forma de singuletes en 2.63 y 2.50 ppm, correspondientes a los protones metílicos 7-CH_3 y 5-CH_3, respectivamente, mientras en 3.85 ppm se encuentra un singulete ancho característico de los protones NH_2. La región aromática está constituida por ocho señales: en 8.23 ppm (d, *J* = 8.8 Hz) y 7.73 ppm (d, *J* = 8.9 Hz) se observan las señales correspondientes a los protones 4-H y 3-H del sistema quinolínico, mientras los protones 6-H y 8-H se presentan como singuletes anchos en 7.13 y 7.75 ppm, respectivamente. Por otra parte, se presentan dos dobletes en 7.74 (d, *J* = 8.7 Hz) y 7.99 (d, *J* = 8.6 Hz) ppm, que pertenecen a los protones del grupo fenílico sustituido ubicado en posición C-2.

Figura 5.8. Espectro de ^{1}H-RMN de la 2-(4-aminofenil)-5,7-dimetilquinolina (**5.3b**).



A la luz de los resultados obtenidos, se puede afirmar que la transformación del compuesto (**5.2b**), en condiciones de Pd/C (20%) usando una mezcla metanol/diclorometano (2:1) llevó a la formación de la 2-(4´-aminofenil)-5,7-

dimetilquinolina (**5.3b**). Es decir, en las condiciones de reacción ocurre tanto la reducción del grupo amino, como la oxidación del sistema tetrahidroquinolínico. Este resultado es atribuido al hecho de que el sistema Pd/C (10 %) puede ser usado como agente oxidante, así como agente reductor.[145]

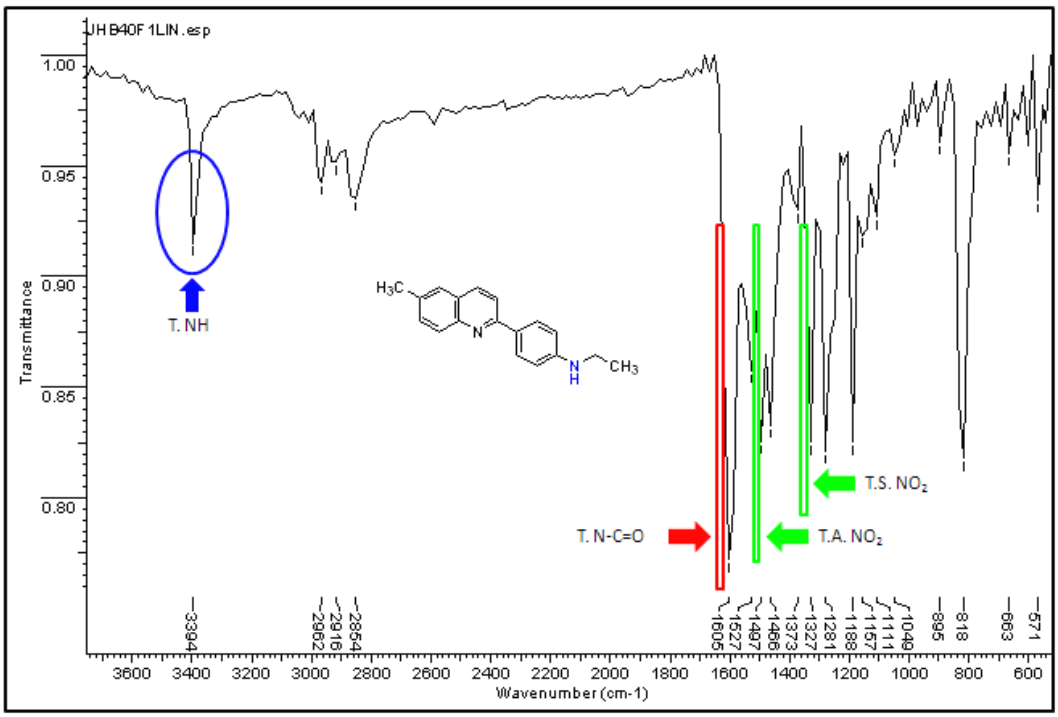
Por último, al utilizar otro tipo de co-solvente polar aprótico (CH_3CN) en la reacción de hidrogenación del compuesto (**5.1a**), se obtuvo otro producto inesperado (Esquema 5.6).

Esquema 5.6. Obtención del compuesto (**5.3c**) usando H_2/Pd/C en MeOH/Me_3CN.

El crudo de reacción fue purificado usando cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo/acetato de etilo), obteniéndose como un sólido amarillo (Pf: 149-151 °C) con un rendimiento del 47%.

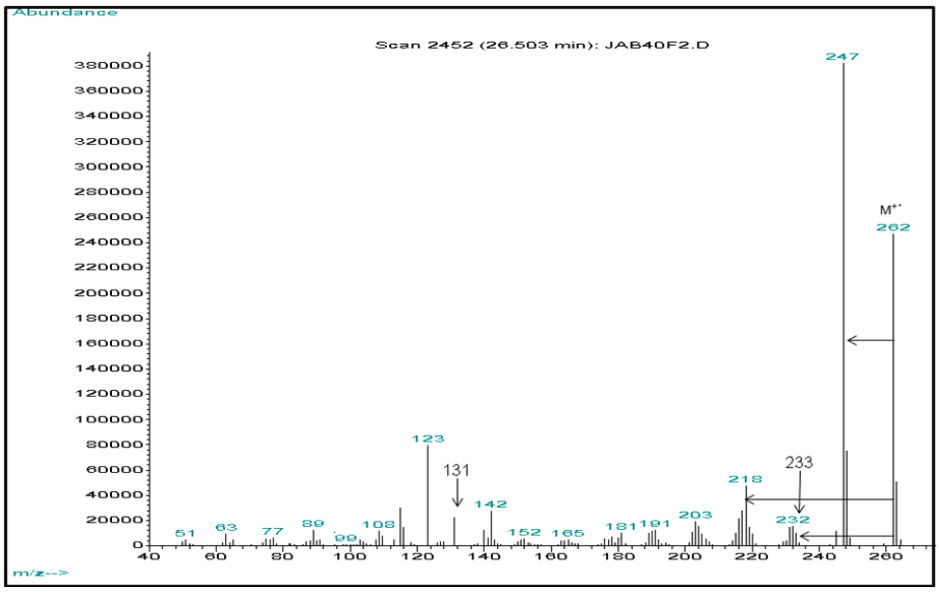
El espectro IR indicó la desaparición de las bandas en 1512 y 1342 cm^{-1}, (sugiere una reducción efectiva del grupo nitro), además de la desaparición de la banda en 1666 cm^{-1} (grupo carbonílico).Sin embargo, se observó la aparición de una banda aguda en 3394 cm^{-1}, característica de un grupo amino secundario (Figura 5.9).

Figura 5.9. Espectro IR del compuesto (**5.3c**).



El análisis de los resultados de CG-EM presentó un ión molecular con relación m/z 262 que no corresponde con el peso molecular del compuesto esperado (P.M. 321). Por otra parte, se observan diferentes pérdidas de 29, 44 y 120 unidades que generan los fragmentos m/z 233, 218 y 142, respectivamente. Estas pérdidas sugieren la posible existencia de un grupo amino-etilfenilo en la molécula (**5.3c**) (Figura 5.10).

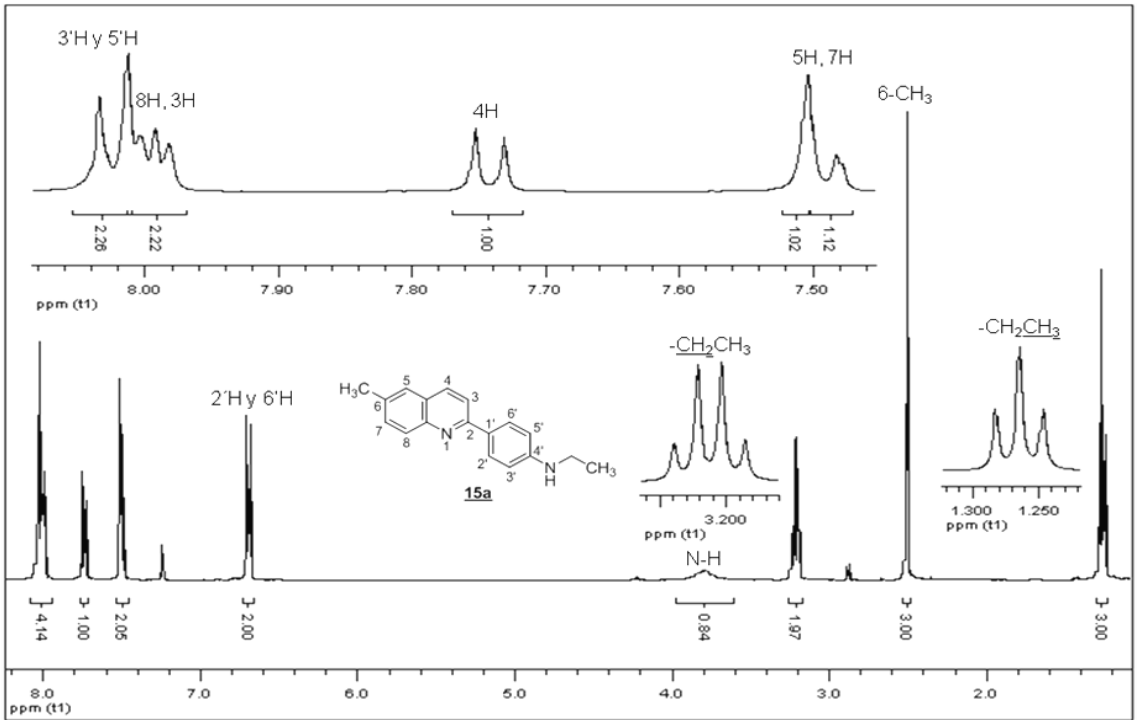
Figura 5.10. Espectro de masas del compuesto (**5.3c**).



El análisis del espectro ^{1}H RMN de este compuesto permitió identificar los protones fenílicos 2'-H_{Ar} (6´-H_{Ar}) (d, *J* = 6.7 Hz) y 3'-H_{Ar} (5'-H_{Ar}) (d, *J* = 8.0 Hz) mientras en 7.50 ppm se observa un singulete correspondiente al protón 5-H, muy cercano a la señal del protón 7-H (d, *J* = 8.5 Hz).

Por otra parte, se presentaron dos dobletes en 7.74 y 7.99 ppm con *J* = 8.7 y 8.6 Hz que pertenecen a los protones 4-H y 3-H respectivamente, confirmándose un sistema quinolínico 2-fenil sustituido (Figura 5.11).

Figura 5.11. Espectro de ^{1}H-RMN de la 2-(4-*N*-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**5.3c**).

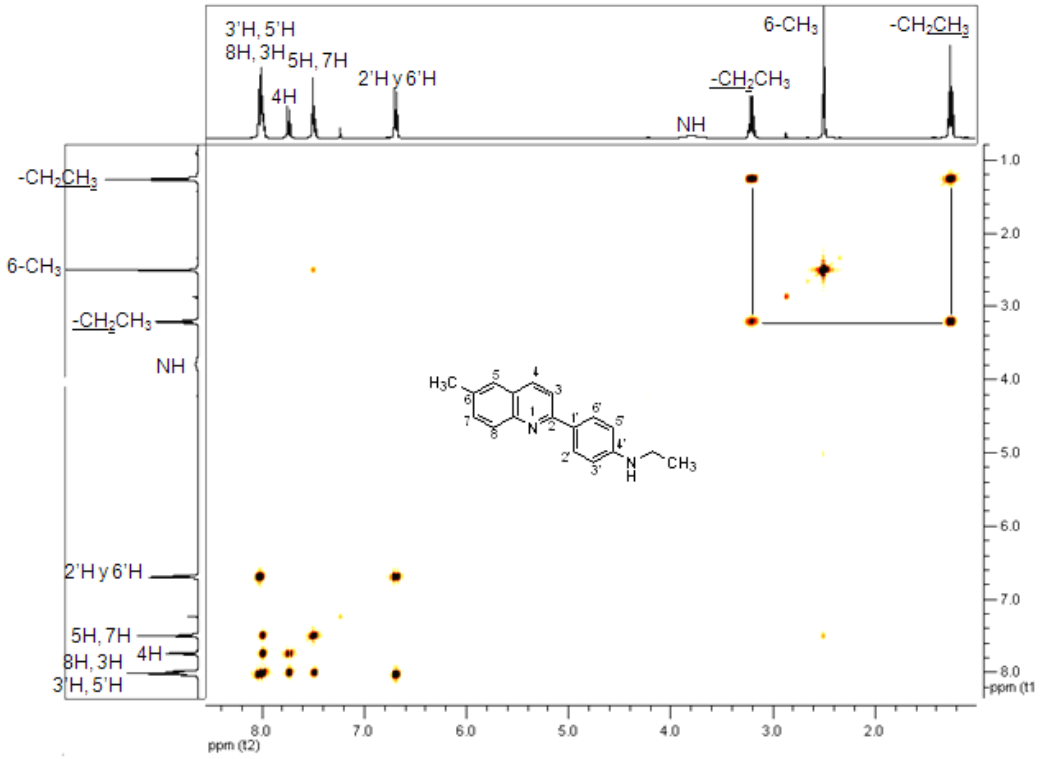


El análisis de la zona alifática del espectro confirmó la presencia del fragmento N-etilaminofenil ligado al C-2 del anillo quinolínico: en 3.79 ppm se presenta la señal perteneciente al grupo amino en C-4´.

Asimismo, se observa un triplete en 1.26 ppm y un cuartete en 3.21 ppm con J = 7.1 Hz, perteneciente a los protones metilo (CH_3) y metilenos (CH_2), de un grupo etilo (C_2H_5), unido al grupo amino en C-4´ (Figura 5.11).

La interacción entre los protones del grupo etílico en (3.21 y 1.26 ppm), además de las interacciones propias del sistema quinolínico estudiado, fueron confirmadas a través del experimento COSY (Figura 5.12), lo que comprueba la formación de 2-(4-*N*-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**5.3c**), en condiciones de reducción catalítica (10% Pd/C) en metanol y usando como co-solvente acetonitirilo.

Figura 5.12. Espectro COSY de la 2-(4-(*N*-etilaminofenil)-6-metilquinolina (**5.3c**).



En resumen, el uso de las condiciones de Pd/C en metanol y modificando tanto la cantidad de catalizador como el co-solvente de la reacción se obtienen diferentes derivados quinolínicos, que surgen de la versatilidad del Pd (agente reductor y oxidante) (Esquema 5.7).

Esquema 5.7. Reducción catalítica de las N-[2-(nitrofenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas con H_2/Pd/C.

Aunque los resultados obtenidos anteriormente son muy interesantes a nivel químico y analítico, el interés principal de esta sección consistía en la búsqueda de condiciones adecuadas para la reducción del grupo nitro de las tetrahidroquinolinas sustituidas. Por eso, se buscaron otras condiciones apropiadas para esta transformación.

Experimento 2 y 3: Reducción con $NaBH_4$ y $HCOONH_4$

El sustrato (**5.1b**) fue sometido a las reacciones de reducción bajo diferentes condiciones para lograr obtener los aminoderivados (**5.2b**) (Esquema 5.8).

Esquema 5.8. Reducción catalítica de nitrotetrahidroquinolinas con $NaBH_4$ y $HCOONH_4$.

El análisis por CG-EM de los crudos de las reacciones realizadas con $NaBH_4$ (MeOH:CH_2Cl_2, t.a, 16 h) y con $HCOONH_4$ (MeOH:CH_2Cl_2, 2:1, 60 °C, 16 h) indicó la presencia del compuesto deseado (**5.2b**) (t_R 38.54 min, m/z 335) y también de muchos productos secundarios, ya que estos métodos no dieron los resultados satisfactorios para nuestro objetivo, los estudios no fueron continuados.

Experimento 4: Uso del sistema $NaBH_4/NiCl_2$

La reacción de reducción de nitro compuestos con borohidruro de sodio y níquel Raney en metanol es ampliamente conocida.[146] La modificación de estas metodologías se llevó a cabo usando cloruro de níquel II (10% mol $NiCl_2$) y borohidruro de sodio (3 mol $NaBH_4$), como método para la reducción de aminofenil derivados (**5.1a-e**) (Esquema 5.9).

Esquema 5.9. Preparación de amino derivados (**5.2a-e**) con el sistema $NaBH_4/NiCl_2$.

Los compuestos (**5.2a-e**) sintetizados fueron obtenidos como sólidos de color amarillo, con excelentes rendimientos (Tabla 5.5).

Tabla 5.5. Datos físicos para las N-[2-(aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas (**5.2a-e**).

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_3	NH_2	Formula Molecular	Peso Molecular	P.f (°C)	Rto. (%)
1	**5.2a**	H	CH_3	H	H	*p*-	$C_{20}H_{23}N_3O$	321.42	233-234	95
2	**5.2b**	CH_3	H	CH_3	H	*p*-	$C_{21}H_{25}N_3O$	335.44	255-258	97
3	**5.2c**	H	H	H	H	*m*-	$C_{19}H_{21}N_3O$	307.39	195-198	95
4	**5.2d**	H	CH_3	H	H	*m*-	$C_{20}H_{23}N_3O$	321.42	196-200	92
5	**5.2e**	H	H	OCH_3	H	*m*-	$C_{20}H_{23}N_3O_2$	337.42	155-156	98

La estructura de los compuestos obtenidos (**5.2a-e**) se confirmó por IR, CG-EM y ^{1}H RMN. Teniendo éxito en este último experimento, se pudo avanzar hacia la construcción de nuevas moléculas bi-tetrahidroquinolínicas, la N,N'-[5,7-dimetil-2'-(4-nitrofenil)-1,1',2,2',3,3',4,4'-octahidro-2,6'-biquinolina-4,4'-dil] dipirrolidin-2-ona (**5.2f**) fue sintetizada a partir de la molécula (**5.2b**) (Esquema 5.9) usando las condiciones de la reacción iDA con $BiCl_3$ (20 % mol) como catalizador, con un rendimeinto del 70%. La octahidro-2,6'-biquinolina (**5.2f**) fue analizada usando las técnicas de rigor encontrando que sus características espectrales confirman la estructura propuesta.

Antes de avanzar en el desarrollo de las siguientes etapas de síntesis, vale la pena mencionar todo el trabajo desarrollado en torno a la búsqueda del método de reducción “ideal”, que se resume en el Esquema 5.10

Esquema 5.10. Productos obtenidos a partir de los nitroderivados (**5.1a**,**b**) con diversos catalizadores.

5.1.3 Tercera etapa: Obtención de quinolinas 2-(4-aminofenil) sustituidas (5.3a-e)

La preparación de las quinolinas 2-(aminofenil) sustituidas (**5.3a-e**) se llevó a cabo por la reacción de oxidación del sistema tetrahidroquinolínico correspondiente utilizando azufre elemental con temperaturas entre 200-230 °C (Esquema 5.11). Esta reacción se acompaña con la eliminación del fragmento pirrolidónico.

Esquema 5.11. Síntesis de las quinolinas 2-(aminofenil) sustituidas vía oxidación con azufre.

Las 2-aminofenil quinolinas fueron sintetizadas con buenos rendimientos (Tabla 5.5).

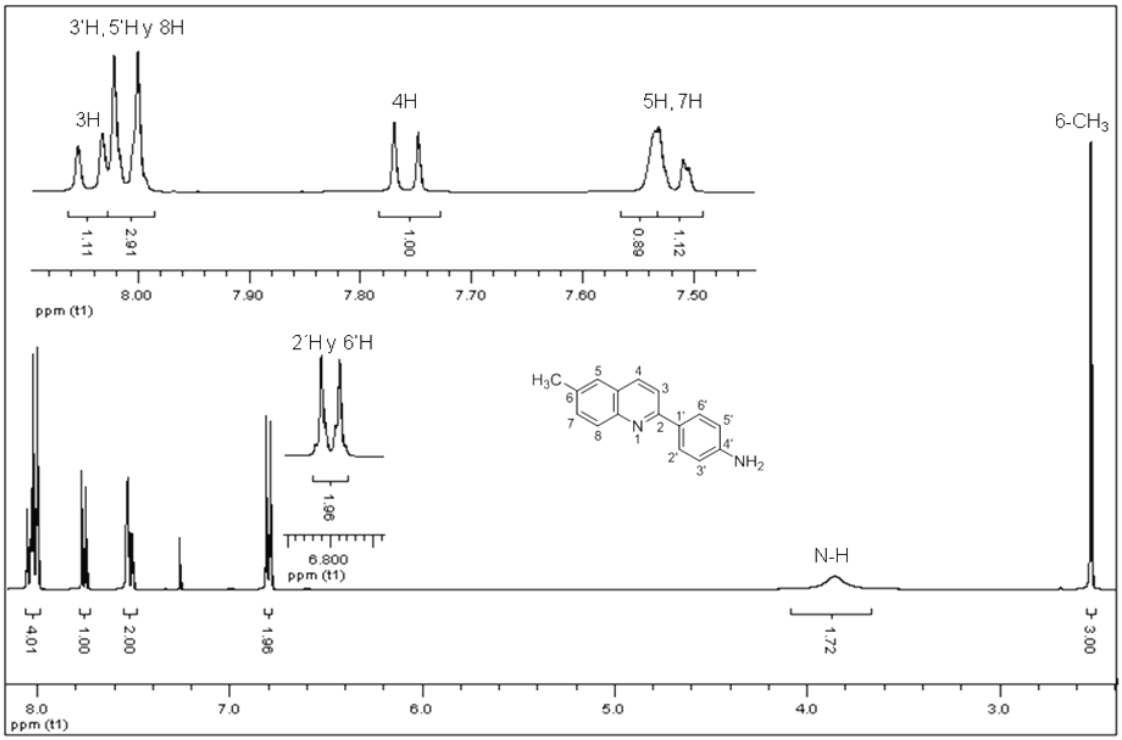
Tabla 5.5. Datos físicos para las 2-(aminofenil)quinolinas (**5.3a-e**).

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_3	NH_2	Formula Molecular	Peso Molecular	Pf (°C)	Rto (%)
1	**5.3a**	H	CH_3	H	H	*p*-	$C_{16}H_{14}N_2$	234.30	178-179	89
2	**5.3b**	CH_3	H	CH_3	H	*p*-	$C_{17}H_{16}N_2$	248.32	115-116	73
3	**5.3c**	H	H	H	H	*m*-	$C_{15}H_{12}N_2$	220.27	111-112	70
4	**5.3d**	H	CH_3	H	H	*m*-	$C_{16}H_{14}N_2$	234.30	100-101	85
5	**5.3e**	H	H	OCH_3	H	*m*-	$C_{16}H_{14}N_2O$	250.30	102-103	80

La estructura del compuesto fue elucidada por medio de técnicas analíticas como IR, CG-EM y ^{1}H RMN. El espectro IR del compuesto (**5.3a**) permite observar la desaparición de la banda aguda del grupo pirrolidónico cerca de 1666 cm^{-1}.

Los análisis por ^{1}H RMN permitieron elucidar la estructura. En el caso de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**5.3a**), los protones pertenecientes al grupo metilo (6-CH_3), se observaron como un singulete en 2.53 ppm, mientras los protones amínicos se presentaron como un singulete ancho en 3.86 ppm (Figura 5.13).

Figura 5.13. Espectro de ^{1}H-RMN de la 2-(4-aminofenil)-6-metilquinolina (**5.3a**).



Por otra parte, en la zona 8.04 (d, *J* = 8.7 Hz) ppm se encontró la señal perteneciente al protón 3-H, mientras los protones 3'-H, 5'-H y 8-H fueron solapados en la zona 7.90-8.10 ppm.

Los protones 4-H y 5-H están presentes en las zonas 7.76 (d, *J* = 8.6 Hz), 7.53 (s) ppm, respectivamente y el protón 7-H en 7.52 (dd, *J* = 8.8, 1.3 Hz) ppm. Por último, los protones 2'-H y 6'-H se presentaron como un doblete de triplete con *J* = 8.6 y 2.0 Hz.

5.1.4 Cuarta etapa: Obtención de nuevos 2,6'-biquinolinas sustituidas

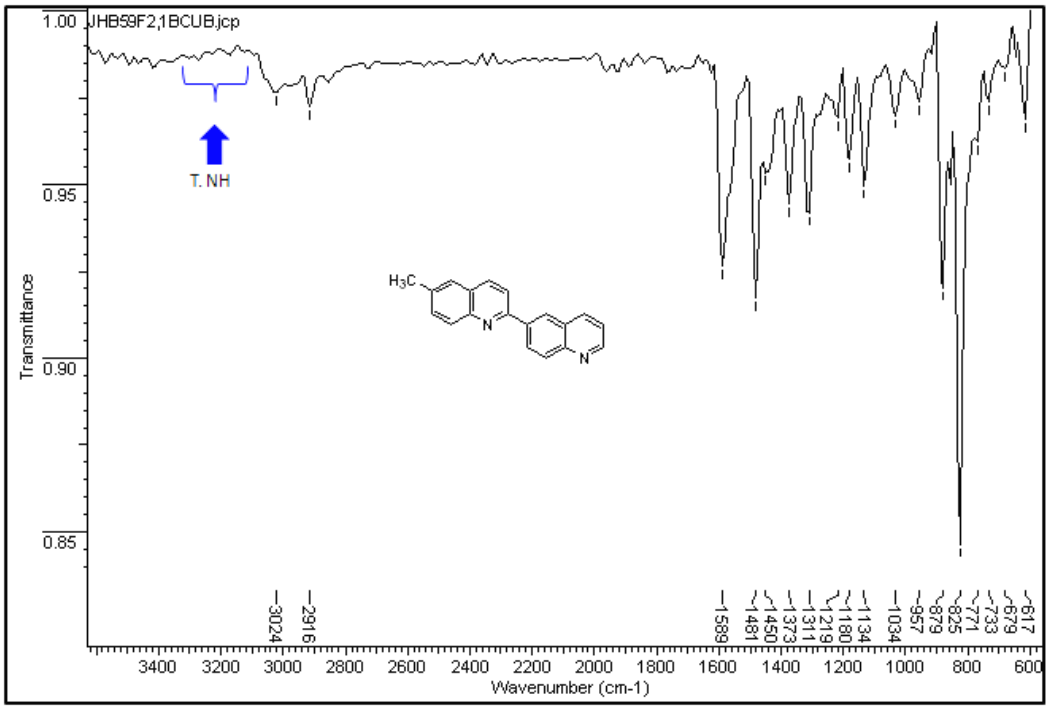
Los productos finales del Esquema 5.2, es decir, las 2,6'-biquinolinas sustituidas (**5.4a, b**) fueron preparadas con rendimientos moderados utilizando la reacción de Skraup (glicerina, H_2SO_4/NaI, 120 °C, 12 h) (Esquema 5.12).

Esquema 5.12. Síntesis de las 2,6'- biquinolinas sustituidas mediante la síntesis de Skraup.

Estos productos fueron purificados por columna cromatográfica y aislados como sustancias sólidas y estables (Pf: (**5.3a**): 152-153°C, (**5.3b**): 77-79 °C).

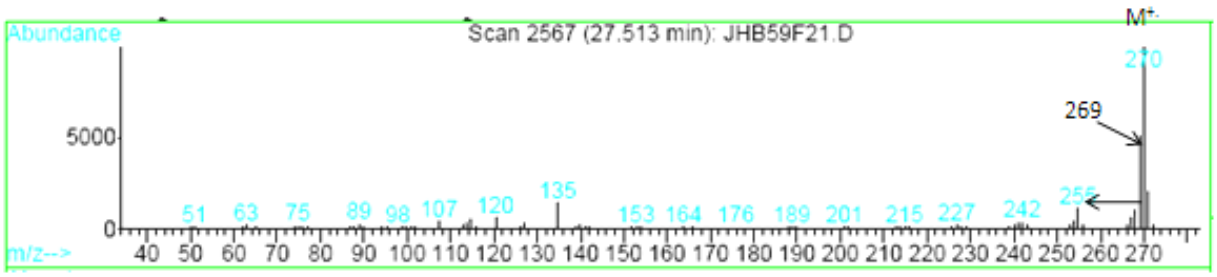
Se presenta a continuación el espectro infrarrojo de la 6-metil-2,6'-biquinolinas (**5.4a**), donde se observa la desaparición del grupo amino secundario de su precursor (Figura 5.14).

Figura 5.14. Espectro IR de la 6-metil-2,6'-biquinolina (**5.4a**).



El espectro de masas es característico de un compuesto aromático de masa molecular 270 g/mol (Figura 5.15).

Figura 5.15. Espectro de masas de la 2,6'-bilquinolina (**5.4a**).

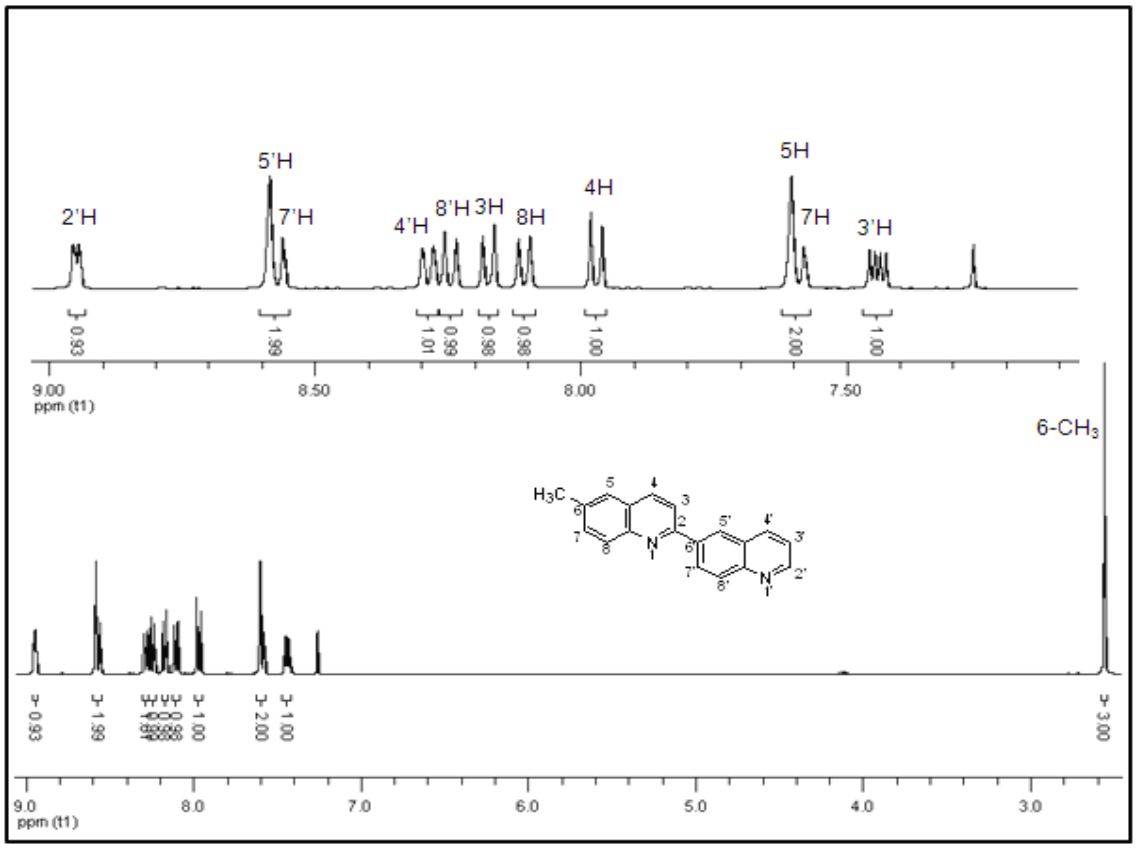


En la Figura 5.16 se presenta el espectro de ^{1}H RMN de la molécula (**5.4a**), donde se observan señales netamente aromáticas con excepción de un singulete en 2.55

ppm característico del grupo metilo en C-6. Por otra parte, en 7.60 y 8.10 ppm se encuentran las señales correspondientes a los protones 5-H y 8-H, mientras el protón 7-H se presenta como un multiplete entre 7.60-7.57 ppm, los protones 3-H y 4-H se observan como dobletes con constante de acoplamiento 8.6 Hz en 8.17 y 7.96 ppm, respectivamente.

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

Figura 5.16. Espectro ^{1}H-RMN de la 6-metil-2,6'-biquinolinas (**5.4a**).



Así, realizando las cuatro etapas sintéticas y partiendo de anilinas y nitro benzaldehídos se logró construir nuevas 2,6'-biquinolinas. Cabe notar que el estudio de transformación del grupo NO_2 en NH_2 (segunda etapa) fue imporante para cumplir nuestro objetivo.

Desarrollando un nuevo protocolo eficiente y simple, se obtuvieron amino fenil derivados (**5.2a-e**) que pueden ser utilizados en síntesis de diversos poliheterociclos además de las 2,6'-biquinolinas. Por ejemplo, utilizando procesos reiterativos, con la reacción iDA de los compuestos (**5.2a-e**), se puede llegar a nuevas y diversas moléculas quinolínicas (**5.4c-e**) (Esquema 5.13).

Esquema 5.13. Síntesis de las 2,7'-biquinolinas vía reacción iDA.

Tabla 5.6. Datos físicos de las biquinolinas sintetizadas obtenidas por las reacciones de Skraup e iDA.

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_4	Formula Molecular	Peso Molecular	P.f	Rto. (%)
1	**5.3c**	H	H	H	H	$C_{28}H_{24}N_4O_3$	464.52	134-136	58
2	**5.3d**	H	CH_3	H	H	$C_{29}H_{26}N_4O_3$	478.54	138-140	60
3	**5.3e**	H	H	OCH_3	H	$C_{29}H_{26}N_4O_4$	494.54	156-158	65

Las N-[2'-(3-nitrofenil)-1',2',3',4'-tetrahidro-(2,7'-biquinolin)-4'-il)] pirrolidin-2-onas (**5.4c-e**) fueron obtenidas como sólidos estables con rendimientos aceptables (33-65%) (Tabla5.6).

5.2 Conclusiones

1. Se diseñaron rutas eficientes de obtención para la octahidro 2,6'- y 2,7'-biquinolinas sustituidas usando la metodología secuencial reacción iDA/oxidación, una vez más validando el potencial sintético para diversificar el anillo quinolínico.

2. Durante la realización de su síntesis de cuatro etapas se encontraron las condiciones de reacción de reducción del grupo NO_2 ($NaBH_4/NiCl_2/MeOH$) que hicieron posible la conversión total, eficiente y selectiva de este grupo, que podría ser útil herramienta adicional de la síntesis orgánica de los compuestos bioactivos.

3. Se confirmó por los datos de RMN y DRX, una vez más, la alta diastereoselectividad de la reacción iDA de tres componentes entre benzaldehídos, anilinas y NVP lo que se manifiesta en la formación de los productos únicos,- las N-(2-aril-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-onas con la configuración *cis*- de los sutituyentes C-2 y C-4, este hecho confirma la regla de la formación de los aductos endo.

Capítulo VI

Quinolinas y tetrahidroquinolinas sustituidas. Evaluación y análisis de sus diversas actividades biológicas

Justificación

La química medicinal presenta la relación perfecta entre la química orgánica y los estudios farmacológicos, la primera ofrece los métodos de construcción, mientras la segunda da respuesta acerca de los mecanismos moleculares de invasión y ciclo de vida. La simbiosis química orgánica-bioquímica suele ser la base de los estudios estructura-actividad, aspecto importante no solo en la descripción de los mecanismos de acción de las moléculas, sino en la búsqueda y desarrollo de agentes más efectivos. En este punto las características estructurales y, por tanto, químicas de una molécula, permiten a los científicos efectuar una búsqueda racional de nuevos compuestos con potencial actividad.

La familia de las quinolinas ha sido de alto impacto debido al amplio espectro de actividades que exhiben sus derivados; éstos pueden actuar como agentes antiparasitarios, antifúngicos, virucidas, etc. Razón por la cual, el desarrollo de nuevas rutas que permitan construir y modificar el núcleo quinolínico es objeto constante de investigación.[147] La ejecución de dichas rutas tiene como objetivo acceder a los sistemas activos y realizar modificaciones, que permitan mejorar sus parámetros físico-bioquímicos.

Al estudiar los ejemplos históricos del desarrollo de quinina,[148, 149]cloroquina,[150, 151] estreptonigrina,[152, 153] criptolepina,[154, 155] se puede concluir que la relación entre química orgánica y bioquímica, que da paso a la química medicinal está marcada por el constante estudio de los diferentes modelos (alcaloides) en la naturaleza o aquellos que son fruto del esfuerzo sintético, además del riguroso análisis de sus aplicaciones biológicas.[156] Lo que nos lleva a la potencialización de los modelos a partir de la diversificación estructural.

Las reacciones de iDA multicomponentes realizadas durante este trabajo permitió generar nuevas bibliotecas pequeñas de (tetrahidro)quinolinas polifuncionalizadas (Figura 6.1).

Figura 6.1. Diversificación estructural del núcleo (tetrahidro)quinolínico y nuevas bibliotecas pequeñas de quinolinas sustituidas.

Algunas de las quinolinas y tetrahidroquinolinas sintetizadas fueron preparadas para estudios biológicos buscando una nueva información biomédica.

6.1 Actividad antifúngica de nuevas 2-(hetero)arilquinolinas

Las infecciones fúngicas han emergido como la mayor causa de morbidez y a menudo de mortalidad en pacientes inmunocomprometidos en las pasadas décadas.[157] La eficacia limitada y alta toxicidad de los fármacos antifúngicos disponibles han puesto en evidencia la necesidad de nuevos agentes antifúngicos que puedan constituir alternativas a los fármacos existentes.[158]

Un importante requerimiento de los nuevos agentes antifúngicos es que estos compuestos deben inhibir no sólo las cepas estándares sino también las aisladas en clínica de los fungís más relevantes.[159, 160]

Las diversas quinolinas y tetrahidroquinolinas analizadas han sido divididas en grupos, de acuerdo con sus características estructurales (sustitución en C-2) (Los ensayos antifúngicos fueron realizados en el departamento de farmacognosia de la Universidad Nacional de Rosario (Rosario, Argentina) con la colaboración de la Profesora Susana Zacchino).

.

El grupo I, conformado por 2-aril (arilvinil)quinolinas, el grupo II conformado por las quinolinas piridil (piridil vinil) sustituidas y las quinolinas 2,3-dialquil sustituidas forman parte del grupo III. Por último, el grupo IV contiene moléculas tetrahidroquinolínicas (Figura 6.2).

Figura 6.2. Moléculas (tetrahidro)quinolínicas usadas en los ensayos antifúngicos.

En la Tabla 7.1 se presentan las propiedades de las diversas quinolinas C-2 sustituidas pertenecientes al grupo I, en donde se presentan algunas de sus propiedades y los valores de pKa y Log P.

La concentración inhibitoria mínima (MIC) de las quinolinas del grupo I fue determinada en el rango de concentraciones de 250 a 0.98 µg/mL, se consigna la concentración mínima de cada derivado quinolínico, contra una bateria de nueve hongos patógenos oportunistas estandarizados (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* y *Saccharomyces cerevisae*), hialohipomicetos (*Aspergillus* spp.) así como dermatofitos (*Microsporum* y *Tricophyton* spp.). La estructura molecular de cada compuesto esincluída para un mejor análisis de sus propiedades (Tabla 6.1).

Tabla 6.1. Parámetros fisicoquímicos de las 2-arilquinolinas del grupo I.

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_4	Fórmula Molecular	Peso Molecular	pKa	log*P*
1	**2.6a**	H	H	H	H	$C_{15}H_{11}N$	205.25	4.54 ± 0.40	3.90 ± 0.25
2	**2.6b**	H	Me	H	H	$C_{16}H_{13}N$	219.28	4.67 ± 0.43	4.36 ± 0.25
3	**2.6c**	H	Et	H	H	$C_{17}H_{15}N$	233.31	4.65 ± 0.43	4.89 ± 0.25
4	**2.6d**	H	NO_2	H	H	$C_{15}H_{10}N_2O_2$	250.25	2.71 ± 0.43	3.66 ± 0.27
5	**2.6e**	H	F	H	H	$C_{15}H_{10}FN$	223.25	3.79 ± 0.43	3.98 ± 0.35
6	**2.6f**	H	Cl	H	H	$C_{15}H_{10}ClN$	239.70	3.65 ± 0.43	4.55 ± 0.26
7	**2.6g**	Me	H	Me	H	$C_{17}H_{15}N$	233.31	5.18 ± 0.50	4.82 ± 0.25
8	**2.6h**	H	-OCH_2O-		H	$C_{16}H_{11}NO_2$	249.26	4.80 ± 0.50	4.10 ± 0.33
9	**2.7**	H	H	H	H	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	336.38	4.03 ± 0.61	3.76 ± 0.32
10	**2.13a**	H	CH_3	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	350.41	4.15 ± 0.61	4.22 ± 0.32
11	**2.13b**	H	H	C_2H_5	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	4.37 ± 0.61	4.75 ± 0.32
12	**2.13c**	H	CH_3O	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_4$	366.41	3.97 ± 0.61	3.85 ± 0.34
13	**2.13d**	CH_3	H	H	CH_3	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	4.18 ± 0.61	4.68 ± 0.32
14	**2.13e**	CH_3	H	CH_3	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	4.65 ± 0.61	4.68 ± 0.32
15	**2.13f**	CH_3O	H	CH_3O	H	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	396.44	2.25 ± 0.61	3.49 ± 0.40
16	**2.13g**	H	CH_3O	H	CH_3O	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	396.44	4.11 ± 0.61	4.29± 0.40
17	**2.13h**	H	Cl	H	H	$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$	370.83	3.13 ± 0.61	4.41 ± 0.34
18	**2.13i**	H	F	H	H	$C_{20}H_{19}FN_2O_3$	354.37	3.26 ± 0.61	3.84 ± 0.42
19	**3.11a**	H	H	H	H	$C_{18}H_{13}NO_2$	275.30	3.95 ±0.61	4.82 ± 0.40

*Los dastos teóricos de pKa y logP fueron calculados usando el programa ACDLabs 4.0.

En la Tabla 6.2 se observa que la quinolina (**2.6a**) presentó una buena actividad contra hongo *C. neoformans* (MIC = 31.2 µg/mL), mientras el resto de los compuestos de la serie no mostró ninguna actividad contra este hongo, excepto la quinolina (**2.6h**) (MIC = 125 µg/mL).

Tabla 6.2. Concentración inhibitoria minima (MICs en µg/mL) de las quinolinas 2-sustituidas.

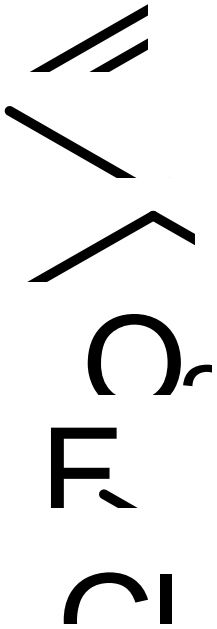
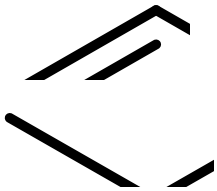
Num.	Comp.	Estructura	*C.a*	*S.c*	*C.n*	*A.fu*	*A.fl*	*A.n*	*M.g*	*T.r*	*T.m*
1	**2.6a**		250	125	31.2	>250	>250	>250	16	25	25
2	**2.6b**		>250	>250	250	>250	>250	>250	250	250	250
3	**2.6c**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250
4	**2.6d**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
5	**2.6e**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	250	250	250
6	**2.6f**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
7	**2.6g**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
8	**2.6h**		>250	>250	125	>250	>250	>250	250	250	250
9	**2.12a**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
10	**2.12b**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
11	**2.12c**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250

Tabla 6.2. Continuación.

Num.	Comp.	Estructura	*C.a*	*S.c*	*C.n*	*A.fu*	*A.fl*	*A.n*	*M.g*	*T.r*	*T.m*
13	**2.12e**		n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t
14	**2.12f**		n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t
15	**2.12g**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
16	**2.12h**		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250
17	**2.12i**		n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t
18	**2.12j**		n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t	n.t
Amp			1	0.5	0.25	0.5	0.5	0.5	----	----	----
Keto			0.5	0.5	0.25	0.125	0.5	0.25	0.05	0.025	0.025
Terb			----	----	----	----	----	----	0.04	0.01	0.04

* C.a*: Candida albicans*, S.c: *Saccharomyces cerevisiae*, C.n: *Cryptococcus neoforman, A.fu: Aspergillus flavus*, Afl: *Aspergillus fumigatus*, A.n: *Aspergillus niger*, M.g: *Microsporum gipseum*, T.r: *Trichophyton rubrum*, T.m: *Trichophyton mentagrophytes*, Amp: anfotericina B, Keto: ketoconazol, Terb: terbinafina.

El hecho de que el compuesto (**2.6a**) sea activo contra *C. neoformans* es altamente interesante debido a que este hongo se convierte en una complicación importante para pacientes inmunocomprometidos. Esta especie micótica es la causa principal de la meningioencefalitis en pacientes con SIDA, un nuevo compuesto que actúe sobre él hongo es de importantancia farmacológica.[161]

La 2-fenilquinolina (**2.6a**) inhibe modramente especies del género *S. cerevisiae* (MIC = 125 µg/mL), además de las interesantes propiedades exhibidas contra

especies de dermatofitos (MIC, *M. gipseum* = 16 µg/mL, *T. rubrum* = 25 µg/mL, *T. mentagrophytes* = 25 µg/mL). Del análisis de las estructuras y las actividades exhibidas por los compuestos del grupo I, se pueden extraer las siguientes observaciones generales: a) El sistema quinolínico no es por si mismo suficiente para la actividad antifúngica, lo que se observa claramente en la pérdida de actividad del resto de compuestos; b) Para esta serie de compuestos la quinolina 2-fenil sustituida (**2.6a**) (sin ningún tipo de sustituyente) fue la más activa contra *C. neoformans* (MIC = 31.2 µg/mL), además de una buena actividad contra dermatofitos (MICs = 16-25 µg/mL).

El grupo II reúne las 2-piridil quinolinas (**2.19**) y sus análogos C-2 vinil piridil sustituidos (**3.11**) (Tabla 6.3).

Tabla 6.3. Parámetros físicos de las piridilquinolinas del grupo II.

Num.	Comp.	R_1	R_2	Ar	Formula Molecular	Peso Molecular	pKa	log*P*
1	**2.19a**	C_2H_5	H	α	$C_{16}H_{14}N_2$	234.30	-3.52 ± 0.19	3.55 ± 0.26
2	**2.19b**	CH_3	H	β	$C_{15}H_{12}N_2$	220.27	0.65 ± 0.12	3.07 ± 0.26
3	**2.19c**	Cl	H	β	$C_{14}H_9ClN_2$	240.69	0.07 ± 0.61	3.25 ± 0.27
4	**2.19d**	F	H	β	$C_{14}H_9FN_2$	224.23	0.20 ± 0.61	2.68 ± 0.36
5	**2.19e**	H	H	γ	$C_{14}H_{10}N_2$	206.24	-0.52 ± 0.10	2.51 ± 0.26
6	**2.19f**	CH_3	H	γ	$C_{15}H_{12}N_2$	220.27	-0.51 ± 10	2.97 ± 0.26
7	**2.19g**	Cl	H	γ	$C_{14}H_9ClN_2$	240.69	-0.89 ± 0.10	3.16 ± 0.27
8	**2.19h**	H	Cl	γ	$C_{14}H_9ClN_2$	240.69	-1.79 ± 0.61	2.76 ± 0.27
9	**3.11b**	F	H	α	$C_{16}H_{11}FN_2$	250.27	2.35 ± 0.61	3.41 ± 0.40
10	**3.11c**	H	H	β	$C_{16}H_{12}N_2$	232.28	2.49 ± 0.11	3.46 ± 0.30
11	**3.11d**	Cl	H	β	$C_{16}H_{11}ClN_2$	266.72	2.32 ± 0.11	4.10 ± 0.32
12	**3.11e**	F	H	β	$C_{16}H_{11}FN_2$	250.27	2.31 ± 0.11	3.53 ± 0.37
13	**3.11f**	H	H	γ	$C_{16}H_{12}N_2$	232.28	3.56 ± 0.61	3.21 ± 0.29
14	**3.11g**	Cl	H	γ	$C_{16}H_{11}ClN_2$	266.72	2.66 ± 0.61	3.85 ± 0.31
15	**3.11h**	F	H	γ	$C_{16}H_{11}FN_2$	250.27	2.80 ± 0.61	3.28 ± 0.37

Los resultados de los bioensayos antimicóticos de este grupo mostraron una nueva información interesante (Tabla 6.4). Se destacan las quinolinas (**2.19c**), (**2.19h**), (**3.11f**) y (**3.11h**) por ser moderadamente activos contra los hongos dermatofitos (*M. gipseum*, *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*) con MIC 31.5 - 62.5 µg/mL. Otras piridilquinolinas (**2.19a**), (**2.19e**) y (**3.11f**) también poseen actividad contra el hongo *C. albicans* (MIC = 62.5 µg/mL).

A partir de estos resultados se pudieron hacer las siguientes observaciones de forma general:

a) Las 2-piridilquinolinas eran las moléculas más activas, destacándose los compuestos (**2.19a**) y (**2.19e**) que inhiben el crecimiento de todo el panel de hongos (9 cepas);

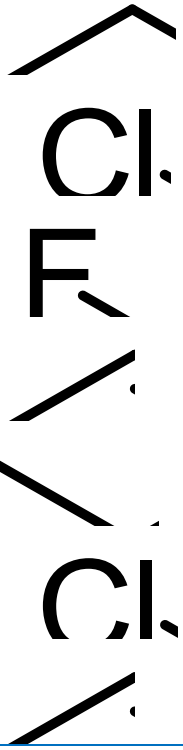
b) La "separación" del anillo de piridina por una cadena vinílica no favoreció la actividad;

c) La naturaleza del anillo piridínico (α-, β-, γ-) no tuvo mucha influencia sobre la actividad;

d) La sustitución del anillo quinolínico por átomos de hálogeno (Cl y F) no fue un factor determinante sobre la actividad;

e) Las siete quinolinas de ambas series eran activas contra las dos cepas "problemáticas" (*C. neoformans* y *C. albicans*).

Tabla 6.4. Concentración inhibitoria mínima (MICs en µg/mL) de las quinolinas 2-sustituidas (**2.19a-h**) y (**3.11a-h**).

Comp.	Estructura	*Ca*	*Ct*	*Sc*	*Cn*	*Afl*	*Afu*	*Ani*	*Mg*	*Tr*	*Tm*
2.19a		62.5 / 250	62.5 / >250	62.5 / 250	31.25 / 125	62.5 / 125	62.5 / 125	250 / >250	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5
2.19c		>250	>250	>250	62.5 / 125	>250	>250	>250	31.25 /125	31.25 /125	31.25 /125
2.19d		>250	>250	>250	62.5 / 250	125 / 250	125 / 250	250 / >250	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5
2.19e		62.5 / 250	125 / >250	62.5 / 250	62.5 / 125	62.5 / 125	62.5 / 125	62.5 / 125	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5
2.19f		125 / 250	125 / 250	62.5 / 125	62.5 / 125	62.5 / 125	62.5 / 125	125 / 250	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5
2.19g		>250	>250	>250	125 / 250	>250	>250	>250	125 / 125	125 / 125	125 / 125
2.19h		>250	>250	>250	125 / 250	>250	>250	>250	31.25 / 62.5	31.25 / 62.5	62.5 / 125

* C.a*: Candida albicans*, S.c: *Saccharomyces cerevisiae*, C.n: *Cryptococcus neoforman, A.fu: Aspergillus flavus*, Afl: *Aspergillus fumigatus*, A.n: *Aspergillus niger*, M.g: *Microsporum gipseum*, T.r: *Trichophyton rubrum*, T.m: *Trichophyton mentagrophytes*, Amp: amfotericina B, Keto, ketoconazol, Terb: terbinafina.

Tabla 6.4. Continuación.

Comp.	Estructura	*Ca*	*Ct*	*Sc*	*Cn*	*Afl*	*Afu*	*Ani*	*Mg*	*Tr*	*Tm*
3.11a		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125 / 250	125 / 250	125 / 250
3.11b		125 / >250	250 / >250	250 / >250	125 / >250	250 / >250	250 / >250	>250	125 / >250	125 / >250	125 / >250
3.11c		250 / >250	250 / >250	250 / >250	125 / 250	125 / >250	125 / >250	125 / >250	62.5 / 250	62.5 / 250	62.5 / 250
3.11d		>250	>250	>250	>250	250 / >250	250 / >250	>250	250 / >250	250 / >250	250 / >250
3.11f		62.5 / 250	62.5 / 250	62.5 / 250	62.5 / 125	125 / 250	125 / 250	125 / >250	31.25 / 125	31.25 / 125	31.25 / 125
3.11h		125 / >250	125 / >250	125 / >250	125 / 250	250 / >250	250 / >250	250 / >250	62.5 / 125	62.5 / 125	62.5 / 125
		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125 / 250	125 / 250	125 / 250

* C.a*: Candida albicans*, S.c: *Saccharomyces cerevisiae*, C.n: *Cryptococcus neoforman, A.fu: Aspergillus flavus*, Afl: *Aspergillus fumigatus*, A.n: *Aspergillus niger*, M.g: *Microsporum gipseum*, T.r: *Trichophyton rubrum*, T.m: *Trichophyton mentagrophytes*, Amp: amfotericina B, Keto, ketoconazol, Terb: terbinafina.

Teniendo en cuenta esta última observación se llevó a cabo un estudio adicional, analizando los porcentajes de inhibición a diferentes concentraciones de algunas moléculas seleccionadas (Tabla 6.5 y 6.6).

La Tabla 6.5 presenta las actividades inhibitorias de las moléculas seleccionadas sobre la especie *C. neoformans*, se puede notar que casí todas las quinolinas ensayadas inhiben el crecimiento del hongo por encima del 50% en concentraciones entre 15.6 - 7.8 µg/mL. Se destacan las quinolinas (**2.19a, b**) y (**2.19f**), que impiden el crecimiento fúngico por encima del 50%, incluso a concentraciones de 3.9 µg/mL (**2.19a**, **2.19b**).

El mismo estudio frente al hongo *C. albicans* fue realizado (Tabla 6.6). Al revisar los resultados obtenidos se puede observar que todas las quinolinas analizadas inhiben por encima del 58% a concentraciones de 15 µg/mL, a concentraciones más bajas (7.8 µg/mL), se encuentran tres moléculas (**2.19a**), (**2.19c**) y (**3.11f**); las dos últimas inhiben por encima del 70%. Sin embargo, estas tres quinolinas no llegan a inhibir la mitad de la población micótica a concentración de 3.9 µg/mL.

El análisis comparativo de estos resultados (Tabla 6.5 y 6.6) indicó que de forma general las quinolinas piridil sustituidas poseen mejores resultados como inhibidores para el crecimiento de la especie *C. neoformans* que para *C. albicans*.

Para correlacionar las relaciones cualitativas de estructura actividad descritas anteriormente, con algunos parámetros cuantitativos, se calculó logP y pKa para las quinolinas estudiadas, con el fin de comparar estos valores con las MICs de las especies *C. neoformans* y *T. mentagrophytes*, que son de importancia clínica.

Es conocido que logP (logaritmo del coeficiente de partición en sistemas bifásicos) describe la hidrofobicidad macroscópica de una molécula, el cual es un factor que

determina su habilidad para penetrar las membranas de células fúngicas, influenciando la actividad antifúngica de los compuestos.

La comparación de los valores de logP y MICs contra *T. mentagrophytes* muestran que esta propiedad, no juega un rol importante en la actividad antifúngica, ya que logP posee un valor similar tanto para moléculas activas como así como para compuestos inactivos. El mismo comportamiento es encontrado para los valores de actividad contra *C. neoformans.*

Otro grupo de moléculas analizado eran las quinolinas 2,3-alquil sustituidas (**4.4a-e**) (grupo II) y tetrahidroquinolinas (grupo IV) (Tabla 6.7).

Tabla 6.7. Parámetros fisicoquímicos de las quinolinas y tetrahidroquinolinas del grupo III y Grupo IV.

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_4	Formula Molecular	Peso Molecular	pKa	log*P*
1	**2.12a**	H	H	H	H	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	336.38	-0.77 ± 0.20	2.00 ± 0.59
2	**2.12b**	H	CH_3	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_3$	350.41	-0.73 ± 0.20	2.46 ± 0.59
3	**2.12c**	H	H	C_2H_5	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	-0.73 ± 0.20	2.99 ± 0.59
4	**2.12d**	H	CH_3O	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_4$	366.41	-0.76 ± 0.20	1.82 ± 0.61
5	**2.12e**	CH_3	H	H	CH_3	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	-0.73 ± 0.20	2.92 ± 0.60
6	**2.12f**	CH_3	H	CH_3	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	-0.75 ± 0.20	2.92 ± 0.60
7	**2.12g**	CH_3O	H	CH_3O	H	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	396.44	-0.80 ± 0.20	1.98 ± 0.71
8	**2.12h**	H	CH_3O	H	CH_3O	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	396.44	-0.79 ± 0.20	1.91 ± 0.71
9	**2.12i**	H	Cl	H	H	$C_{20}H_{19}ClN_2O_3$	370.83	-0.81 ± 0.20	2.78 ± 0.70
10	**2.12j**	H	F	H	H	$C_{20}H_{19}FN_2O_3$	354.37	-0.81 ± 0.20	2.45 ± 0.66
11	**4.3b**	H	CH_3	H	H	$C_{16}H_{24}N_2O$	260.37	-0.75± 0.40	3.69 ± 0.46
12	**4.3c**	H	CH_3O	H	H	$C_{16}H_{24}N_2O_2$	276.37	-0.78± 0.40	3.05 ± 0.47
13	**4.3d**	H	OH	H	H	$C_{15}H_{22}N_2O_2$	262.35	-0.77 ± 0.40	2.49 ± 0.46
14	**4.3e**	H	Cl	H	H	$C_{15}H_{21}ClN_2O$	280.79	-0.82 ± 0.40	4.01 ± 0.57
15	**4.3f**	H	F	H	H	$C_{15}H_{21}FN_2O$	264,34	-0.82 ± 0.40	3.68 ± 0.54
16	**4.5b**	H	CH_3	H	H	$C_{17}H_{23}N$	260,37	5.98 ± 0.50	6.12 ± 0.21
17	**4.5c**	H	CH_3O	H	H	$C_{17}H_{23}NO$	276.37	5.80 ± 0.50	5.75 ± 0.23
18	**4.5e**	H	F	H	H	$C_{16}H_{20}FN$	280.79	5.09 ± 0.50	5.74 ± 0.30

*Los dastos teóricos de pKa y logP fueron calculados usando el programa ACDLabs 4.0.

Tabla 6.5. Actividad antifúngica (% de inhibición) en *Cryptococcus neoformans.*

Comp.	Estructura	250 µg /mL	125 µg /mL	62.5 µg /mL	31.25 µg /mL	15.6 µg /mL	7.8 µg /mL	3.9 µg /mL	MIC100	MIC80	MIC50	MFC*
2.19a		100	100	100	100	97.80 ± 2.35	69.78 ± 2.13	49.78 ± 2.71	31.25	15.6	7.8	125
2.19c		100	100	100	82.08 ± 0.35	68.03 ± 0.77	64.35 ± 2.71	58.78 ± 4.98	62.5	31.25	3.9	125
2.19d		100	100	77.58 ± 3.70	70.88 ± 2.19	49.25 ± 7.23	26.18 ± 0.54	19.38 ± 7.37	125	125	31.25	250
2.19f		100	100	100	80.65 ± 2.60	79.95 ± 2.39	19.87 ± 9.96	5.8 ± 2.28	62.5	15.6	15.6	125
2.19g		100	100	92.34 ± 0.06	89.05 ± 2.60	74.62 ± 5.32	50.38 ± 4.37	39.71 ± 3.66	125	31.25	7.8	250
3.11b		100	100	83.52 ± 0.92	77.87 ± 1.55	69.66 ± 6.30	44.47 ± 5.17	37.28 ± 5.60	125	62.5	15.6	> 250
3.11c		100	100	86.37 ± 5.36	75.21 ± 5.74	42.97 ± 2.66	3.76 ± 3.16	7.84 ± 1.14	125	62.5	31.25	250
3.11f		100	100	100	80.70 ± 0.88	53.27 ± 1.97	29.28 ± 5.37	25.91 ± 8.26	62.5	31.25	15.6	125
3.11h		100	100	81.94 ± 8.44	82.48 ± 5.22	64.92 ± 2.09	41.72 ± 9.67	28.26 ± 4.65	125	31.25	15.6	250

Tabla 6.6. Actividad antifúngica (% de inhibición) en *Candida albicans.*

		250 µg /mL	125 µg /mL	62.5 µg /mL	31.25 µg /mL	15.6 µg /mL	7.8 µg /mL	3.9 µg /mL	MIC100	MIC80	MIC50	MFC*
2.19a		100	100	100	89.69 ± 2.94	85.88 ± 5.53	57.57 ± 11.33	33.06 ± 0.72	62.5	15.6	7.8	250
2.19c		100	100	100	100	80.28 ± 0.18	70.42 ± 4.69	38.78 ± 5.98	31.25	15.6	7.8	250
2.19f		100	100	76.53 ± 6.01	66.78 ± 6.53	58.70 ± 7.54	14.09 ± 8.1	0	125	62.5	15.6	250
3.11b		100	100	92.58 ± 4.30	83.65 ± 4.01	72.76 ± 4.75	48.62 ± 4.67	16.45 ± 6.41	125	31.25	15.6	> 250
3.11c		100	70.76 ± 8.42	60.42 ± 5.62	57.83 ± 3.52	37.59 ± 1.75	26.15 ± 8.63	0	250	250	31.25	> 250
3.11f		100	100	100	100	78.11 ± 10.47	70.66 ± 0.16	33.96 ± 1.84	31.25	15.6	7.8	250
3.11h		100	83.46 ± 0.06	81.05 ± 8.86	89.89 ± 1.87	58.34 ± 0.05	41.94 ± 5.68	19.23 ± 4.41	250	125	15.6	> 250

*MIC: Concentración Inhibitoria Minima, MFC: Concentración Fungicida Minima (por sus siglas en ingles).

Los resultados de bioensayos para compuestos del grupo III indican que las 2-*n*-butil-3-*n*-propilquinolinas (**4.5b**) y (**4.5e**) presentan actividad moderada contra dermatofítos (MIC = 125 µg/mL) (Tabla 6.8).

El último grupo estudiado incluye a las tetrahidroquinolinas polifuncionalizadas, precurosres sintéticos de las quinolinas sustituidas (Figura 6.2), los análisis antifúngicos para estas moléculas mostraron una inhibición por encima de 250 µg /mL.

Tabla 6.8. Continuación concentración inhibitoria minima (MICs en µg/mL) de las quinolinas 2-sustituidas (**4.5**).

Comp.	Estructura	*Ca*	*Ct*	*Sc*	*Cn*	*Afl*	*Afu*	*Ani*	*Mg*	*Tr*	*Tm*
4.5b		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125 / 250	125 / 250	125 / 250
4.5c		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5	62.5 / 62.5
4.5e		>250	>250	>250	>250	>250	>250	>250	125 / 250	125 / 250	125 / 250

* C.a*: Candida albicans*, S.c: *Saccharomyces cerevisiae*, C.n: *Cryptococcus neoforman, A.fu: Aspergillus flavus*, Afl: *Aspergillus fumigatus*, A.n: *Aspergillus niger*, M.g: *Microsporum gipseum*, T.r: *Trichophyton rubrum*, T.m: *Trichophyton mentagrophytes*, Amp: anfotericina B, Keto: ketoconazol. Terb: terbinafina.

Terminando con nuestro estudio y con el fin de analizar el potencial de los compuestos quinolínicos activos no solo contra cepas estandarizadas, sino contra cepas clínicas aisladas de importancia médica, dos moléculas seleccionadas fueron analizadas contra un panel extenso de hongos aislados de pacientes que han sufrido de infecciones fúngicas.

El porcentaje (%) de inhibición presentado por cada quinolina seleccionada fue determinado a cinco concentraciones 100, 50, 25, 12.5, y 6.25 µg/mL, los compuestos fueron analizados sobre 10 cepas de C. *neoformans*, además de 10 cepas de *Candida*, que incluyen cinco clínicas, aisladas de *C. albicans*, estas

últimas fueron incluídas en el panel, debido al incremento en el porcentaje de infecciones no *Candida albicans* en los últimos 10 años, los resultados se presentan en la Tabla 6.9.

Aunque ambas moléculas seleccionadas no se acercaron a los fármacos patrones (Amp y Keto), cabe anotar las siguientes observaciones: a) La 2-(4-piridilquinolina) resultó ser activa tanto contra cepas clínicas de *C. neoformans* como contra cepas de *C. albicans*; b) La misma 2-fenilquinolina inhibió solo a concentraciones de 25 µg/mL, mientras su isóstero llegó a inhibir a algunas cepas a concentraciones de 6.25 µg/mL mostrando valores de inhibición apreciables (83% y 68%) para *C. neoformans* ATCC32264 y *C. neoformans* IM 983086, respectivamente.

Tabla 6.9. Inhibición de las quinolinas 2-fenil (γ-piridil) sustituidas contra cepas de *C. albicans* y *C. neoformans*.

												Amp (µg/mL)	Keto (µg/mL)
		Concentraciones (µg/mL)					Concentraciones (µg/mL)						
		100	50	25	12.5	6.25	100	50	25	12.5	6.25	6.25	6.25
Ca	**10231**	0	0	0	0	0	100	73 ± 3	63 ± 3	41 ± 4	19 ± 3	100	100
Ca	**C126**	---	---	---	---	---	69 ± 5	32 ± 4	0	0	0	100	100
Ca	**C127**	---	---	---	---	---	80 ± 6	65 ± 5	0	0	0	100	100
Ca	**C128**	---	---	---	---	---	88 ± 4	15 ± 3.6	0	0	0	100	100
Ca	**C129**	---	---	---	---	---	85 ± 3	82 ± 4	50 ± 4	3 ± 0.2	0	100	100
Ca	**C130**	---	---	---	---	---	84 ± 5	84 ± 4	48 ± 3	2 ± 0.7	0	100	100
Cg	**C115**	---	---	---	---	---	75 ± 4	4 ± 1	4 ± 2	1 ± 0.1	0	100	100
Ct	**C131**	---	---	---	---	---	100	75 ± 8	60 ± 7	54 ± 5	22 ± 3	100	100
Cp	**C124**	---	---	---	---	---	55 ± 3	5 ± 3	0	0	0	100	100
Ck	**C117**	---	---	---	---	---	66 ± 6	3 ± 2	0	0	0	100	100
Cn	**ATCC 32264**	100	100	77±9	32±4	0	100	100	100	90 ± 5	83 ± 6	100	100
Cn	**IM983040**	50 ± 3	29 ± 3	13 ± 2	4 ± 1	0	45 ± 5	34 ± 6	12 ± 3	0	0	100	100
Cn	**IM972774**	99 ± 4	87 ± 8	35 ± 4	13 ± 1	0	74 ± 5	23 ± 4	8 ± 1	0	0	100	100
Cn	**IM 042074**	84 ± 7	77 ± 4	33 ± 3	7 ± 1	0	92 ± 10	87 ± 12	87 ± 9	76 ± 7	68 ± 6	100	100
Cn	**IM 983036**	32 ± 4	12 ± 3	0	0	0	79 ± 8	69 ± 9	45 ± 12	20 ± 2	0	100	100
Cn	**IM 00319**	47 ± 10	34 ± 2	14 ± 2	0	0	92 ± 3	80 ± 10	52 ± 3	32 ± 6	12 ± 1	100	100
Cn	**IM 972751**	83 ± 9	54 ± 5	22 ± 4	0	0	98 ± 7	20 ± 3	9 ± 2	0	0	100	100
Cn	**IM 031631**	74 ± 5	34 ± 3	15 ± 3	5 ± 2	0	100	75 ± 6	57 ± 12	36 ± 2	12 ± 3	100	100
Cn	**IM 031706**	67 ± 6	46 ± 4	17 ± 2	0	0	100	69 ± 4	57 ± 7	41 ± 5	21 ± 5	100	100
Cn	**IM 961951**	45 ± 4	32 ± 7	10 ± 3	0	0	97 ± 2	89 ± 8	78 ± 9	34 ± 3	4 ± 1	100	100
Cn	**IM 052470**	88 ± 7	76 ± 11	35 ± 5	21 ± 3	0	99 ± 4	75 ± 5	53 ± 6	24 ± 2	0	100	100

6.2. Actividad antiprotozoaria

Las enfermedades parasitarias constituyen un peligro para la salud mundial. Se ha calculado que tres billones de humanos, además de un número mayor de animales domésticos y salvajes, sufren parasitosis.

Es de amplio conocimiento, que en algunos países tropicales (en vías de desarrollo), las infecciones parasitarias son endémicas en un 80% de la población. En estos países este tipo de enfermedades son la principal causa de muerte. Por eso, una de las prioridades de las investigaciones médicas de muchos de estos países es la búsqueda de medicamentos efectivos contra las enfermedades parasitarias “propias”. En este sentido, cabe recordar que los éxitos de la medicina dependen en gran medida de los avances de la química medicinal y la industria farmacéutica, las cuales están estrechamente relacionadas con la química orgánica y la síntesis química.

6.2.1. Actividad tripanocida

El protozoo hemoflagelado *Trypanosoma cruzi* infecta a unos 14-16 millones de personas en América del Sur y Central donde constituye un enorme problema de salud pública. Actualmente, se calcula que alrededor de 2-3 millones de personas desarrollan los síntomas típicos de esta infección que produce de 17.000-50.000 de muertes al año.[162] Esta enfermedad se transmiten a humanos atravez de los insectos *Rhodnius prolixus, Triatoma infestans y Triatoma megistus* (chinches chupadores-hematófagos).

Las diversas quinolinas y tetrahidroquinolinas analizadas han sido divididas en grupos, de acuerdo con sus características estructurales. El grupo I, conformado por sistemas tetrahidroquinolínicos 4-(2-oxopirrolidin-1-il) sustituidos y el grupo II conformado por quinolinas C-2 fenil y 3,4-metilendioxifenil sustituidas (Figura 6.3) (Los bioensayos se realizaron en el centro CINTROP-UIS, bajo la dirección de la Dra. Patricia Escobar).

Figura 6.3. Moléculas (tetrahidro)quinolínicas usadas en los ensayos contra *T. cruzi*.

En la Tabla 6.10 se presentan las estructuras y propiedades de pKa y LogP para la serie I de compuestos tetrahidroquinolínicos, éstos se caracterizan por encontrarse sustituidos en la posición C-4 por un fragmento 2-oxopirrolidin-1-il.

Tabla 6.10. Parámetros fisicoquímicos de los compuestos del grupo I y II.

Num.	Comp.	R_1	R_2	R_3	R_4	Formula Molecular	Peso Molecular	pKa	logP
1	**2.12a**	H	H	H	H	$C_{20}H_{20}N_2O_3$	336.38	-0.77 ±0.20	2.0 ±0.59
2	**2.12c**	H	H	C_2H_5	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	-0.75 ±0.20	2.99±0.59
3	**2.12d**	H	CH_3O	H	H	$C_{21}H_{22}N_2O_4$	366.41	-0.76 ±0.20	1.82±0.61
4	**2.12e**	CH_3	H	H	CH_3	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	-0.73 ±0.20	2.92 ±0.60
5	**2.12f**	CH_3	H	CH_3	H	$C_{22}H_{24}N_2O_3$	364.44	-0.75 ±0.20	2.92 ±0.60
6	**2.12h**	H	CH_3O	H	CH_3O	$C_{22}H_{24}N_2O_5$	396.44	-0.79 ±0.20	1.91 ±0.71
7	**2.6c**	H	C_2H_5	H	H	$C_{17}H_{15}N$	233.31	4.65±0.43	4,89±0,25
8	**2.7**	H	H	H	H	$C_{16}H_{11}NO_2$	249.26	4.03 ± 0.61	3.76 ± 0.32
9	**2.13a**	H	CH_3	H	H	$C_{17}H_{13}NO_2$	263.29	4.15 ± 0.61	4.22 ± 0.32
10	**2.13b**	H	H	C_2H_5	H	$C_{18}H_{15}NO_2$	277.32	4.37 ± 0.61	4.75 ± 0.32
11	**2.13c**	H	CH_3O	H	H	$C_{17}H_{13}NO_3$	279.29	3.97 ± 0.61	3.85 ± 0.34
12	**2.13d**	CH_3	H	CH_3	H	$C_{18}H_{15}NO_2$	277.32	4.65 ± 0.61	4.68 ± 0.32
13	**2.13f**	H	CH_3O	H	CH_3O	$C_{18}H_{15}NO_4$	309.32	2,25±0,61	3.49± 0,40

*Los dastos teóricos de pKa y logP fueron calculados usando el programa ACDLabs 4.0.

Algunas moléculas (**2.12a**, **2.12c**, **2.12e**) fueron activos contra los epimastigotes, teniendo IC_{50} de 3.55-9.25 µg/mL, sin embargo ninguno de ellos tuvo efecto sobre los estadios amastigote, sólo una molécula (**2.12f**) fue activa frente a la forma amastigote (29.56 µg/mL).

Cabe resaltar que la citotoxicidad de las moléculas analizadas fue menor que la del fármaco de referencia (nifurtimox) (Tabla 6.11).

Tabla 6.11. Actividad tripanocida y citotóxica de las moléculas del grupo I.

			epimastigotes de *T. cruzi*				amastigotes de *T. cruzi*				células Vero		
Num	**Comp.**	**Estructra**	**CI_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{90} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{90} (µg/mL)**	**DEV**	**CC_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CC_{90} (µg/mL)**
1	**2.12a**		3.90	0.01	8.77	0.06	>33.3		>33.3		>100		>100
2	**2.12c**		9.95	0.42	33.91	3.09	>33.3		>33.3		63.77	3.92	>100
3	**2.12d**		31.56	0.59	37.25	1.63	>33.3		>33.3		>100		>100
4	**2.12e**		3.55	0.12	34.30	0.88	>33.3		>33.3		>100		>100
5	**2.12f**		12.94	1.08	20.62	4.81	20.55	0.67	29.56	0.81	90.09	1.07	>100
6	**2.12h**		44.71	2.02	74.81	2.24	>33.3		>33.3		>100		>100
	Nifurtimox		0.67	0.12	6.72	0.73	0.66	0.19	2.60	0.55	17.63	5.76	>100

Otra serie de compuestos (grupo II) fueron evaluadas frente a los epimastigotes y amastigotes de *T. cruzi* y células Vero (Tabla 6.12).

Tabla 6.12. Actividad tripanocida y citotóxica de las moléculas del grupo II.

			epimastigotes de *T. cruzi*				amastigotes de *T. cruzi*				células Vero		
Num.	**Comp.**	**Estructura**	**CI_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{90} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{90} (µg/mL)**	**DEV**	**CC_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CC_{90} (µg/mL)**
1	**2.6c**		4.43	0.15	13.04	0.77	19.65	0.85	>33.3		21.76	4.26	>100
2	**2.7**		5.15	0.18	15.34	0.96	>33.3		>33.3		>100		>100
3	**2.13a**		5.88	0.32	67.16	2.24	>33.3		>33.3		>100		>100
4	**2.13b**		10.21	0.22	35.20	0.56	>33.3		>33.3		>100		>100
5	**2.13c**		1.00	0.11	5.07	0.91	11.29	0.00	>33.3		16.70	1.57	>100
6	**2.13d**		11.44	0.84	>100		>33.3		>33.3		62.12	1.53	>100
7	**2.13f**		3.83	0.02	>100		>33.3		>33.3		71.96	5.85	>100
	Nifurtimox		0.67	0.12	6.72	0.73	0.66	0.19	2.60	0.55	17.63	5.76	>100

Las series de quinolinas 2-fenil sustituidas (**2.6c, 2.7, 2.13a-f**), de forma general, presentan mejores resultados que los obtenidos con las moléculas tetrahidroquinolínicas (**2.12a-h**). Encontrando buenas actividades contra las formas epimastigote de *T. cruzi*. Es así como se presentan moléculas como (**2.6c**) (CI_{50} = 4.43 µg/mL, CI_{90} = 13.04 µg/mL) y (**2.13c**) (CI_{50} **=** 1.00 µg/mL, CI_{90} = 5.07 µg/mL), con actividades comparables con la del nifurtimox (CI_{50}**=** 0.67 µg/mL, CI_{90} = 6.72 µg/mL) para estadios epimastigote de *T. cruzi* y con CC_{50} menor que este compuesto de referencia. De igual forma que en la serie de compuestos antifúngicos, no se presenta ninguna relación entre pKa, logP y los valores de actividad contra las especies epimastigote y amastigote de *T. cruzi*.

Los resultados biológicos de las quinolinas contrastan con los del grupo I. Primero, se puede notar que de forma general, todas las quinolinas analizadas

fueron activas frente a los epimastigotes de *T. cruzi* (CI_{50} 100-10 µg/mL). Segundo, las quinolinas (**2.6c**) y (**2.13c**) fueron activas contra los amastigotes presentando 19.55 CI_{50} µg/mL y 11.29 µg/mL, respectivamente. Tercero, la 2-(3,4-metilendioxifenil)-6-metoxiquinolina (**2.13c**) tiene los parámetros de actividad y citotoxicidad comparables a los del fármaco de referencia.

6.2.2. Actividad leihsmanicida

La leishmaniasis es una enfermedad que puede ser causada por cerca de 17 parásitos pertenecientes al género *Leishmania*, ha sido clasificada en tres diferentes formas clínicas Leishmaniasis visceral, cutánea y mucocutánea que poseen diferentes inmunopatologías y grados de mortalidad. Las terapias actuales contra este tipo de parásitos no son satisfactorias, por tal razón la búsqueda de nuevos fármacos y "targets" (dianas biológicas de fármacos) es continua. [163]

Las diversas quinolinas y tetrahidroquinolinas (grupo I y II), fueron evaluadas en su actividad frente a *L. chagasi* (forma amastigote y promastigote). Todas las moléculas analizadas poseen actividad frente a la forma promastigote de *L. chagasi* con CI_{50} 8.01-56.12 µg/mL. Sin embargo, ninguno de ellos tuvo efecto sobre las especies amastigote. Cabe resaltar que la citotoxicidad de las moléculas analizadas fue superior a la del fármaco de referencia (Anfotericina B) (Tabla 6.13).

Tabla 6.13. Actividad leishmanicida y citotóxica de las moléculas del grupo I.

			promastigotes de *L. chagasi*				amastigotes de *L. chagasi*				células THP-1		
Num.	**Comp.**	**Estructra**	**CI_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{90} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CI_{90} (µg/mL)**	**DEV**	**CC_{50} (µg/mL)**	**DEV**	**CC_{90} (µg/mL)**
1	**2.12a**		22.69	1.63	>100		>33.3		>33.3		>100		>100
2	**2.12c**		13.75	0.59	41.12	6.62	>33.3		>33.3		>100		>100
3	**2.12d**		32.20	0.28	>100		>33.3		>33,3		>100		>100
4	**2.12e**		8.01	0.94	27.58	2.26	>33.3		>33.3		>100		>100
5	**2.12f**		13.33	0.41	28.18	0.28	>33.3		>33.3		41.89	6.41	>100
6	**2.12h**		56.12	2.94	>100		>33.3		>33.3		>100		>100
	Anfotericina B		0.02	0.00	0.02	0.01	0.07	0.01	0.13	0.03	8.12	1.62	32.23

Los compuestos del grupo II fueron evaluadas frente a los promastigotes y amastigotes de *L. chagasi* y células THP-1 (Tabla 6.14). De los resultados obtenidos se puede observar que todas las quinolinas analizadas poseen actividad contra la forma promastigote del párasito (CI_{50} 4.37 - 43.09 µg/mL), donde se destacan los valores de actividad de las quinolinas (**2.6c**) y (**2.13f**) con CI_{50} 5.85 y 4.37 µg/mL, respectivamente, aunque estos valores no son comparables con los del fármaco de referencia (Anfotericina B).

Sin embargo, hace falta mencionar que estas moléculas son mucho menos tóxicas frente a células THP-1.

Tabla 6.14. Actividad leishmanicida y citotóxica de las moléculas del grupo II.

			Promastigotes de *L. chagasi*				Amastigotes de *L. chagasi*				células THP-1		
Num.	Comp.	Estructra	CI_{50} (µg/mL)	DEV	CI_{90} (µg/mL)	DEV	CI_{50} (µg/mL)	DEV	CI_{90} (µg/mL)	DEV	CC_{50} (µg/mL)	DEV	CC_{90} (µg/mL)
1	**2.6c**		5.85	0.20	23.29	0.32	>33.3		>33.3		>100		>100
2	**2.7**		10.68	0.18	16.89	2.27	>33.3		>33.3		>100		>100
3	**2.13a**		25.79	3.45	>100		>33.3		>33.3		>100		>100
4	**2.13b**		43.09	0.41	84.09	2.69	>33.3		>33.3		>100		>100
5	**2.13c**		40.38	3.38	>100		>33.3		>33.3		>100		>100
6	**2.13d**		15.75	2.11	>100		>33.3		>33.3		>100		>100
7	**2.13f**		4.37	0.21	13.25	0.18	>33.3		>33.3		>100		>100
	Anfotericina B		0.02	0.00	0.02	0.01	0.07	0.01	0.13	0.03	8.12	1.62	32.23

6.3. Actividad antibacteriana

Otra de las áreas analizadas fue la actividad frente a algunas bacterias(Los ensayos biológicos fueron realizados en la facultad de ciencias biológicas de la Universidad de Concepción (Chile) con la colaboración del Dr. José Becerra), el estudio fue realizado en varias quinolinas (análogos del alcaloide dubamina) y tetrahidroquinolinas 2-(3,4-metilendioxifenil) sustituidas, cuya actividad fue evaluada frente a cuatro especies de bacterias: *Bacillus subtilis, Echerichia coli, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus*. Fue usado el método de difusión en agar. La evaluación de la actividad se realizó midiendo en milímetros el halo de inhibición y comparándolos con un control, ésta se realizó a 24-48 horas después de realizado el cultivo (Tabla 6.15).

Tabla 6.15. Atividad biologica en bacterias de las quinolinas, orientado a estimar concentración mínima inhibitoria (MIC).

			Gram (+)				Gram (-)			
			B. subtilis		***S. aureus***		***E. coli***		***P. aeruginosa***	
		Cantidad (µg)	**100**	**400**	**100**	**400**	**100**	**400**	**100**	**400**
Num.	**Cod.**	**Codigo**								
1	**2.7**		+	+	+	+	-	+	-	-
2	**2.13a**		+	+	+	++	-	+	-	+
3	**2.13b**		+	+	+	+	-	-	-	+
4	**2.13c**		+	+	+	+	+	+	-	-
5	**2.13d**		+	+	+	+	-	+	+	+
6	**2.13f**		+	+	+	++	+	+	-	+
		Streptomicina 35 µg.	+		+++		+		+	

+ = halo de inhibición de 6-7 m.m

++= Halo de inhibición mayor a 7 m.m y hasta 12 m.m.

+++= Halo de inhibición mayor a 12 m.m

- = no presenta halo de inhibición

La mayoría de las moléculas analizadas presentaron actividad de inhibición frente a bacterias Gram positivas como Gram negativas. Sin embargo, se observa que la actividad que presentan estos sistemas no aumenta de acuerdo a la concentración, esto puede deberse a que las moléculas no difundan en el agar de forma adecuada o a que estas moléculas no tengan actividad bactericida sino bacteriostática.

6.4 Evaluación de la capacidad antioxidante equivalente al Trolox®

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

la preservación de los alimentos, de plásticos o de artículos cosméticos, entre otras.

La capacidad antioxidante ha sido evaluada por el método del ácido 2,2´-azino-*bis*-(3-etilbenzotiazolino-6-sulfónico) (ABTS) o ensayo de capacidad antioxidante equivalente al Trolox® (TEAC). El TEAC es empleado para determinar la cantidad de radicales que pueden ser atrapados por un antioxidante. En este ensayo, un antioxidante se adiciona a una solución preformada de catión radical $ABTS^{+\cdot}$ y después de un determinado tiempo, el catión radical $ABTS^{+\cdot}$ remanente se cuantifica espectrofotométricamente.

La reducción en la concentración del catión radical $ABTS^{+\cdot}$ inducida por cierta concentración de un antioxidante se relaciona con la concentración de Trolox® y proporciona el valor TEAC de dicho antioxidante.

El ensayo TEAC modificado usa radicales $ABTS^{+\cdot}$ preformados por oxidación del ABTS con persulfato de potasio (Esquema 6.2).

Esquema 6.2. Generación del catión radical $ABTS^{+\bullet}$**.**

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

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

m_1 = pendiente de la curva del Trolox
m_2 = pendiente de la curva de la sustancia analizada

Haciendo este tipo de bioensayos, en primer lugar se obtuvieron las curvas % de inhibición *vs* concentración para el Trolox y las sustancias escogidas como "controles" (BHT, BHA y Vitamina E), y las correspondientes ecuaciones de las curvas para determinar las pendientes y los correspondientes valores de TEAC.

Todos los experimentos se hicieron por triplicados para determinar una estadística de los resultados.

La Tabla 6.16 recoge los valores de TEAC para las tetrahidroquinolinas seleccionadas (**3.7a-h**).

El análisis de los resultados de actividad captadora de radicales mostró una nueva información interesante de ocho moléculas analizadas, las cuales resultaron ser muy activas superando incluso la actividad de reconocidos agentes antioxidantes (vitamina E, BHA y BHT).

Aunque siendo esta serie corta, se puede discutir la relación entre la actividad y su estructura, ya que salta a la vista que hay dependencia marcada entre los valores de TEAC y la naturaleza de los sustituyentes del anillo tetrahidroquinolínico, la presencia del metoxilo en la posición C-6 en la tetrahidroquinolina (**3.7e**), un sustituyente electrodonador, mostró el mayor valor de TEAC (2.00) de la serie.

Tabla 6.16. Valores de TEAC para las tetrahidroquinolinas 2-furil sustituidas.

Num.	Nº	Estructura	TEAC	CV%
1	**3.7a**		1.08 ± 0.04	4.3
2	**3.7b**		1.19 ± 0.04	3.3
3	**3.7c**		0.91 ± 0.09	2.3
4	**3.7d**		0.82 ± 0.02	5.5
5	**3.7e**		2.00 ± 0.05	2.6
6	**3.7f**		0.80 ± 0.0	3.5
7	**3.7g**		0.54 ± 0.07	5.3
8	**3.7h**		0.63 ± 0.05	2.3
	Vit. E		0.89 ± 0.01	1.9
	BHA		1.02 ± 0.04	1.7
	BHT		1.29 ± 0.04	1.1

Otro grupo donador de electrones, el metilo, fue el causante de la importante actividad presentada por el compuesto (**3.7b**) (TEAC 1.19). Aunque se evidencia que este tipo de sustituyentes presentes en el anillo tetrahidroquinolínico, influyen de forma importante en los valores de TEAC, la tetrahidroquinolina (**3.7a**), que no posee sustituyentes en el anillo aromático, también presentó un valor de actividad notable 1.08. En las moléculas con átomos electroatrayentes como flúor (**3.7g**) y cloro (**3.7h**), la actividad disminuyó considerablemente (Tabla 6.15).

6.5 Conclusiones

1. La actividad antifúngica de los sistemas quinolínicos se encuentra limitada a la sustitución sobre C-2, de tal forma que solo los sistemas C-2 aril sustituidos (fenil, piridil y piridilvinil) poseen actividad apreciable. De estos sistemas, aquellos no sustituidos son los más activos, otras características estructurales como el grupo C-2 piridilvinilo, o el átomo átomos de halógeno (Cl y F) no fue un factor determinante sobre la actividad.

2. Tanto las especies tetrahidroquinolínicas, así como algunas quinolinas son activas contra *T. cruzi.* Sin embargo, se nota una mejor actividad de los compuestos quinolínicos. Todas las quinolinas analizadas fueron activas frente a los epimastigotes de *T. cruzi*, encontrando moléculas activas contra especies amastigotes, además de la 2-(3,4-metilendioxifenil)-6-metoxiquinolina (**2.13c**) tiene los parámetros de actividad comparables a los del fármaco de referencia (nifurtimox).

3. Las diversas quinolinas y tetrahidroquinolinas poseen actividad frente a la forma promastigote de *L. chagasi* (CI_{50} 8.01 - 56.12 µg/mL). Sin embargo, ninguno de ellos tuvo efecto sobre las especies amastigote, aunque los valores de actividad no son comparables con la del fármaco de referencia (Anfotericina B), cabe resaltar la baja toxicidad de alguna de estas moléculas frente a células THP-1.

4. Los derivados del alcaloide dubamina – las 2-(3,4-metilendioxifenil)quinolinas son activos contra algunas especies bacterianas, con comportamientos comparables al fármaco de referencia (streptomicina).

5. El análisis de los resultados de actividad captadora de radicales mostró una nueva información interesante de ocho moléculas analizadas, las cuales resultaron ser muy activas superando incluso la actividad de reconocidos agentes antioxidantes (vitamina E, BHA y BHT).

Capitulo VII

Parte experimental

En esta sección se presentan los datos experimentales de todos los compuestos sintetizados. El control del curso de las reacciones se realizó por cromatografía en capa fina (CCF), con cromatóplacas de silufol UV_{254}. La separación y purificación de los compuestos sintetizados se realizaron por cromatografía en columna sobre sílice gel, utilizando como eluyente un sistema formado por éter de petróleo-acetato de etilo, con aumento gradual la polaridad.

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

La elucidación estructural de los compuestos sintetizados se realizó con ayuda de métodos de análisis instrumental. La toma de los espectros de IR se hizo en un espectrofotómetro LUMEX FTIR sobre pastillas de KBr para las sustancias sólidas o sobre placas de CsCl para las sustancias líquidas. Los espectros de masas se tomaron en un cromatógrafo de gases HP 5890A serie II acoplado con un detector selectivo de masas HP 5972 (Laboratorio de cromatografía, UIS). Los espectros de RMN de ^{1}H, ^{13}C y análisis de correlación, se registraron en el espectrómetro Bruker AM-400 (Universidad Nacional de Colombia, Bogotá); se utilizó cloroformo deuterado ($CDCl_3$) como disolvente y tetrametilsilano (TMS) como referencia interna. Los puntos de fusión (no corregidos) se tomaron en un fusiómetro FISHER-JOHNSON.

Capitulo II

Reacción de Povarov como estrategia sintética para la obtención de nuevas series de quinolinas 2-hetaril sustituidas.

2.1. Síntesis de 2-fenilquinolinas. Reacción de cicloadición catalizada ($BiCl_3$) entre diferentes anilinas, benzaldehído y N-vinilpirrolidona, con posterior oxidación

Protocolo general

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmosfera de nitrógeno. Se colocó una solución de arilamina (1.0 mmol) y benzaldehído (1.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó tricloruro de bismuto (0.57 mmol, 20% mol) en acetonitrilo (10 mL) y *N*-vinil-2-pirrolidona (3.42 mmol), la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (20-24 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple. El crudo obtenido

fue mezclado con azufre elemental (2.5 molar) entre 200-230 °C durante 10 min. Se utilizó una trampa con hipoclorito de sodio para atrapar el ácido sulfhídrico generado durante la reacción. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

2-Fenilquinolina (2.6a)

Sólido blanco; Pf 67-69 °C; Rto. 54 %; IR (KBr): ν 1589, 1473, 1439, 849, 748 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.22 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.19-8.16 (1H, m, 8-H), 8.19-8.16 (2H, m, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 7.88 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.83 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5-H), 7.73 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 0.7 Hz, 6-H), 7.55-7.52 (1H, m, 7-H), 7.55-7.52 (2H, m, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.47 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 4'-H_{Ph}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 157.3, 148.3, 139.7, 136.7, 129.7, 129.6, 129.2, 128.9 (2C), 127.5 (2C), 127.4, 127.1, 126.2, 118.9 ppm; CG-EM: t_R: 26.92 min., m/z: 205 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{15}H_{11}N$ (205.25).

6-Metil-2-fenilquinolina (2.6b)

Sólido amarillo; Pf 70-72 °C; Rto. 62 %; IR (KBr): ν 2898, 1490, 1460, 1246, 738 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (2H, dt, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 8.11 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 8.08 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 8-H), 7.83 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4-H), 7.57 (1H, s, 5-H), 7.55-7.51 (1H, m, 7-H), 7.55-7.51 (2H, m, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.46 (1H, tt, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 4'-H_{Ph}), 2.55 (3H, s, 6-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 156.4, 146.8, 139.8, 136.1, 136.0, 131.9, 129.4, 129.1, 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.1, 126.3, 118.9, 21.5 ppm; CG-EM: t_R: 29.00 min., *m/z*: 219 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{16}H_{13}N$ (219.28).

6-Etil-2-fenilquinolina (2.6c)

Sólido blanco; Pf 63-66 °C; Rto. 51 %; IR (KBr): ν 2960, 2895, 1493, 1443 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.17-8.13 (2H, m, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 8.15-8.13 (1H, m, 3-H), 8.11 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 8-H), 7.84 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.61-7.59 (1H, m, 5-H), 7.61-7.59 (1H, m, 7-H), 7.53 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.46 (1H, t, *J* = 7.3 Hz, 4'-H_{Ph}), 2.85 (2H, c, *J* = 7.6 Hz, CH_3-$\underline{CH_2}$-), 1.36 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, $\underline{CH_3}$-CH_2-) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 156.5, 147.1, 142.3, 139.8, 136.2, 130.8, 129.5, 129.0, 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.2, 124.9, 118.9, 28.8, 15.3 ppm; CG-EM: t_R: 30.66 min., *m/z*: 233 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{17}H_{15}N$ (233.31).

6-Nitro-2-fenilquinolina (2.6d)

Sólido marrón; Pf 175-178 °C; Rto. 56%; IR (KBr): ν 3456, 1592, 1537, 1476, 873 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.78 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, 6-H), 8.47 (1H, dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 7-H), 8.37 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 8.26 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, 8-H), 8.22-8.20 (2H, m, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 7.56-7.54 (2H, m, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.48-7.50 (1H, m, 4'-H_{Ph}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 160.6, 150.4, 138.4, 131.4, 130.5, 129.0 (2C), 127.8 (2C), 127.5, 127.4, 124.3, 123.2, 120.6, 77.0 ppm; CG-EM: t_R: 24.56 min., *m/z*: 250 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{15}H_{10}N_2O_2$ (250.25).

6-Fluoro-2-fenilquinolina (2.6e)

Sólido beige; Pf 128-131 °C; Rto. 58 %; IR (KBr): ν 1484, 1231, 831, 750, 686 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.19-8.15 (1H, m, 8-H), 8.19-8.15 (2H, m, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 8.15-8.13 (1H, m, 3-H), 7.86 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-H), 7.56-7.52 (2H, m, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.50-7.46 (1H, m, 7-H), 7.50-7.46 (1H, m, 5-H), 7.43 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 4'-H_{Ph}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 161.7, 156.7, 145.5, 139.4, 135.9, 132.2, 129.4, 128.8 (2C), 127.4 (2C), 119.8, 119.6, 110.5, 110.3 ppm; CG-EM: t_R: 26.30 min., *m/z*: 223 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{15}H_{10}FN$ (223.25).

6-Cloro-2-fenilquinolina (2.6f)

Sólido beige; Pf 134-137 °C; Rto. 50 %; IR (KBr): ν 1495, 1223, 835, 752, 687 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16-8.14 (1H, m, 3-H), 8.16-8.14 (1H, m, 8-H), 8.11 (2H, d, *J* = 7.8 Hz, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 7.89 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4-H), 7.80 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, 6-H), 7.65 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.3 Hz, 7-H), 7.53 (2H, t, *J* = 7.5 Hz, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.47 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 4'-H_{Ph}) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 157.5, 146.6, 139.2, 135.8, 131.9, 131.3, 130.5, 129.5, 128.9 (2C), 127.7 (2C), 127.5, 126.1, 119.7 ppm; CG-EM: t_R: 26.43 min., *m/z:* 239 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{15}H_{10}ClN$ (239.70).

5,7 -Dimetil-2-fenilquinolina (2.6g)

Sólido blanco; Pf 71-74 °C; Rto. 70 %; IR (KBr): ν 3014, 2974, 1589, 1473, 1439 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.32 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 8.17 (2H, dd, *J* = 7.2 Hz, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 7.83(1H, s, 8-H), 7.81 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 4-H), 7.53 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.46 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 4'-H_{Ph}), 7.19 (1H, s, 6-H), 2.66 (3H, s, 7-CH_3), 2.53 (3H, s, 5-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 156.7, 148.8, 139.8, 139.4, 133.9, 132.9, 129.1, 129.0, 128.7 (2C), 127.4 (2C), 127.0, 124.5, 117.6, 21.8, 18.4 ppm; CG-EM: t_R: 26.30 min., *m/z*: 233 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{17}H_{15}N$ (233.31).

6,7-Metilendioxi-2-fenilquinolina (2.6h)

Sólido beige; Pf 109-111 °C; Rto. 54%; IR (KBr): ν 1457, 1228, 1029, 849, 748 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.11 (2H, dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 2'-H_{Ph} y 6'-H_{Ph}), 7.98 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 3-H), 7.69 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4-H), 7.51 (2H, dd, *J* = 7.1, 1.7 Hz, 3'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.46 (1H, s, 8-H), 7.03 (1H, s, 5-H), 6.08 (2H, s, -OCH_2O-) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.2, 150.7, 147.6, 146.4, 139.7, 135.4, 128.8, 128.7 (2C), 127.1 (2C), 124.0, 117.1, 106.1, 102.4, 101.6 ppm; CG-EM: t_R: 24.02 min., *m/z*: 249 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{16}H_{11}NO_2$ (249.26).

6-Metil-2-(2-naftil)quinolina (5.3j)

Sólido blanco; Pf 160-161 °C; Rto. 87%; IR (KBr): 3055, 3008, 2916, 2854, 1589 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.58 (1H, s, 1'-H), 8.35 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4'-H), 8.12 (2H, t, *J* = 8.6 Hz, 3-H(8-H)), 7.99–7.95 (3H, m, 4-H (3'-H, 8'-H)), 7.89–7.56 (1H, m, 5'-H), 7.58 (1H, s, 5-H), 7.58–7.56 (1H, m, 7-H), 7.53–7.49 (2H, m, 6-H (7'-H)), 2.54 (3H, s, 6-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.2, 146.9, 137,0 136.2, 136.1, 133.7, 133.5, 131.9, 129.4, 128.8, 128.5, 127.7, 127.2, 126.9, 126.5, 126.3, 126.2, 125.0, 119.1, 21.6 ppm; CG-EM: t_R: 27.02 min., (*m/z*): 269 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular $C_{20}H_{15}N$ (269.12 g/mol).

5,7-Dimetil-2-(2-naftil)quinolina (5.3k)

Sólido blanco; Pf 86-87°C; Rto. 73%; IR (KBr): ν 3055, 2970, 2900, 2854, 1620 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.58 (1H, s, 1'-H), 8.34 (1H, dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 4'-H), 8.28 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 7.97–9.94 (1H, m, 8'-H), 7.95 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 3'-H), 7.91 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-H), 7.88–7.85 (1H, m, 5'-H), 7.85 (1H, s, 8-CH_3), 7.50 (2H, dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 6´-H y 7'-H), 7.17 (1H, s, 6-CH_3), 2.63 (3H, s, 7-CH_3), 2.52 (3H, s, 5-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.5, 148.9, 139,5 137.0, 133.9, 133.8, 133.5, 132.9, 129.1, 128.8, 128.4, 127.7, 127.0, 126.9, 126.5, 126.2, 125.0, 124.6, 117.8, 21.8, 18.5 ppm. CG-EM: t_R: 29.02 min., (*m/z*, %): 283 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular $C_{21}H_{17}N$ (283.14 g/mol).

2.2. Aplicación de la metodología de cicloadición [4+2]/aromatización en la construcción de alcaloides quinolínicos. Síntesis orientada de análogos de la dubamina

Síntesis de N-[2-(3',4'-metilendioxifenil)tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-onas vía reacción iDA multicomponente

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmosfera de nitrógeno. Se adicionó una solución de arilamina (1.0 mmol) y piperonal (1.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó tricloruro de bismuto (0.57 mmol, 20% mol) en

acetonitrilo (10 mL) y *N*-vinil-2-pirrolidona (1.2 mmol), la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (20-24 h), el tiempo de reacción se monitoreó por cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple. Los productos obtenidos fueron purificadas por columna cromatográfica (éter de petróleo: acetato de etilo).

N-[2-(3',4'-Metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.12a)

Sólido amarillo; Pf 168-170 °C; Rto. 60%; IR (KBr): ν 3331, 3045, 3020, 2952, 2915 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.91 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2'-H), 6.83-6.86 (1H, m, 6'-H), 6.83-6.86 (1H, m, 5-H), 6.75 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 7.03 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.6, 7.6 Hz, 6-H), 6.68 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.3, 0.6 Hz, 7-H), 5.92 (2H, s,-OCH_2O-), 5.67 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, 4-H), 4.47 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 2-H), 3.99 (1H, s, –NH-) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.6, 147.8, 147.0, 145.7, 136.9, 128.1, 126.6, 119.6, 118.7, 118.0, 114.8, 108.2, 106.6, 100.9, 56.0, 48.3, 42.2, 35.2, 31.2, 18.1 ppm; Fórmula molecular $C_{20}H_{20}N_2O_3$ (336.38).

N-[6-Metil-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.12b)

Sólido amarillo; Pf 153-155 °C; Rto. 60%; IR (KBr): ν 3329, 3057, 3020, 2957, 2913 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.95 (1H, s, 2'-H), 6.92 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 5'-H), 6.84 (1H, m, 5'-H), 6.84 (1H, m, 6'-H), 6.85 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 6.48 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7-H), 5.93 (2H, s, -OCH_2O-), 5.66 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, 4-H), 4.45 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 2-H), 3.84 (1H, s.a, -NH-), 3.21 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.49 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.03 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.20 (3H, s, 6-CH_3), 2.03 (2H, m, 3-H) ppm; Fórmula molecular $C_{21}H_{22}N_2O_3$ (350.41).

N-[7-Etil-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.12c)

Sólido amarillo; Pf 157-158 °C; Rto. 60%; IR (KBr): ν 3333, 3047, 3013, 2970, 2921 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.92 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 8-H), 6.92 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2'-H), 6.85 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 5'-H), 6.77 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 6'-H), 6.77 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 5-H), 6.47 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 6-H), 5.94 (2H, s, -OCH_2O-), 5.63 (1H, t, *J* = 9.0 Hz, 4-H), 4.22 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.5 Hz, 2-H), 3.91 (1H, s.a, -NH-), 3.14 (1H, ddd, *J* = 14.2, 14.2, 6.0 Hz, 5'-$H_{pirr\text{-}ec}$), 2.78 (1H, ddd, *J* = 14.1, 14.1, 6.0 Hz, 5'-$H_{pirr\text{-}ax}$), 2.54-2.40 (1H, m, 3'-$H_{pirr\text{-}ec}$), 2.40-2.31 (1H, m, 3'-$H_{pirr\text{-}ax}$), 2.40-2.31 (1H, m, 3-H_{ec}), 2.06-1.98 (1H, m, 3-H_{ax}), 2.40-2.31

(2-H, m, 7-$CH_3\underline{CH_2}$), 1.18 (3H, t, *J* = 7.5 Hz, 7-$\underline{CH_3}CH_2$) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 174.2, 147.9, 147.8, 146.9, 144.4, 136.9, 128.2, 119.6, 118.7, 117.4, 113.4, 108.2, 106.7, 101.0, 55.6, 46.3, 42.4, 36.8, 31.1, 24.3, 17.7, 14.2 ppm; Fórmula molecular $C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.44).

N-[6-Metoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.12d)

Sólido amarillo; Pf 163-166 °C; Rto. 62%; IR (KBr): ν 3331, 3054, 3024, 2955, 2914 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.93 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2'-H), 6.86 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 6'-H), 6.76 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 6.67 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.4 Hz, 7-H), 6.52 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8-H), 6.45 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, 5-H), 5.94 (2H, s, -OCH_2O-), 5.66 (1H, dd, *J* = 11.0, 6.8 Hz, 4-H), 4.43 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.5 Hz, 2-H), 3.71 (3H, s, 6-OCH_3), 3.20 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.48 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.02 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.02 (2H, m, 3-H), 1.74 (1H, s.a, -NH-) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.7, 152.7, 147.9, 147.1, 140.0, 137.1, 120.2, 119.9, 119.7, 116.1, 114.4, 112.2, 108.2, 106.8, 101.0, 56.5, 55.9, 48.6, 42.3, 35.3, 31.3 ppm; Fórmula molecular $C_{21}H_{22}N_2O_4$ (366.41).

N-[5,8-Dimetil-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]pirrolidin-2-ona (2.12e)

Sólido amarillo; Pf 170-171°C; Rto. 67%; IR (KBr): ν 3336, 3040, 3013, 2979, 2929 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.97 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2'-H), 6.89-6.86 (1H, m, 5'-H), 6.89-6.86 (1H, m, 6'-H), 6.79 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 6-H), 6.51 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 7-H), 5.96 (2H, s, -OCH_2O-), 5.62 (1H, ddd, *J* = 9.0, 8.8, 8.8 Hz, 4-H), 4.25 (1H, dd, *J* = 11.2, 1.7 Hz, 2-H), 3.75 (1H, s.a, -NH-), 2.13-2.10 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.77-2.72 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.42-2.41 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.77-2.72 (2H, m, 3-H), 2.08 (3H, s, 5-CH_3), 2.06 (3H, s, 8-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 174.4, 147.9, 147.0, 145.7, 137.0, 135.9, 129.2, 120.3, 119.7, 117.4, 108.3, 106.8, 101.0, 55.7, 47.2, 42.3, 42.0, 36.4, 31.1, 19.4, 17.9, 17.2 ppm; Fórmula molecular $C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.44).

N-[5,7-Dimetil-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]pirrolidin-2-ona (2.12f)

Sólido amarillo; Pf 181-183 °C; Rto. 57%; IR (KBr): ν 3330, 3055, 3025, 2954, 2916 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.92 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H), 6.84 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 6'-H), 6.76 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 6.41 (1H, s, 8-H), 6.28 (1H, s, 6-H), 5.94 (2H, s, -OCH_2O-), 5.56 (1H, t, *J* = 8.8 Hz, 4-H), 4.24 (1H, dd, *J* = 11.3, 2.4 Hz, 2-H), 3.81 (1H, s, -NH-), 3.14 (1H, ddd, *J* = 14.5, 14.5, 1.6 Hz, 3'-$H_{pirr-ec}$), 2.81 (1H, ddd, *J* = 14.2, 14.2, 1.6 Hz, 3'-$H_{pirr-ec}$), 2.33-2.29 (2H, m, 3-H_{ec}), 1.98-1.84 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 1.98-1.84 (2H, m, 3-H_{ax}), 2.19 (3H, s, 5-CH_3), 2.04 (3H, s, 8-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 174.3, 147.8, 147.6, 147.0, 138.2, 137.8, 136.9, 122.4, 119.7, 115.2, 114.0, 106.7, 101.0, 55.9, 46.8, 42.2, 36.8, 31.2, 20.9, 19.3, 17.9 ppm; Fórmula molecular $C_{22}H_{24}N_2O_3$ (364.44).

N-[6,8-Dimetoxi-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.12h)

Sólido amarillo; Pf 165-168 °C; Rto. 55%; IR (KBr): ν 3330, 3045, 3015, 2954, 2919 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.98 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H), 6.88 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 6'-H), 6.78 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5'-H), 6.35 (1H, d, *J* = 2.4 Hz, 5-H), 6.08 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 7-H), 5.95 (2H, s, -OCH_2O-), 5.70 (1H, t, *J* = 9.8 Hz, 4-H), 4.38 (1H, dd, *J* = 9.3, 4.4 Hz, 2-H), 4.12 (1H, s, -NH-), 3.22 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.48 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.04 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.04 (2H, m, 3-H), 3.72 (3H, s, 6-OCH_3), 3.80 (3H, s, 8-OCH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 174.3, 147.8, 147.6, 147.0, 138.2, 137.8, 136.9, 122.4, 119.7, 115.2, 114.0, 106.7, 101.0, 55.9, 46.8, 42.2, 36.8, 31.2, 20.9, 19.3, 17.9 ppm.; Fórmula molecular $C_{22}H_{24}N_2O_5$ (396.44).

N-[6-Cloro-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.12i)

Sólido amarillo; Pf 157-160 °C; Rto. 57%; IR (KBr): ν 3334, 3043, 3035, 2957, 2911 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.97 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.1 Hz, 7-H), 8.89 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 5-H), 6.89 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 2'-H), 6.82 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 6'-H), 6.76 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5'-H), 5.93 (2H, s, -OCH_2O-), 6.48 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 5.61 (1H, ddd, *J* = 9.0, 8.8, 8.8 Hz, 8-H), 4.47-4.43 (1H, m, 2-H), 4.0 (1H, s, -NH-), 3.26-3.17 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.39-2.56 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.03-2.01 (2H, m, 4-H_{pirr}), 2.03-2.01 (2H, m, 3-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.7, 147.9, 147.2, 144.3, 136.4, 128.1, 126.1, 122.6, 120.3, 119.7, 116.0, 108.2, 106.6, 101.0, 56.0, 48.1, 42.1, 34.8, 31.1, 18.1 ppm; Fórmula molecular $C_{20}H_{19}ClN_2O_3$ (370.83).

N-[6-Fluro-2-(3',4'-metilendioxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.12j)

Sólido amarillo; Pf 186-188 °C; Rto. 57%; IR (KBr): ν 3309, 3038, 3015, 2970, 2921 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.93 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 2'-H), 6.79-6.74 (1H, m, 5'-H), 6.79-6.74 (1H, m, 5-H), 6.85 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 6'-H), 6.59 (1H, ddd, *J* = 9.3, 9.3, 2.6 Hz, 7-H), 6.50 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 8-H), 5.93 (2H, s, -OCH_2O-), 5.66 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.2 Hz, 4-H), 4.48 (1H, dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 2-H), 3.9 (1H, s,-NH-), 3.15-3.28 (2H, m, 3'-H_{pr}), 2.41-2.57 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.03-2.01 (2H, m, 4-H_{pirr}), 2.03-2.01 (2H, m, 3-H) ppm; Fórmula molecular $C_{20}H_{19}FN_2O_3$ (354.37).

Síntesis de 2-(3',4'-metilendioxifenil)quinolinas (derivados del alcaloide dubamina)

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio, las diferentes N-(tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidn-2-onas obtenidas (1.0 mmol) fueron mezcladas con azufre elemental (2.5 mmol) y calentadas entre 200-230 °C durante 10 min. Se utilizó una trampa con hipoclorito de sodio para atrapar el acido sulfídrico generado durante la reacción. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)quinolina (2.7) (alcaloide dumanina)

Sólido amarillo; Pf 90-92 °C; Rto. 50%; IR (KBr): ν 2884, 1594, 1495, 1248, 1042 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.12 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4-H), 7.80 (1H, m, 8-H), 7.77 (1H, m, 5-H), 7.74 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.70 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 1.4 Hz, 7-H), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 6'-H_{Ph}), 7.50 (1H, ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.1 Hz, 6-H), 6.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5'-H_{Ph}), 6.03 (2H, s, -OCH_2O-) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 156.6, 148.8, 148.4, 148.2, 136.6, 134.1, 129.6, 129.5, 127.4, 127.0, 126.0, 121.7, 118.5, 108.4, 107.9, 101.3 ppm; Fórmula molecular $C_{16}H_{11}NO_2$ (249.26).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-6-metilquinolina (2.13a)

Sólido amarillo; Pf 166-168 °C; Rto. 41%; IR (KBr): ν 2898, 1587, 1490, 1460, 1246 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.07 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 3-H), 8.00 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4-H), 7.74 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 7.72 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.63 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 6'-H_{Ph}), 6.92 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 5'-H_{Ph}), 7.54 (1H, m, 7-H), 7.52 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 5-H), 6.03 (2H, s, -OCH_2O-), 2.53 (3H, s, 6-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 155.9, 148.7, 148.4, 146.8, 136.0, 135.9, 134.3, 131.9, 129.3, 127.0, 126.3, 121.6, 118.6, 108.4, 107.9, 101.3, 21.5 ppm; Fórmula molecular $C_{17}H_{13}NO_2$ (263.29).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-7-etilquinolina (2.13b)

Sólido amarillo; Pf 175-177 °C; Rto. 40 %; IR (KBr): ν 2959, 2898, 1585, 1490, 1442 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.16 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.12 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-H), 7.79 (1H, d, *J* = 1.8 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.77 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 5-H), 7.68 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 6'-H_{Ph}), 7.50 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 8-H), 7.49 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 6-H), 7.08 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5'-H_{Ph}), 5.94 (2H, s, -OCH_2O-), 1.84 (2H, c, *J* = 7.9 Hz, 8-$\underline{CH_2}CH_3$-), 1.18 (3H, t, *J* = 7.9 Hz, 8-$CH_2\underline{CH_3}$-) ppm; Fórmula molecular $C_{18}H_{15}NO_2$ (277.32).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-6-metoxiquinolina (2.13c)

Sólido marrón; Pf 139-141 °C; Rto. 59 %; IR (KBr): ν 2960, 2037, 1612, 1588, 1489 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.06 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.02 (1H, d, *J* = 9.2 Hz, 4-H), 7.69 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.61 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 6'-H_{Ph}), 7.74 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 7.36 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.8 Hz, 7-H), 7.07 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, 5-H), 6.93 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5'-H_{Ph}), 6.03 (2H, s, -OCH_2O-), 3.94 (3H, s, 6-OCH_3) ppm; Fórmula molecular $C_{17}H_{13}NO_3$ (279.29).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-5,7-dimetilquinolina (2.13d)

Sólido amarillo; Pf 115-117 °C; Rto. 60 %; IR (KBr): ν 2896, 1590, 1480, 1436, 1244 cm^{-1}. ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.27 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 3-H), 7.77 (1H, s.a, 8-H), 7.74-7.72 (1H, m, 2'-H_{Ph} y 5'-H_{Ph}), 7.65 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 6'-H_{Ph}), 7.17 (1H, s.a, 6H), 6.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 4-H), 6.03 (2H, s,-OCH_2O-), 2.65 (3H, s, 7-CH_3), 2.52 (3H, s, 5-CH_3) ppm; Fórmula molecular $C_{18}H_{15}NO_2$ (277.32).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-5,8-dimetilquinolina (2.13e)

Sólido amarillo; Pf 170-173 °C; Rto. 58 %; IR (KBr): ν 2896, 1591, 1487, 1463, 1251 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.28 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 3-H), 7.88 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.81 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 4-H), 7.73 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.7 Hz, 6'-H_{Ph}), 7.44 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 7-H), 7.20 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 6-H), 6.95 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5'-H_{Ph}), 6.04 (2H, s, -OCH_2O-), 2.84 (3H, s, 5-CH_3), 2.64 (3H, s, 8-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.2, 148.6, 148.3, 147.2, 135.3, 134.4, 133.2, 131.8, 129.2, 126.2, 126.1, 121.4, 117.1, 108.3, 107.8, 101.2, 18.3, 17.8 ppm; Fórmula molecular $C_{18}H_{15}NO_2$ (277.32).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-6,8-dimetoxiquinolina (2.13f)

Sólido amarillo; Pf 146-148 °C; Rto. 62 %; IR (KBr): ν 2955, 2899, 1607, 1478, 1451 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.02 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 7.76 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.71 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.62 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 6'-H_{Ph}), 6.91 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5'-H_{Ph}), 6.71 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 5-H), 6.65 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 7-H), 6.01 (2H, s, -OCH_2O-), 4.05 (1H, s, 8-OCH_3), 3.92 (1H, s, 6-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 158.0, 156.4, 153.3, 148.3, 148.2, 136.6, 135.5, 134.4, 128.6, 121.3, 119.4, 108.3, 107.8, 101.5, 101.2, 96.8, 56.1, 55.5 ppm; Fórmula molecular $C_{18}H_{15}NO_4$ (309.32).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-6-cloroquinolina (2.13g)

Sólido amarillo; Pf 150-152 °C; Rto. 54 %; IR (KBr): ν 2957, 1584, 833, 757, 685 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.08 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 8.04 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, 8-H), 7.81 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-H), 7.78 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, 6-H), 7.72 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.65-7.62 (2H, m, 7-H y 6'-H_{Ph}), 6.94 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5'-H_{Ph}), 6.04 (2H, s, -OCH_2O-) ppm; Fórmula molecular $C_{16}H_{10}ClNO_2$ (283.71).

2-(3',4'-Metilendioxifenil)-6-fluoroquinolina (2.13h)

Sólido amarillo; Pf 153-155 °C; Rto. 56 %; IR (KBr): ν 2899, 1585, 1236, 833, 752 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.09 (1H, dd, *J* = 9.3, 5.4 Hz, 8-H), 8.07 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 3-H), 7.77 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.71 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 2'-H_{Ph}), 7.62 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.8 Hz, 6'-H_{Ph}), 7.46 (1H, ddd, *J* = 8.8, 8.8, 2.9 Hz, 7-H), 7.38 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 5-H), 6.93 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5'-H_{Ph}), 6.03 (2H, s, -OCH_2O-) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 148.8, 148.4, 145.2, 135.9, 133.7, 131.9, 127.3, 121.5, 119.8, 119.5, 119.2, 110.5, 110.2, 108.4, 107.7, 101.3 ppm; Fórmula molecular $C_{16}H_{10}FNO_2$ (267.25).

Estudio comparativo de las propiedades químicas y espectroscópicas de las N-(2-fenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-onas. Uso de condiciones de reacción convencionales y de síntesis vía radiación de microondas

Procedimiento general para la síntesis de N-(2-metilfenil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) pirrolidin-2-onas (2.15a-l)

Procedimiento A. Método convencional: A una mezcla de arilamina (2.8 mmol) y aldehído (3.4 mmol) en acetonitrilo anhidro (15 mL) fue agitada a temperatura ambiente por 30 minutos, adicionando $BiCl_3$ (20 % mol). La mezcla resultante fue agitada por 10-14 horas. La mezcla de reacción fue diluida con una solución saturada de Na_2CO_3 y extraida con acetato de etilo. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo).

Procedimiento B. Método por microondas: A una mezcla de aril amina (2.8 mmol) y aldehído (2.8 mmol) se agitó por 5 min. y calentada en un microondas por 2 min. El $BiCl_3$ (20 % mol) y la N-vinil pirrolidona (2.8 mmol) fue adicionado y la mezcla de reacción fue agitada por 10 min. La mezcla resultante fue calentada por 2 min. en el microondas a 230W. La mezcla fue disuelta en EtOAc y filtrada. La fase orgánica fue extraida con una solución saturada de carbonato de sodio. El crudo fue purificado por cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo).

N-[2-(4'-Metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15a)

Sólido amarillo; Pf 82-84 °C; IR (KBr): ν 3322, 2920, 1662, 1600 cm^{-1} ; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.31 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2-H y 6-H), 7.18 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3-H y 5-H), 7.05 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 7-H), 6.87 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 8-H), 6.70 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, 6-H), 6.57 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5-H), 5.71 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.52 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 2-H), 4.09 (1H, s.a, NH), 3.26–3.16 (2H, m, 2'-H_{pirr}), 2.55–2.39 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.32 (3H, s, 4'-Me), 2.13–2.04 (2H, m, 3-H), 2.02–1.96 (2H, m, 2'-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.8, 146.1, 140.0, 137.6, 129.4, 129.4, 128.3, 126.7, 126.4, 126.4, 118.9, 118.0, 115.0, 56.1, 48.6, 42.4, 35.3, 31.4, 21.2, 18.3 ppm; MS *m/z:* 306 ($M^{+\cdot}$); EMAR Calcd for $C_{20}H_{22}N_2O$: 306.1732. Encontrado 306.1731.

N-[6-Metoxi-2-(4'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15b)

Sólido amarillo; Pf 138-140 °C; IR (KBr): ν 3331, 2920, 1677, 1600 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.28 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2-H y 6-H); 7.14 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3- H y 5-H), 6.65 (1H, dd, *J* = 8.6 y 2.7 Hz, 7-H), 6.51 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 6.45 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 5-H), 5.66 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.41 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 2-H), 3.89 (1H, s.a, NH), 3.68 (3H, s, 6-CH_3O), 3.21–3.15 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.55–2.39 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.49–2.35 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.32 (3H, s, 4'-Me), 2.05–2.00 (2H, m, 3-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.7, 152.6, 140.3, 140.3, 137.5, 129.3, 129.3, 126.4, 126.4, 120.2, 116.2, 114.5, 112.2, 56.4, 55.9, 48.8, 42.3, 35.3, 31.3, 21.1, 18.3 ppm; MS *m/z:* 336 ($M^{+\cdot}$).

N-[6-Metil-2-(4'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15c)

Sólido amarillo; Pf 176-178 °C; IR (KBr): ν 3331, 2949, 1662, 1600 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.32 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2'-H_{Ar} y 6'-H_{Ar}), 7.18 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3'-H y 5'-H), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.1 y 1.7 Hz, 7-H), 6.69 (1H, s.a, 5-H), 6.50 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.70 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.49 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 2-H), 3.95 (1H, s.a, NH), 3.25–3.20 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.57–2.43 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.36 (3H, s, 6-CH_3), 2.24 (3H, s, 4'-CH_3), 2.10–2.00 (2H, m, 3-H), 1.98–1.93 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.8, 143.8, 140.4, 137.5, 129.4, 129.4, 128.9, 127.3, 127.1, 126.4, 126.4, 118.9, 115.2, 56.3, 48.6, 42.3, 35.5, 31.5, 21.1, 20.7, 18.3 ppm; EM *m/z:* 320 ($M^{+\cdot}$); EMAR Calcd $C_{21}H_{24}N_2O$: 320.1889. Encontrado 320.1896.

N-[6-Yodo-2-(4'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15d)

Sólido blánco; Pf 171-172 °C; IR (KBr): ν 3335, 2954, 1662, 1592 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.27 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 2'-H y 6'-H), 7.26 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-H), 7.17 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.08 (1H, s.a, 5-H), 6.35 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 5.62 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.50 (1H, t, *J* = 6.2 Hz, 2-H), 4.15 (1H, s.a, NH), 3.22–3.18 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.53–2.37 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.34 (3H,

s, 4'-CH_3), 2.05–2.03 (2H, m, 3-H), 2.02–1.98 (2H, m, 2-H), 1.98–1.93 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.8, 145.7, 139.6, 137.8, 136.9, 134.9, 129.5, 129.5, 126.3, 126.3, 121.5, 117.03, 78.5, 55.9, 48.1, 42.3, 34.8, 31.3, 21.1, 18.3 ppm; EM *m/z:* 432 ($M^{+\cdot}$).

N-[2-(3'-Metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15e)

Sólido amarillo; Pf 148-150 °C; IR (KBr): ν 3355, 2950, 1671, 1605 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.26 (1H, s, 2'-H), 7.26 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 6'-H), 7.23 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 5'-H), 7.14 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 4'-H), 7.60 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, 7-H), 6.88 (1H, d.a, *J* = 7.6 Hz, 8-H), 6.71 (1H, dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 6-H), 6.59 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 5-H), 5.73 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.56 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 2-H), 4.04 (1H, s.a, NH), 3.26–3.21 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.53–2.43 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.38 (3H, s, 3'-CH_3), 2.13–2.08 (2H, m, 3-H), 2.02–1.96 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 175.8, 146.0, 143.1, 138.5, 128.7, 128.7, 128.3, 127.1, 126.8, 123.6, 118.9, 118.1, 115.0, 56.4, 48.5, 42.4, 35.3, 31.4, 21.2, 18.3 ppm; EM *m/z:* 306 ($M^{+\cdot}$); EMAR Calcd $C_{20}H_{22}N_2O$: 306.1732. Encontrado 306.1731.

N-[6-Metoxi-2-(3'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il]pirrolidin-2-ona (2.15f)

Sólido amarillo; Pf 153-155 °C; IR (KBr): ν 3340, 2988, 1676, 1501 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.23 (1H, s, 2'-H), 7.22 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 6'-H), 7.20 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 7.09 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 4'-H), 6.67 (1H, dd, *J* = 8.8 y 2.9 Hz, 7-H), 6.54 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8-H), 6.47 (1H, d, *J* = 2.7 Hz, 5-H), 5.67 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.41 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 2-H), 3.95 (1H, s.a, NH), 3.69 (s, 6-CH_3O), 3.26–3.16 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.50–2.39 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.35 (3H, s, 3'-CH_3), 2.07–2.03 (2H, m, 3-H), 1.98–1.94 (2H, m, 2'-H_{pirr}) ppm; EM *m/z:* 336 ($M^{+\cdot}$). EMAR Calcd $C_{21}H_{24}N_2O_2$: 336.1832. Encontrado: 336.1841.

N-[6-Metil-2-(3'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15g)

Sólido amarillo; Pf 150-152 °C; IR (KBr): ν 3336, 2917, 1675, 1502 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): 7.30 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 7.30 (1H, s, 2'-H), 7.29 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 6'-H), 7.16 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 4'-H), 6.92 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 7-H), 6.73 (1H, s.a, 5-H), 6.55 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.74 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.56 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 2-H), 3.93 (1H, s.a, NH), 3.31–3.23 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.64–2.45 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.41 (3H, s, 3'-CH_3), 2.27 (3H, s, 6-CH_3), 2.15–2.11 (2H, m, 3-H), 2.09–2.02 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm. EM *m/z:* 320 ($M^{+\cdot}$); EMAR Calcd $C_{21}H_{24}N_2O$: 320.1889. Encontrado: 320.1900.

N-[6-Yodo-2-(3'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15h)

Sólido blanco; Pf 162-164 °C; IR (KBr): ν 3371, 2954, 1675, 1591 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.33 (1H, d.a, *J* = 8.6 Hz, 7-H), 7.29 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 7.25 (1H, s.a, 5-H), 7.24 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 6'-H), 7.17 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 4'-H), 7.14 (1H, s.a, 2-H); 6.39 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H); 5.69 (1H, t, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 4.57 (1H, t, *J* = 7.1 Hz, 2-H), 4.12 (1H, s.a, NH), 3.28–3.24 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.58–2.46 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.40 (3H, s, 4'-CH_3), 2.11–2.09 (2H, m, 3-H), 2.08–2.05 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm. EM *m/z:* 432 ($M^{+\cdot}$); EMAR Calcd $C_{20}H_{21}N_2OI$: 432.0699. Encontrado: 432.0695.

N-[2-(2'-Metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15i)

Sólido blanco; Pf 162-164 °C; IR (KBr): ν 3328, 2957, 1663, 1505 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.60 (1H, dd, *J* = 7.3, 1,2 Hz, 5'-H), 7.24 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, 4'-H), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 2'-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 3'-H), 7.05 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 7-H), 6.89 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 8-H), 6.70 (1H, t, *J* = 8.1 Hz, 6-H), 6.58 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 5-H), 5.74 (1H, dd, *J* = 11.5, 6.6 Hz, 4-H), 4.85 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 2-H), 3.90 (1H, s.a, NH), 3.28–3.17 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.57–2.44 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.37 (3H, s, 2'-CH_3), 2.08–2.04 (2H, m, 3-H), 2.04–1.97 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm; EM *m/z:* 306 ($M^{+\cdot}$); EMAR Calcd $C_{20}H_{22}N_2O$: 306.1732. Encontrado: 306.1733.

N-[6-Metoxi-2-(2'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15j)

Sólido amarillo; Pf 198-200 °C; IR (KBr): 3305, 2949, 1665, 1605 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.66 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 5'-H), 7.24 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, 4'-H), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.3 y 1.5 Hz, 2'-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 3'-H), 6.74 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 7-H), 6.60 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 8-H), 6.54 (1H, dd, *J* = 2.7, 1.0 Hz, 5-H), 5.77 (1H, dd, *J* = 11.6, 6.5 Hz, 4-H), 4.81 (1H, dd, *J* = 11.0, 2.4 Hz, 2-H), 3.77 (3H, s, 6-OCH_3), 3.34–3.21 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.59–2.48 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.42 (3H, s, 2'-CH_3), 2.09–2.06 (2H, m, 3-H), 2.01–1.97 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm; EM *m/z:* 336 ($M^{+\cdot}$). EMAR Calcd. $C_{21}H_{24}N_2O_2$: 336.1838. Encontrado: 336.1836.

N-[6-Metil-2-(2'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15k)

Sólido amarillo; Pf 202-204 °C; IR (KBr): 3332, 2948, 1665, 1661 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.60 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 5'-H), 7.24 (1H, t, *J* = 8.3 Hz, 4'-H), 7.20 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.7 Hz, 2'-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.5 Hz, 3'-H), 6.87 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 7-H), 6.68 (1H, s, 5-H), 6.50 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.71 (1H, dd, *J* = 11.5, 6.7 Hz, 4-H), 4.79 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.9 Hz, 2-H), 3.81 (1H, s.a, NH), 3.28–3.21 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.58–2.42 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.36 (3H, s, 2'-CH_3), 2.22 (3H, s, 6-CH_3), 2.10–2.02 (2H, m, 3-H); 2.01–1.97 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm; EM *m/z:* 320 ($M^{+\cdot}$); EMAR Calcd. 320.1889 Encontrado: 320. 1891.

N-[6-Yodo-2-(2'-metilfenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (2.15l)

Sólido blanco; Pf 192-194 °C; IR (KBr): 3373, 2889, 1665, 1591 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.54 (1H, dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 5'-H), 7.29 (1H, ddd, *J* = 8.5, 2.0, 1.0 Hz, 7-H), 7.24 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 4'-H), 7.19 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 2'-H), 7.18 (1H, t, *J* = 7.6 Hz, 3'-H), 7.11 (1H, m, 5-H), 6.34 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 5.74 (1H, dd, *J* = 11.3, 7.1 Hz, 4-H), 4.70 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.7 Hz, 2-H), 3.94 (1H, s.a, NH), 3.27–3.13 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.50–2.40 (2H, m, 4'-H_{pirr}), 2.35 (3H, s, 2'-CH_3), 2.11–2.06 (2H, m, 3-H), 2.03–1.96 (2H, m, 5'-H_{pirr}) ppm; EM *m/z:* 432 ($M^{+\cdot}$).

2.4. Síntesis de 2-(piridil)quinolinas por medio de la reacción multicomponente entre arilaminas, piridincarboxaldehídos y etil vinil éter, catalizada por ácidos de Lewis

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmosfera de nitrógeno. Se adicionó una solución de arilamina (1.0 mmol) y piridilcarboxaldehído (1.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó tricloruro de bismuto (0.57 mmol; 20% mol) en acetonitrilo (10 mL) y etil vinil eter (6 mmol), la reacción se llevó a cabo en calentamiento por ebullición (6-8 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

6-Etil-2-(α-piridil)quinolina (2.19a)

Sólido café; Pf 148-150 °C; Rto. 32 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.72 (1H, d, *J* = 4.6 Hz, 3'-H_{py}), 8.60-8.64 (1H, m, 4'-H_{py}), 8.51 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.21 (1H, d, *J* = 6.6 Hz, 8-H), 8.09 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.83 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.7 Hz, 5'-H_{py}), 7.62 (1H, s.a, 5-H), 7.60 (1H, dd, *J* = 7.9, 2.2 Hz, 7-H), 7.26-7.32 (1H, m, 6'-H_{py}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 142.9, 136.9, 136.4, 133.7, 130.9, 129.6, 128.4, 128.0, 125.2, 123.9, 122.3, 121.8, 120.4, 118.9, 34.9, 15.4 ppm; CG-EM: t_R: 22.71 min., *m/z*: 234 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2$ (234.30).

6-Metil-2-(β-piridil)quinolina (2.19b)

Sólido café; Pf 153-155 °C; Rto. 24 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 9.31 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 2'-H_{py}), 8.65 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 4'-H_{py}), 8.43 (1H, dt, *J* = 8.2, 2.1 Hz, 5'-H_{py}), 8.08 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 3-H), 8.01 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 4-H), 7.76 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 7.52-7.53 (1H, m, 7-H), 7.52 (1H, d, *J* = 1.7 Hz, 5-H), 7.39 (1H, ddd, *J* = 7.1, 4.6, 0.7 Hz, 6'-H_{py}), 2.50 (3-H, s, 6-CH_3) ppm; ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 153.7, 150.0, 148.7, 146.9, 136.8, 136.5, 135.2, 134.8, 132.3, 129.4, 127.4, 126.4, 123.7, 118.5, 21.7 ppm; CG-EM: t_R: 24.94 min., *m/z*: 220 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{15}H_{12}N_2$ (220.27).

6-Cloro-2-(β-piridil)quinolina (2.19c)

Sólido café; Pf 150-152 °C; Rto. 36 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 9.34 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 2'-H_{py}), 8.70 (1H, dd, *J* = 4.8, 1.4 Hz, 4'-H_{py}), 8.48 (1H, dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 5'-H_{py}), 8.18 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.10 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 7.90 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 4-H), 7.83 (1H, d, *J* = 2.1 Hz, 5-H), 7.68 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 7-H), 7.46 (1H, ddd, *J* = 7.9, 4.6, 0.7 Hz, 6'-H_{py}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.9, 150.5, 148.8, 146.8, 136.3, 134.9, 134.7, 132.6, 131.4, 131.0, 127.9, 126.3, 123.8, 119.4 ppm; CG-EM: t_R: 27.03 min., *m/z*: 240 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{14}H_9ClN_2$ (240.69).

6-Fluoro-2-(β-piridil)quinolina (2.19d)

Sólido café; Pf 162-164 °C; Rto. 23 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 9.32 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 2'-H_{py}), 8.69 (1H, dd, *J* = 4.6, 1.7 Hz, 4'-H_{py}), 8.47 (1H, dt, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 5'-H_{py}), 8.26 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 1.4 Hz, 7-H), 8.19 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.15 (1H, dd, *J* = 9.3, 5.3 Hz, 8-H), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 5-H), 7.88 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 4-H), 7.46 (1H, ddd, *J* = 7.9, 4.6, 0.7 Hz, 6'-H_{py}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 163.1, 158.1, 154.0, 150.3, 148.7, 145.5, 136.5, 134.8, 132.4, 132.2, 128.0, 123.7, 120.6, 120.0 ppm; CG-EM: t_R: 22.68 min., *m/z*: 224 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{14}H_9FN_2$ (224.23).

2-(γ-Piridil)quinolina (2.19e)

Sólido café; Pf 148-150 °C; Rto. 22 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.75 (1H, dd, *J* = 6.1, 1.0 Hz, 3'-H_{py} y 5'-H_{py}), 8.22 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.15 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 8.05 (1H, dd, *J* = 6.4, 1.0 Hz, 2'-H_{py} y 6'-H_{py}), 7.85 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, 4-H), 7.81 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 5-H), 7.74 (1H, ddd, *J* = 7.8, 7.8, 1.4 Hz, 6-H), 7.54 (1H, ddd, *J* = 7.2, 7.2, 2.1 Hz, 7-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.4, 150.5 (2C), 148.3, 146.6, 137.3, 130.1, 129.9, 127.7, 127.6, 127.3, 121.6 (2C), 118.4 ppm; CG-EM: t_R: 21.26 min., *m/z*: 206 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{14}H_{10}N_2$ (206.24).

6-Metil-2-(γ-piridil)quinolina (2.19f)

Sólido café; Pf 82-84 °C; Rto. 42 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.69 (1H, dd, *J* = 6.1, 1.0 Hz, 3'-H_{py} y 5'-H_{py}), 8.07 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 3-H), 8.00 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, 8-H), 7.98 (1H, dd, *J* = 6.1, 1.1 Hz, 2'-H_{py} y 6'-H_{py}), 7.74 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 4-H), 7.52 (1H, d, *J* = 6.5 Hz, 7-H), 7.51 (1H, s.a, 5-H), 2.49 (3-H, s, 6-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 153.4, 150.4 (2C), 146.8, 146.7, 137.3, 136.6, 132.4, 129.6, 127.9, 126.4, 121.5 (2C), 118.4, 21.7 ppm; Fórmula molecular $C_{15}H_{12}N_2$ (220.27).

6-Cloro-2-(γ-piridil)quinolina (2.19g)

Sólido café; Pf 138-140 °C; Rto. 33 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.77 (1H, dd, *J* = 6.1, 1.8 Hz, 3'-H_{py} y 5'-H_{py}), 8.19 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.11 (1H, d, *J* = 7.1 Hz, 8-H), 8.05 (1H, dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 2'-H_{py} y 6'-H_{py}), 7.91 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.83 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 5-H), 7.68 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.1 Hz, 7-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 154.7, 150.6 (2C), 148.0, 146.2, 136.4, 133.0,131.6, 131.1, 128.4, 126.3, 121.6 (2C), 119.3 ppm; CG-EM: t_R: 23.28 min., *m/z*: 240 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{14}H_9ClN_2$ (240.69).

8-Cloro-2-(γ-piridil)quinolina (2.19h)

Sólido café; Pf 176-178 °C; Rto. 25 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.86 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, 3-H), 8.75 (1H, dd, *J* = 4.3, 1.4 Hz, 3'-H_{py} y 5'-H_{py}), 7.76 (1H, dd, *J* = 4.3, 2.2 Hz, 2'-H_{py} y 6'-H_{py}), 7.68 (1H, d, *J* = 6.1 Hz, 4-H), 7.44 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 7-H), 7.23 (1H, dd, *J* = 9.0, 7.2 Hz, 6-H), 7.00 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 5-H) ppm; CG-EM: t_R: 19.75 min. *m/z*: 216 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{14}H_9ClN_2$ (240.69).

Capitulo III

Síntesis de sistemas tetahidroquinolínicos y quinolínicos con los anillos furánicos vía reacción iDA.

3.1. Preparación de nuevas N-2-(furan-2-il)- y N-[2-(furan-2-il-vinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas vía reacción iDA multicomponente

3.1.1 Síntesis de las N-[2-(α-furil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas sustituidas vía reacción iDA multicomponente

Metodología general

La reacción se llevó a cabo en un bulbo reactor de vidrio con salida lateral, el cual es mantenido bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente, se mezclaron las diferentes aril amina sustituidas (1.10 mmol) y 2-furfuraldehído (1.00 mmol) en acetonitrilo anhidro. Después de 15 min. de reacción, se adicionó tricloruro de bismuto ($BiCl_3$) (0.20 moles) y se mantuvo el sistema en agitación constante durante 15 min., tiempo después del cual se adicionó N-vinilacetamida (**3**) (1.00 mmol). La mezcla obtenida se agitó durante 2-3 horas a temperatura ambiente. El curso de la reacción fue controlado por cromatografía en capa fina. La masa de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL) la cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). Se filtró sobre una columna *flash* de silica gel y se evaporó el solvente. Los productos obtenidos fueron purificados por

cromatografía en columna sobre silica gel con aumento gradual de la polaridad usando mezclas de disolventes (éter de petróleo/acetato de etilo) como eluyentes.

N-[2-(α-Furil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7a)

Sólido blanco; Pf 136-137 ºC; Rto. 89%; IR (KBr): 3347, 3301, 1627 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 3'-H), 7.11 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 5-H), 7.07 (1H, ddd, *J* = 7.6, 7.6, 1.1 Hz, 6-H), 6.70 (1H, ddd, *J* = 7.5, 7.6, 0.7 Hz, 7-H), 6.58 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 8-H), 6.31 (1H, dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 4'-H), 6.17 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, 5'-H), 5.51 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, HNC(O)), 5.28 (1H, ddd, *J* = 13.9, 8.3, 8.0 Hz, 4-H_{ax}), 4.65 (1H, dd, *J* = 8.1, 3.2 Hz, 2-H_{ax}), 4.25 (1H, s.a, -NH-), 2.45 (1H, ddd, *J* = 9.0, 5.6, 3.4 Hz, 3-H_{ax}), 2.24-2.17 (1H, m, 3-H_{eq}), 1.90 (3H, s, CH_3) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 169.5, 155.9, 143.9, 141.9, 128.6, 128.3, 120.7, 118.1, 114.7, 110.3, 105.4, 48.3, 45.0, 33.5, 23,3 ppm; CG-EM: t_R: 22.85 min.; *m*/*z* (%): 256 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{15}H_{16}N_2O_2$ (256.3).

N-[2-(α-Furil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7b)

Sólido beige; Pf 180-181ºC; Rto. 84 %; IR (KBr): 3355, 3301, 1635 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (1H, s.a, 3'-H), 6.92 (1H, s, 5-H), 6.91 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 7-H), 6.52 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 8-H), 6.31 (1H, s.a, 4'-H), 6.16 (1H, d, *J* = 2.6 Hz, 5'-H), 5.43 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, HNC(O)), 5.27 (1H, ddd, *J* = 14.0, 7.8, 7.4 Hz, 4-H_{ax}), 4.61 (1H, dd, *J* = 7.9, 2.8 Hz, 2-H_{ax}), 4.10 (1H, s.a, -NH-), 2.45 (1H, ddd, *J* = 13.0, 8.7, 3.6 Hz, 3-H_{ax}), 2.21 (3H, s, -CH_3), 2.19-2.15 (1H, m, 3-H_{eq}), 1.91 (3H, s, C(O)CH_3) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 169.4, 156.1, 141.9, 141.5, 138.1, 129.3, 129.3, 128.7, 127.5, 120.8, 114.9, 110.2, 105.4, 48.4, 44.9, 33.7, 23.3, 20.4 ppm; CG-EM: t_R: 23.36 min.; 270 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{16}H_{18}N_2O_2$ (270.33).

N-[2-(α-Furil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7c)

Sólido blanco; Pf 174-175 ºC; Rto. 63 %; IR (KBr): 3347, 3309, 1635 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, 5-H), 6.90-6.94 (1H, m, 8-H), 6.52 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7-H), 6.31 (1H, dd, *J* = 3.1, 1.8 Hz, 4'-H), 6.16 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, 5'-H), 5.52 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, HNC(O)), 5.27 (1H, ddd, *J* = 13.8, 8.2, 7.9 Hz, 4-H_{ax}), 4.61 (1H, dd, *J* = 8.2, 3.2 Hz, 2-H_{ax}), 4.16 (1H, s.a, -NH-), 2.51 (2H, c, *J* = 7.6 Hz, $\underline{CH_2}CH_3$), 2.45 (1H, ddd, *J* = 13.0, 5.7, 3.3 Hz, 3-H_{ax}), 2.19-2.15 (1H, m, 3-H_{ec}), 1.91 (3H, s, C(O)CH_3), 1.17 (3H, t, *J* = 7.6 Hz, $CH_2\underline{CH_3}$) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 169.5, 156.1, 141.8, 141.7, 134.1, 128.1, 127.5, 120.7, 114.9, 110.2, 105.3, 48.4, 45.1, 33.7, 27.9, 23.3, 15.8 Hz. CG-EM: t_R: 24.25 min.; *m*/*z* (%): 284 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{17}H_{20}N_2O_2$ (284.35).

N-[2-(α-Furil)-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7d)

Sólido blanco; Pf 195-196 ºC; Rto. 85%; IR (KBr): 3425, 3324, 1650 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (1H, s.a, 3'-H), 6.40 (1H, s, 6-H), 6.36 (1H, s, 8-H), 6.28 (1H, dd, *J* = 3.1, 1.9 Hz, 4'-H), 6.10 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, 5'-H), 5.12 (1H, m, 4-H_{ax}), 4.83 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, HNC(O)), 4.66 (1H, s.a, 2-H_{ax}), 4.44 (1H, s.a, -NH-), 2.69 (1H, td, *J* = 14.0, 2.6 Hz, 3-H_{ax}), 2.23 (3H, s, 5-CH_3), 2.21-2.18 (1H, m, 3-H_{ec}), 2.11 (3H, s, 7-CH_3), 1.69 (3H, s, C(O)CH_3) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 168.4. 157.8, 143.4, 141.9, 138.7, 138.6, 121.0, 114.7, 113.0, 110.4, 105.3, 46.5, 41.5, 32.2, 22.9, 21.1, 18.4 ppm; CG-EM: t_R: 23.08 min.; *m*/*z* (%): 284 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{17}H_{20}N_2O_2$ (284.35).

N-[2-(α-Furil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7e)

Sólido blanco; Pf 209-210 ºC; Rto. 79 %; IR (KBr): 3347, 3324, 1635 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (1H, s, 5-H), 6.71-6.69 (1H, m, 7-H), 6.56 (1H, d, *J* = 9.5 Hz, 8-H), 6.16 (1H, d, *J* = 3.0 Hz, 5'-H), 5.42 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, HNC(O)), 5.30 (1H, ddd, *J* = 14.1, 7.8, 7.8 Hz, 4-H_{ax}), 4.60 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.8 Hz, 2-H_{ax}), 4.01 (1H, s.a, -NH-), 3.72 (3H, s, CH_3O), 2.48 (1H, ddd, *J* = 13.0, 5.7, 3.2 Hz, 3-H_{ax}), 2.13-2.20 (1H, m, 3-H_{ec}), 1.92 (3H, s, C(O)CH_3) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 169.5, 156.0, 152.5, 141.9, 138.0, 122.0, 116.1, 115.2, 113.2, 110.3, 105.4, 55.8, 48.6, 45.2, 33.9, 23.4 ppm; CG-EM: t_R: 23.91 min; *m*/*z* (%): 286 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{16}H_{18}N_2O_3$ (286.33 g/mol).

N-[2-(α-Furil)-6,7-metilendioxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7f)

Sólido beige; Pf 226-227 ºC; Rto. 88 %; IR (KBr): 3409, 3270, 1635 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, CH_3OD) δ 7.22 (1H, s.a, 3'-H), 6.43 (1H, s, 5-H), 6.19 (1H, dd, *J* = 3.0, 1.0 Hz, 4'-H), 6.07 (1H, s, 8-H), 6.05 (1H, s.a, 5'-H), 5.68 (2H, s, CH_2), 5.04 (1H, dd, *J* = 10.0, 6.1 Hz, 4-H_{ax}), 4.39 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz, 2-H_{ax}), 2.27-2.20 (1H, m, 3-H_{ec}), 2.05-1.9 (1H, m, 3-H_{ax}) ppm; CG-EM: t_R: 25.47 min.; *m*/*z* (%): 300 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{16}H_{16}N_2O_4$ (300.31).

N-[2-(α-Furil)-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7g)

Sólido blanco; Pf 204-205 ºC; Rto. 90 %; IR (KBr): 3401, 3324, 1650 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (1H, s, 5-H), 7.07 (1H, s.a, 3'-H), 7.01 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 7-H), 6.50 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 6.32 (1H, s.a, 4'-H), 6.16 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, 5'-H), 5.57 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, HNC(O)), 5.27 (1H, dd, *J* = 14.1, 8.7 Hz, 4-H_{ax}), 4.64 (1H, dd, *J* = 8.4, 3.0 Hz, 2-H_{ax}), 4.30 (1H, s.a, -NH-), 2.43 (1H, ddd, *J* = 13.0, 5.3, 3.3 Hz, 3-H_{ax}), 2.19-2.12 (1H, m, 3-H_{ec}), 1.93 (3H, s, C(O)CH_3) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 169.6, 155.3, 142.4, 142.0, 128.5, 127.8, 122.6, 122.3, 115.9, 110.3, 105.6, 48.3, 44.8, 33.3, 23.3 ppm; CG-EM: t_R: 24.54 min.; *m*/*z* (%): 290 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{15}H_{15}ClN_2O_2$ (290.74).

N-[2-[α-Furil]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.7h).

Sólido blanco; Pf 189-190 ºC; Rto. 93%; IR (KBr): 3340, 3286, 1627 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.36 (1H, d, *J* = 1.0 Hz, 5-H), 6.86 (1H, dd, *J* = 9.3, 2.6, Hz, 3'-H), 6.82 (1H, dd, *J* = 8.4, 2.8 Hz, 7-H), 6.5 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 8-H), 6.31 (1H, s.a, 4'-H), 6.17 (1H, d, *J* = 3.1 Hz, 5'-H), 5.46 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, HNC(O)), 5.3 (1H, dd, *J* = 14.3, 8.2 Hz, 4-H_{ax}), 4.60 (1H, dd, *J* = 8.6, 3.0 Hz, 2-H_{ax}), 4.16 (1H, s.a, -NH-), 2.47 (1H, ddd, *J* = 13.0, 5.7, 3.2 Hz, 3-H_{ax}), 2.19-2.12 (1H, m, 3-H_{ec}), 1.95 (3H, s, $C(O)CH_3$) ppm. CG-EM: t_R: 22.16 min.; *m/z* (%): 274 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{15}H_{15}FN_2O_2$ (274.29).

3.1.2. Reacción iDA multicomponente en la síntesis de las N-[2-(α-furilvinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamidas sustituidas

Metodología general

La reacción se llevó a cabo en un bulbo reactor de vidrio con salida lateral, el cual es mantenido bajo atmosfera de nitrógeno. Posteriormente, se mezclaron las diferentes arilaminas sustituidas (1.10 mmol) y 2-(trans-vinil)-furfuraldehído (1.00 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL). Posteriormente, se adicionó tricloruro de bismuto ($BiCl_3$) (0.20 mol) y se mantuvo el sistema en agitación constante durante 15 min., tiempo después del cual se adicionó N-vinilacetamida (1.00 mol). La mezcla obtenida se agitó durante 4-5 horas a temperatura ambiente. El curso de la reacción fue controlado por cromatografía en capa fina. La masa de reacción se neutralizó con bicarbonato de sodio ($NaHCO_3$) y se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL) la cual se secó sobre sulfato de sodio anhidro (Na_2SO_4). Se filtró sobre una columna *flash* de silica gel y se evaporó el solvente. Los productos obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna sobre silica gel con aumento gradual de la polaridad usando mezclas de disolventes (éter de petróleo/acetato de etilo) como eluyentes.

N-[2-(α-furilvinil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.8a)

Sólido blanco; Pf 136-137 ºC; Rto. 89 %; IR (KBr): 3347, 3301, 1627 cm^{-1}; ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (1H, d, *J* = 1.5 Hz, 3'-H), 7.10 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 7.05 (1H, ddd, *J* = 7.4, 7.4 Hz, 6-H), 6.75 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, HNC(O)), 6.68 (1H, ddd, *J* = 7.4, 6.5 Hz, 7-H), 6.54 (1H, d, 8.0 Hz, 8-H), 6.43 (1H, d, *J* = 15.8 Hz, H_b), 6.36 (1H, d, *J* = 3.3, 1.9 Hz, 4'-H), 6.23 (1H, d, *J* = 3.2 Hz, 5'-H), 6.15 (1H, d, *J* = 15.8, 6.8 Hz, H_a), 5.30 (1H, ddd, *J* = 14.9, 9.4, 5.7 Hz, 4-H_{ax}),

4.09-4.15 (1H, m, 2-H_{ec}), 3.73 (1H, s.a, NH), 2.34 (1H, ddd, *J* = 12.7, 5.6, 3.1 Hz, 3-H_{ax}), 2.0 (3H, s, CH_3), 1.72-1.80 (1H, m, 3-H_{ec}) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 169.8, 152.0, 144.3, 142.1, 129.8, 128.5, 127.3, 121.1, 118.9, 117.8, 114.6, 111.3, 108.1, 52.8, 45.7, 35.694, 23.4 ppm; CG-EM: t_R: 22.85 min.; *m*/*z* (%): 256 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{17}H_{18}N_2O_2$ (282.34).

N-[2-(α-furilvinil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.8b)

Sólido blanco; Pf 136-137 ºC; Rto. 89%; IR (KBr): 3347, 3301, 1627 cm^{-1}; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (1H, s.a, 3'-H), 6.91 (1H, s.a, 5-H), 6.88 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, H_b), 6.49-6.46 (1H, m, 8-H), 6.49-6.43 (1H, m, 4'-H), 6.47 (1H, d, *J* = 7.5 Hz, 7-H), 6.21 (1H, s.a, 5'-H), 6.21-6.09 (1H, m, H_a), 5.71 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, HNC(O)), 5.29 (1H, c, *J* = 11.0 Hz, 4-H_{ax}), 4.08 (1H, m, 2-H_{ec}), 3.46 (1H, s.a, NH), 2.35-2.29 (1H, m, 3-H_{ec}), 2.28 (3H, s, 6-CH_3), 2.05 (3H, s, CH_3), 1.83 (1H, c, *J* = 10.0 Hz, 3-H_{ax}) ppm; CG-EM: t_R: 25.81 min.; *m*/*z* (%): 296 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{18}H_{20}N_2O_2$ (296.36).

N-[2-(α-furilvinil)-6-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] acetamida (3.8c)

Sólido blanco; Pf 174-175 ºC; Rto. 63 %; IR (KBr): 3347, 3309, 1635 cm^{-1}; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ 7.33 (1H, s.a, 3'-H), 6.93 (1H, s.a, 5-H), 6.52-6.32 (1H, m, 4-H), 6.52-6.36 (1H, m, 8-H), 6.52-6.36 (1H, m, 7-H), 6.52-6.32 (1H, m, 4'-H), 6.49 (1H, d, *J* = 9.7 Hz, H_b), 6.21-6.10 (1H, m, H_a), 6.21 (1H, s.a, 5'-H), 5.73 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, HNC(O)), 5.29 (1H, c, *J* = 10.0 Hz, 4-H_{ax}), 4.09 (1H, m, 2-H_{ec}), 3.40 (1H, s.a, NH), 2.54 (2H, c, *J* = 7.5 Hz, CH_2), 2.46-2.30 (1H, m, 3-H_{ec}), 1.73 (1H, c, *J* = 13.3 Hz, 3-H_{ax}), 1.17 (3H, t, *J* = 5.74 Hz, CH_3) ppm; CG-EM: t_R: 26.24 min; *m*/*z* (%): 310 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular**:** $C_{19}H_{22}N_2O$ (310.39).

3.2. Síntesis orientada a análogos de los alcaloides chimaninas, activos contra parásitos del género Leishmania

Metodología general

La reacción se llevó a cabo en un balón de fondo redondo, las diferentes quinaldinas fueron solubilizadas (1.0 mmol) en presencia de anhídrido acético, posteriormente fueron adicionados diversos aldehídos (1.00 mmol, pireronal, (α, β, γ)-pirirdilcarboxaldehido) y se sometió el sistema a agitación y calentamiento a ebullición por tiempos entre 10 y 12 horas. Posteriormente, la masa de reacción se sometió a destilación simple, eliminando el solvente, los productos obtenidos fueron purificados por cromatografía en columna sobre silica gel con aumento gradual de la polaridad usando mezclas de disolventes (Éter de petróleo/Acetato de Etilo) como eluyentes.

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

(E)-2-[3',4'-Metilendioxifenil)vinil]quinolina (3.11a)

Sólido amarillo; Pf 160-161 ºC; Rto. 62 %;^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 1.4 Hz, 7-H), 8.07 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4-H), 7.77 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 8-H), 7.70 (1H, ddd, *J* = 8.4, 8.4, 1.4 Hz, 7-H), 7.63 (1H, s.a, 3'-H), 7.60 (1H, d, *J* = 7.0 Hz, 5-H), 7.59 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5'-H), 7.48 (1H, ddd, *J* = 8.0, 8.0, 1.0 Hz, 6-H), 7.23 (1H, d, *J* = 20.9 Hz, H_a), 7.21 (1H, d, *J* = 24.4 Hz, H_b), 7.08 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.8 Hz, 6'-H), 5.99 (2H, s, -OCH_2O-) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 156.0, 148.2, 148.1, 136.2, 134.1, 131.0, 129.6, 129.0, 127.4, 127.2, 127.2, 125.9, 122.7, 119.2, 108.4, 106.0, 101.2 ppm; CG-EM: t_R: 26.41 min; *m*/*z*: 274 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{18}H_{13}NO_2$ (275.30).

(E)-2-(β-Piridilvinil)quinolina (3.11c)

Sólido verde; Pf 173-175ºC; Rto. 35 %; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.82 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 2'-H_{py}), 8.53 (1H, dd, *J* = 4.6, 2.0 Hz, 4'-H_{py}), 8.14 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 3-H), 8.10 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 4-H), 8.0 (1H, t.d, *J* = 5.4, 3.5 Hz, 5'-H_{py}), 7.77 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 8-H), 7.76-7.71 (1H, m, 7-H), 7.66-7.59 (1H, m, 6'-H_{py}), 7.50 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.9, 1.0 Hz, 6-H), 7.38 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H_a), 7.30 (1H, d, *J* = 23.3 Hz, H_b) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 154.7, 148.7, 148.6, 147.8, 136.2, 133.2, 132.0, 130.6, 130.0, 129.6, 128.9, 127.4, 127.2, 126.2, 123.5, 119.1ppm; CG-EM: t_R: 27.43 min; *m*/*z*: 232 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{16}H_{12}N_2$ (232.28).

(E)-6-Cloro-2-(β-piridilvinil)quinolina (3.11d)

Sólido beige; Pf 177-179 ºC; Rto. 39 %; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$), δ 8.80 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 2'-H_{py}), 8.52 (1H, dd, *J* = 5.2, 1.8 Hz, 4'-H_{py}), 8.02 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 3-H), 7.97 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.90 (1H, t.d, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 5'-H_{py}), 7.72 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 8-H), 7.73 (1H, s.a, 5-H), 7.63-7.59 (1H, m, 7-H), 7.35 (1H, d, *J* = 22.24 Hz, H_a), 7.32-7.26 (1H, m, 6'-H_{py}), 7.29 (1H, d, *J* = 22.3 Hz, H_b) ppm. ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 171.5, 159.6, 155.4, 149.6, 149.3, 147.9, 146.6, 136.2, 133.3, 132.0, 131.0, 130.9, 130.4, 128.0, 126.3, 123.7, 120.4 ppm; CG-EM: t_R: 24.88 min; *m*/*z*: 265 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular: $C_{16}H_{11}ClN_2$ (266.72).

(E)-6-Fluoro-2-(β-piridilvinil)quinolina (3.11e)

Sólido verde; Pf 168-171ºC; Rto. 32 %; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.80 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 2'-H_{py}), 8.53 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 4'-H_{py}), 8.07 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 3-H), 8.04 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 4-H), 7.93 (1H, t.d, *J* = 7.8, 2.1 Hz, 5'-H_{py}), 7.69-7.61 (1H, m, 8-H), 7.48 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 5-H), 7.48 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.9 Hz, 7-H), 7.39 (1H, d, *J* = 16.0 Hz, H_a), 7.29 (1H, dd, *J* = 7.5, 2.9, 6'-H_{py}), 7.35 (1H, d, *J* = 20.2 Hz, H_b) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 162.9,

158.0, 154.6, 149.5, 149.3, 147.8, 145.3, 135.9, 135.4, 133.3, 132.2, 131.9, 131.7, 130.6, 127.9, 123.7, 120.21, 119.8 ppm; CG-EM: t_R: 27.07 min; *m*/*z*: 249 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{16}H_{11}FN_2$ (250.27).

(E)- 2-(γ-Piridilvinil)quinolina (3.11f)

Sólido verde; Pf 169-172 ºC; Rto. 43 %; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.52 (2H, d, *J* = 6.1 Hz, 3'-H_{py} y 5'-H_{py}), 8.02 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 2'-H_{py} y 6'-H_{py}), 7.67 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 3-H), 7.65 (1H, d, *J* = 7.2 Hz, 8-H), 7.61 (1H, d, *J* = 7.4 Hz, 5-H), 7.52 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, H-4), 7.44 (1H, d, *J* = 18.0 Hz, H_a), 7.42-7.37 (1H, m, 6-H), 7.42-7.37 (1H, m, 7-H), 7.41 (1H, d, *J* = 17.2 Hz, H_b) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 174.7, 154.4, 148.9 (2C), 147.8, 144.9, 136.9, 133.7, 131.2, 130.2, 129.0, 127.6, 126.9, 121.7 (2C), 119.4 ppm; CG-EM: t_R: 27.07 min; *m*/*z*: 249 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{16}H_{12}N_2$ (232.28).

(E)-6-Cloro-2-(γ-piridilvinil)quinolina (3.11g)

Sólido verde; Pf 175-177 ºC; Rto. 40 %; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.78 (2H, dd, *J* = 6.0, 4.2 Hz, H-3'$_{py}$ y H-5'$_{py}$), 8.65 (1H, dd, *J* = 6.1, 4.3 Hz, H-2'$_{py}$ y H-6'$_{py}$), 8.10 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 3-H), 8.10 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, 4-H), 7.90 (1H, d, *J* =7.9 Hz, 8-H), 7.79 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, H-5), 7.68 (1H, dd, *J* = 8.3, 1.0 Hz, 7-H), 7.56 (1H, d, *J* = 21.5 Hz, H_a), 7.53 (1H, d, *J* = 16.9 Hz, H_b) ppm; ^{13}C RMN (100 MHz, $CDCl_3$): 150.0 (2C), 149.4, 135.8, 133.07, 131.9, 131.01 (2C), 126.3, 123.5, 121.6, 120.7 ppm; CG-EM: t_R: 27.09 min; *m*/*z*: 266 (M+·). Fórmula molecular: $C_{16}H_{11}ClN_2$ (266.72).

(E)-6-Fluoro-2-(γ-piridilvinil)quinolina (3.11h)

Sólido verde; Pf 180-181 ºC; Rto. 30 %; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.61 (2H, d, *J* = 5.0 Hz, 3'-H_{py} y 5'-H_{py}), 8.47 (2H, d, *J* = 5.4 Hz, 2'-H_{py} y 6'-H_{py}), 8.21 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 3-H), 8.10 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 8.06 (1H, dd, *J* = 10.5, 5.4 Hz, 8-H), 8.0 (1H, dd, *J* = 8.4, 5.4 Hz, 5-H), 7.08 (1H, d, *J* = 22.6 Hz, H_a), 6.92 (1H, d, *J* = 17.6 Hz, H_b) ppm; CG-EM: t_R: 29.37 min; *m*/*z* (%): 249 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{16}H_{11}FN_2$ (250.27).

Capítulo IV

Diseño de nuevos sístemas quinolinícos alquil sustituidos vía reacción iDA multicomponente

Aplicación de las metodologías iDA en la síntesis de sistemas (tetrahidro) quinolínicos 2-alquil sustituidos.

4.1. Acceso rápido a las N-(2-*n*-butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamidas sustituidas vía reacción de Povarov

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmosfera de nitrógeno. Se adicionó una solución de arilamina (1.0 mmol) y valeraldehído (1.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó tricloruro de bismuto (0.57 mmol, 20% mol) en acetonitrilo (10 mL) y *N*-vinil-acetamida (1.2 mmol), la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (6-8 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple, el producto fue aislado usando cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo).

N-(2-*n*-Butil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.1a)

Sólido amarillo; Pf 226-227 °C; Rto. 68%; IR (KBr): ν 3415, 3260, 1637 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.10 (1H, dt, *J* = 8.6, 2.5 Hz, 6-H), 6.99 (1H, dd, *J* = 8.6, 3.6 Hz, 5-H), 6.66 (1H, dt, *J* = 8.9, 1.5 Hz, 7-H), 6.48 (1H, dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 8-H), 5.76 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, NHC(O)), 5.34-5.21 (1H, m, 4-H), 3.43-3.21 (1H, m, 2-H), 2.28 (1H, ddd, *J* = 17.5, 7.5, 5.0 Hz, 3-H_{ec}), 1.39-1.17 (1H, m, 3-H_{ax}), 3.8 (1H, s.a, NH), 2.05 (3H, s, 4-C(O)CH_3), 1.45-1.30 (2H, m, 1'-H), 1.45-1.30 (2H, m, 2'-H), 1.45-1.30 (2H, m, 3'-H), 0.90 (3H, c, *J* = 6.5 Hz, 4'-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 170.3, 145.3, 128.3, 126.9, 121.9, 117.7, 114.5, 51.0, 46.3, 36.1, 36.1, 27.6, 23.5, 22.8, 14.0 ppm; CG-EM: t_R*:* 24.07 min., *m/z* (EI) 246 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{15}H_{22}N_2O$ (246.35).

N-(2-*n*-Butil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.1c)

Sólido blánco; Pf 189-190 °C; Rto. 60%; IR (KBr): ν 3400, 3280, 1637 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 6.66 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, 5-H), 6.57 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 7-H), 6.42 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 5.94 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, NHC(O)), 5.32-5.18 (1H, m, 4-H), 3.70 (3-H, s, 6-OCH_3), 3.30-3.20 (1H, m, 2-H), 2.22 (1H, ddd, *J* = 12.2, 6.1, 2.2 Hz, 3-H_{ec}), 1.39-1.17 (1H, m, 3-H_{ax}), 3.5 (1H, s.a, NH), 1.50-1.35 (2H, m, 1'-H), 1.39-1.17 (2H, m, 2'-H), 1.39-1.17 (2H, m, 3'-H), 0.90 (3-H, c, *J* = 6.8 Hz, 4'-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 170.2, 152.4, 139.1, 123.5, 115.9, 114.4, 112.6, 55.8, 51.5, 46.4, 36.2, 36.1, 27.6, 23.5, 22.8, 14.0 ppm; CG-EM: t_R*:* 28.76 min., *m/z* (EI) 276 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{16}H_{24}N_2O_2$ (276.37).

N-(2-*n*-Butil-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.1e)

Sólido amarillo; Pf 226-227 °C; Rto. 50%; IR (KBr): ν 3401, 3324, 1650 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.0 (1H, d, *J* = 2.5 Hz, 5-H), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 7-H), 6.38 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 5.90 (1H, d, *J* = 9.0 Hz, NHC(O)), 5.17 (1H, ddd, *J* = 10.0, 10.0, 5.8 Hz, 4-H), 3.80 (1H, s, -NH-), 3.32-3.28 (1H, m, 2-H), 2.22 (1H, ddd, *J* = 12.2, 5.8, 2.1 Hz, 3-H_{ec}), 2.04 (3H, s, 4-C(O)CH_3), 1.45-1.30 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.45-1.30 (2H, m, 1'-H), 1.45-1.30 (2H, m, 2'-H), 1.45-1.30 (2H, m, 3'-H), 0.90 (3H, t, *J* = 6.8 Hz, 4'-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 170.3, 143.6, 128.0, 126.0, 123.4, 122.0, 115.6, 51.1, 46.0, 36.0, 35.6, 27.5, 23.5, 27.8, 14.0 ppm; CG-EM t_R*:* 29.12 min., *m/z* (EI) 280 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{15}H_{21}ClN_2O$ (280.79).

N-(2-(*n*-Butil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.1f)

Sólido amarillo; Pf 231-232 °C; Rto. 62%; IR (KBr): ν 3438, 3320, 1682 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 6.81 (1H, dt, *J* = 9.7, 2.5 Hz, 7-H), 6.72 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.8 Hz, 7-H), 6.46 (1H, dd, *J* = 8.6, 4.7 Hz, 8-H), 5.71 (1H, d, *J* = 9.3 Hz, NHC(O)), 5.29-5.21 (1H, m, 4-H), 3.70 (1H, s, -NH-), 2.25 (1H, ddd, *J* = 13.2, 6.1, 2.2 Hz, 3-H_{ec}), 2.23 (3H, s, 4-C(O)CH_3), 1.48-1.33 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.48-1.33 (2H, m, 1'-H), 1.48-1.33 (2H, m, 2'-H), 1.48-1.33 (2H, m, 3'-H), 0.90 (3-H, t, *J* =

7.2 Hz, 4'-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 170.2, 158.4, 140.9, 123.8, 115.9, 115.7, 113.2, 51.5, 46.2, 39.9, 39.8, 27.6, 23.5, 22.8, 14.0 ppm; CG-EM. t_R: 26.43 min., *m/z* (EI) 280 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular $C_{15}H_{21}FN_2O$ (264.34).

4.2 Aplicación de la metodología iDA en la síntesis de 2-*n*-butil-3-*n*-propil quinolinas sustituidas

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmosfera de nitrógeno. Se adicionó una solución de arilamina (1.0 mmol) y valeraldehído (2.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó tricloruro de bismuto (0.57 mmol, 20% molar) en acetonitrilo (10 mL) la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (6-8 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple, el producto fue aislado usando cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo)

2-Butil-6-metil-3-propilquinolina (4.4b)

Sólido amarillo; Pf 137-139 °C; Rto. 87%; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.90 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 7.74 (1H, s.a, 4-H), 7.46 (1H, s.a, 5-H), 7.43 (1H, dd, *J* = 8.5, 1.9 Hz, 7-H), 2.95 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, 1'-H), 2.74 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, 1''-H), 1.68-180 (2H, m, 2'-H), 1.68-180 (2H, m, 2''-H), 1.46-1.51 (2H, m, 3'-H), 1.03 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 3''-H), 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 4'-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 161.2, 145.0, 135.1, 134.2, 133.7, 130.5, 128.0, 127.2, 125.7, 35.5, 34.4, 31.9, 23.6, 23.0, 21.4, 14.0 (2C) ppm; CG-EM t_R*:* 24.39 min., *m/z* (EI) 240 (M^+); Fórmula molecular $C_{17}H_{23}N$ (241.18).

2-Butil-6-metoxi-3-propilquinolina (4.4c)

Sólido amarillo; Pf 174-175°C; Rto. 88%; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.95 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, 8-H), 7.73 (1H, s, 4-H), 7.26 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 7-H), 6.98 (1H, d, *J* = 2.8 Hz, 5-H), 2.93 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, 1'-H), 2.77 (2H, t, *J* = 8.0 Hz, 1''-H), 1.69-1.83 (2H, m, 2'-H), 1.69-1.83 (2H, m, 2''-H), 1.46-1.51 (2H, m, 3'-H), 1.05 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, 3''-H), 0.88 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 4'-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 159.7, 157.1, 142.5, 134.0, 129.8, 128.0, 120.9, 114.9, 104.6, 55.5, 35.4, 34.4, 32.0, 23.7, 23.1, 14.1 (2C) ppm; CG-EM t_R*:* 28.36 min., *m/z* (EI) 257 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{17}H_{23}NO$ (257.37).

2-Butil-6-cloro-3-propilquinolina (4.4d)

Sólido amarillo; Pf 185-186°C; Rto. 73%; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.05 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 8-H), 7.71 (1H, d, *J* = 2.2 Hz, 5-H), 7.55 (1H, dd, *J* = 8.9, 2.0 Hz, 7-H), 7.81 (1H, s, 4-H), 2.95 (2H, t, *J* = 8.0, 1'-H), 2.73 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, 1''-H), 1.67-1.70 (2H, m, 2'-H), 1.67-1.70 (2H, m, 2''-H), 1.40-1.45 (2H, m, 3'-H), 1.0 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 3''-H), 0.89 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, 4'-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 142.3, 153.2, 129.1, 126.5, 152.6, 128.7, 120.7, 114.5, 55.0, 34.7, 31.8, 27.7, 23.5, 20.0, 14.3, 14.3 (2C) ppm; CG-EM $t_{R:}$ 25.12 min., *m/z* (EI) 261 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{16}H_{20}ClN$ (261.79).

2-Butil-6-fluoro-3-propilquinolina (4.4e)

Sólido amarillo; Pf 136-137 °C; Rto. 70 %; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 8.0-7.6 (1H, m, 5-H), 7.92 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 8-H), 7.75 (1H, s, 4-H), 7.40-7.34 (1H, m, 7-H), 2.90 (2H, t, *J* = 7.9 Hz, 1'-H), 2.74 (2H, t, *J* = 7.6 Hz, 1''-H), 1.65-1.69 (2H, m, 2'-H), 1.65-1.69 (2H, m, 2''-H), 1.48-1.53 (2H, m, 3'-H), 1.2 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, 3''-H), 0.85 (3H, t, *J* = 7.0 Hz, 4'-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 162.4, 161.5, 157.5, 143.6, 134.8, 130.9, 127.8, 118.5, 35.5, 34.4, 31.7, 23.5, 23.0, 14.0 (2C) ppm; CG-EM $t_{R:}$ 23.34 min., *m/z* (EI) 245 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{16}H_{20}FN$ (245.34).

4.3 Reacción tandem aza Michael/iDA. Síntesis de 2-metil-tetrahidroquinolinas sustituidas usando ácidos de Brønsted como catalizador

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmosfera de nitrógeno. Se adicionó una solución de arilamina (1.0 mmol) y N-vinilacetamida (2.1 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó ácido ftálico (1 mmol) en metanol acuoso (10 mL) la reacción se llevó a cabo por calentamiento a reflujo (4-6 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL), se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple, el producto fue aislado usando cromatografía en columna (éter de petróleo: acetato de etilo).

N-(2-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.8a)

Sólido café; Pf 198-199 °C; Rto. 67 %; IR (KBr): ν 3410, 3256, 1623 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 7.10 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 7.02 (1H, ddd, *J* = 7.9, 7.9, 0.6 Hz, 6-H), 6.67 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 0.9 Hz, 7-H), 6.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 8-H), 5.60 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 4-NHC(O)), 5.31 (1H, ddd, *J* = 11.3, 6.1, 6.0 Hz, 4-H), 3.73 (1H, s, -NH-), 3.55 (1H, ddc, *J* = 8.5, 6.3, 2.2 Hz, 2-H), 2.28 (1H, ddd, *J* = 12.3, 6.0, 2.2 Hz, 3-H_{ec}), 2.06 (3-H, s, 4-C(O)CH_3), 1.17-1.09 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.20 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 2-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 169.9, 145.2, 128.3, 126.8, 121.4, 117.7, 114.3, 46.6, 46.2, 38.0, 23.5, 22.1 ppm; CG-EM t_R: 16.59 min., *m/z* (EI) 204 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{12}H_{16}N_2O$ (204.27).

N-(2-Metil-6-etil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.8b)

Sólido amarillo; Pf 205-207 °C; Rto. 82%; IR (KBr): ν 3347, 3309, 1635 cm^{-1}; ^1H RMN (CH_3OD, 200 MHz): δ 6.75 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 7-H), 6.73 (1H, s.a, 5-H), 6.37 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 8-H), 5.12 (1H, dd, *J* = 11.2, 2.9 Hz, 4-H), 3.38-3.30 (1H, m, 2-H), 2.38 (2H, c, *J* = 7.5 Hz, 6-$\underline{CH_2}CH_3$), 2.07 (1H, ddd, *J* = 10.4, 6.1, 4.0 Hz, 3-H_{ec}), 1.09-1.05 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.94 (3H, s, 4-C(O)CH_3), 1.03 (3H, t, *J* = 7.9 Hz, 6-$CH_2\underline{CH_3}$), 1.01 (3H, d, *J* = 7.9 Hz, 2-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 171.2, 142.8, 134.2, 127.5, 126.3, 121.9, 115.0, 46.8, 46.0, 37.7, 28.0, 22.7, 21.8, 15.8 ppm; CG-EM; t_R: 18.55 min., *m/z* (EI) 232 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{14}H_{20}N_2O$ (232.32).

N-(2-Metil-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.8c)

Sólido amarillo; Pf 230-233 °C; Rto. 85 %; IR (KBr): ν 3400, 3252, 1645 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.70 (1H, d, *J* = 2.3 Hz, 5-H), 6.65 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz, 7-H), 6.46 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 5.63 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, NHC(O)), 5.30 (1H, ddd, *J* = 10.9, 9.5, 6.5 Hz, 4-H), 3.71 (3H, s, 6-OCH_3), 3.4 (1H, m, 2-H), 3.31 (1H, s, NH), 2.28 (1H, ddd, *J* = 12.3, 6.2, 1.9 Hz, 3-H_{ec}), 2.05 (3H, s, 4-C(O)CH_3), 1.44-1.35 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.18 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 2-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 169.9, 152.3, 139.4, 122.8, 115.6, 114.4, 112.5, 55.9, 47.0, 46.4, 38.3, 23.5, 22.2 ppm; CG-EM. t_R: 19.48 min., *m/z* (EI) 234 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{13}H_{18}N_2O_2$ (234.29).

N-(2-Metil-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.8d)

Sólido blanco; Pf 205-207 °C; Rto. 50 %; IR (KBr): ν 3347, 3301, 1627 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.37 (1H, s, 6-H), 6.21 (1H, s, 8-H), 5.68 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, NHC(O)), 5.19 (1H, ddd, *J* = 15.1, 7.7, 7.4 Hz, 4-H), 3.71 (1H, s, NH), 3.32-3.40 (1H, m, 2-H), 2.17 (3H, s, 5-CH_3), 2.15 (3H, s, 7-CH_3), 1.18 (3H, d, *J* = 6.4 Hz) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz): δ 168.9, 146.3, 138.2, 137.9, 121.5, 116.6, 113.4, 46.0, 43.9, 38.2, 22.9, 22.3, 20.8, 19.2 ppm; CG-EM t_R*:* 19.93 min, *m/z* (EI) 232 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{14}H_{20}N_2O$ (232.32).

N-(2-Metil-6-cloro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.8e)

Sólido amarillo; Pf 209-211 °C; Rto. 70 %; IR (KBr): ν 3446, 3325, 1647 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 7.01 (1H, d, *J* = 1.3 Hz, 5-H), 6.91 (1H, dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 7-H), 6.37 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 5.87 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, NHC(O)), 5.20 (1H, ddd, *J* = 11.35, 6.07, 6.04 Hz, 4-H), 3.77 (1H, s.a, NH), 3.45-3.53 (1H, m, 2-H), 2.18 (1H, ddd, *J* = 12.3, 5.8, 2.2 Hz, 3-H_{ec}), 2.04 (3H, s, 4-C(O)CH_3), 1.41-1.33 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.17 (3H, d, *J* =6.3 Hz, 2-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 170.1, 143.6, 127.9, 126.5, 122.9, 121.9, 115.3, 46.6, 45.9, 37.4, 23.3, 22.0 ppm; CG-EM t_R*:* 16.34 min, *m/z* (EI) 238 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{12}H_{15}ClN_2O$ (238.71).

N-(2-Metil-6-fluoro-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il) acetamida (4.8f)

Sólido blanco; Pf 215-217 °C; Rto. 50 %; IR (KBr): ν 3343, 3294, 1630 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 6.78 (1H, dd, *J* = 9.5, 2.0 Hz, 5-H), 6.70 (1H, ddd, *J* = 8.2, 6.7, 2.9 Hz, 7-H), 6.39 (1H, dd, *J* = 8.7, 4.7 Hz, 8-H), 5.95 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, NHC(O)), 6.26-5.19 (1H, m, 4-H), 3.65 (1H, s.a, NH), 3.49-3.41 (1H, m, 2-H), 2.17 (1H, ddd, *J* = 12.4, 6.1, 2.8 Hz, 3-H_{ec}), 2.02 (3H, s, 4-C(O)CH_3), 1.41-1.32 (1H, m, 3-H_{ax}), 1.16 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, 2-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 100 MHz) δ.: 170.1, 156.8, 154.5, 141.3, 122.8, 115.1, 115.0, 114.9, 114.7, 113.3, 113.1, 46.8, 46.1, 37.6, 23.2, 22.0 ppm; CG-EM t_R: 17.52 min., *m/z* (EI) 222 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{12}H_{15}FN_2O$ (222.26).

Capitulo V

Preparación de aminoderivados quinolínicos y su transformación química en la construcción de neuos heterocilos.

Nuevo acceso para la síntesis de derivados quinolínicos 2- sustituidos utilizando la reacción iDA.



5.1. Reacciones iDA multicomponente en la síntesis de 2,6'-biquinolinas sustituidas

5.1.1 Primera etapa: Preparación de las N-[2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidonas, precursores iniciales

Procedimiento general

La reacción se llevó a cabo en un reactor de vidrio con salida lateral, bajo atmosfera de nitrógeno. Se adicionó una solución de arilamina (2.85 mmol) y aldehído (3.13 mmol) en acetonitrilo anhidro (20 mL) durante 20 min., seguidamente se adicionó tricloruro de bismuto (0.57 mmol, 20% mol) en acetonitrilo (10 mL) y N-vinil-2-pirrolidona (3.42 mmol), la reacción se llevó a

cabo a temperatura ambiente (20-24 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL) y se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo/acetato de etilo).

N-[6-Metil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.1a)

Sólido amarillo; Pf 222-223 °C; Rto 95%; IR (KBr): ν 3394, 2916, 1666 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.20 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.61 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2'-H y 6'-H), 6.90 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 7-H), 6.68 (1H, s, 5-H), 6.57 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.69 (1H, dd, *J* = 11.1, 6.4 Hz, 4-H_a), 4.65 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 2-H_a), 4.03 (1H, s.a, NH), 3.21 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, 5''-H), 2.59–2.41 (2H, m, 3''-H), 2.23 (3H, s, 6-$\underline{CH_3}$), 2.13–1.99 (4H, m, 4''-H y 3-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.8, 150.6, 147.4, 142.9, 129.0, 128.1, 127.3 (2C), 126.9, 123.9 (2C), 118.8, 115.4, 56.0, 48.1, 42.2, 35.3, 31.3, 20.5, 18.1 ppm; CG-EM: t_R: 44.57 min**.**, *m/z* (EI): 351 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{20}H_{21}N_3O_3$ (351.40).

N-[5,7-Dimetil-2-(4-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.1b)

Sólido amarillo; Pf 239-240 °C; Rto. 98%; IR (KBr): ν 3271, 2916, 1666 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.21 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 3'-H y 5'-H), 7.62 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 2'-H y 6'-H), 6.47 (1H, s, 6-H), 6.37 (1H, s, 8-H), 5.57 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, 4-H_a), 4.48 (2H, dd, *J* = 10.6, 2.5 Hz, 2-H_a), 3.97 (1H, s.a, NH), 3.08 (1H, ddd, *J* = 9.7, 8.7, 5.4 Hz, 5''-H_e), 2.82 (1H, ddd, *J* = 9.9, 8.4, 6.0 Hz, 5''-H_a), 2.43 – 2.27 (3H, m, 3''-H y 3-H_e), 2.23 (3H, s, 5-$\underline{CH_3}$), 2.10 (1H, t, *J* = 12.0, 3-H_a), 2.06 (3H, s, 7-$\underline{CH_3}$), 1.94–1.72 (2H, m, 4''-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 174.5, 150.5, 147.3, 146.7, 138.3, 138.2, 127.2 (2C), 123.9 (2C), 122.8, 114.9, 114.3, 55.4, 46.5, 42.4, 36.3, 31.0, 21.0, 19.3, 17.8 ppm; CG-EM: t_R: 49.65 min., *m/z* (EI): 365 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{21}H_{23}N_3O_3$ (365.43).

N-[2-(3-Nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.1c)

Sólido amarillo; Pf 190-191 ºC; Rto. 93%; IR (KBr): □ 3331 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): □ 8.37 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, 2'-H), 8.17 (1H, ddd, *J* = 7.0, 2.2, 1.1 Hz, 6'-H), 7.73 (1H, d.a, *J* = 7.9 Hz, 4'-H), 7.53 (1H, t, *J* = 8.1 Hz, 5'-H), 6.89 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.1 Hz, 7-H), 6.68 (1H, s, 5-H), 6.56 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.74 (1H, dd, *J* = 11.1, 6.9 Hz, 4-H), 4.67 (1H, dd, *J* = 10.4, 3.3 Hz, 2-H), 4.08 (1H, s.a, NH), 2.23-3.19 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.53-2.45 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.16-2.13 (2H, m, 3-

H), 2.10-2.00 (2H, m, 4'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): □ 175.9, 148.7, 145.4, 133.0, 132.9, 129.8, 128.5, 126.9, 122.9, 121.4, 118.9, 118.8, 115.6, 55.9, 48.2, 42.3, 35.5, 31.4, 18.3 ppm; CG-EM: *m/z* (EI) 250 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{19}H_{19}N_3O_3$ (337.37).

N-[6-Metil-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.1d)

Sólido amarillo; Pf 242–243 ºC; Rto. 70%; IR (KBr): □ 3326 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): □ 8.41 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, 2'-H), 8.20 (1H, ddd, *J* = 8.1, 2.3, 1.0 Hz, 6'-H), 7.77 (1H, d.a *J* = 7.8 Hz, 4'-H), 7.57 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 6.93 (1H, dd, *J* = 8.1, 2.0 Hz, 7-H), 6.72 (1H, s, 5-H), 6.60 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.74 (1H, dd, *J* = 11.2, 7.1 Hz, 4-H), 4.71 (1H, dd, *J* = 10.4, 3.5 Hz, 2-H), 4.01 (1H, s.a, NH), 3.30–3.20 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.62–2.45 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.26 (3H, s, 6-CH_3), 2.16-2.13 (2H, m, 3-H), 2.10–2.02 (2H, m, 4'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): □175.9, 148.7, 145.4, 132.9, 129.9, 128.5, 127.0, 126.7, 122.9, 121.4, 118.9, 115.5, 55.8, 48.2, 43.2, 31.4, 12.2 ppm; CG-EM: *m/z* (EI): 264 ($M^{+\cdot}$-87); Fórmula molecular $C_{20}H_{21}N_3O_3$ (351.40).

N-[6-Metoxi-2-(3-nitrofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.1e)

Sólido amarillo; Pf 220–222 ºC; Rto. 81%; IR (KBr): □ 3314 cm^{-1}; ^{1}H RMN($CDCl_3$): □ 8.39 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, 2'-H), 8.16 (1H, ddd, *J* = 8.2, 2.3, 1.0 Hz, 6'-H), 7.75 (1H, d.a, *J* = 7.3 Hz, 4'-H), 7.53 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H); 6.70 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.2 Hz, 7-H), 6.63 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 5-H), 6.48 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 8-H), 5.71 (1H, t, *J* = 12.0 Hz, 4-H), 4.64 (1H, dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 2-H), 4.14 (1H, s.a, NH), 3.72 (3H, s, 7-OCH_3), 3.34 – 3.19 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.54–2.41 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.15–2.12 (2H, m, 3-H); 2.03–1.98 (2H, m, 4'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): □175.8, 152.9, 148.6, 145.4, 139.3, 132.9, 129.7, 122.9, 121.5, 120.2, 116.6, 114.6, 112.2, 56.1, 55.7, 48.4, 42.4, 35.3, 31.3, 18.3 ppm; CG-EM: *m/z* (EI): 280 ($M^{+\cdot}$); Fórmula empírica: $C_{20}H_{21}N_3O_4$ (367.40).

N-[6-Metil-2-(2-naftil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.1f)

Sólido blánco; Pf 214-215 °C; Rto.72%; IR (KBr): ν 3332, 3055, 2916 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 7.88 (1H, s, 7-H), 7.85–7.82 (3H, m, 4'-H(5'-H, 8'-H)), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.5, *J* = 1.3 Hz, 3'-H), 7.49–7.45 (2H, m, 6'-H y 7'-H), 6.89 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, 8-H), 6.70 (1H, s, 5-H), 6.55 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7-H), 5,74 (1H, t, *J* = 8.9 Hz, 4-H_a), 4.71 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, 2-H_a), 3.99 (1H, s.a, NH), 3.28–3.18 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.50 – 2.42 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.24 (3H, s, 6-CH_3), 2.18–2.14 (2H, m, 3-H), 2.04–1.97 (2H, m, 4'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.8, 143.6, 140.6, 133.4, 133.1, 128.9, 128.5, 127.8, 127.7, 127.5, 127.1, 126.2, 125.9, 125.0, 124.6, 119.0, 115.2, 56.6, 48.5, 42.3, 35.4, 31.4, 20.6, 18.2 ppm; CG-EM: t_R: 55.83 min., (*m/z*) (EI): 356 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular: $C_{24}H_{24}N_2O$ (356.46).

N-[5,7-Dimetil-2-(2-naftil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.1g)

Sólido blanco; Pf 182-183 °C; Rto. 90 %; IR(KBr): ν 3332, 3047, 2924 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.87 (1H, s, 7-H), 7.84–7.81 (3H, m, 4'-H, (5'-H, 8'-H)), 7.51 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3'-H), 7.48–7.45 (2H, m, 6'-H (7'-H)), 6.44 (1H, s, 6-H), 6.36 (1H, s, 8-H), 5.62 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, 4-H_a), 4.50 (1H, d, *J* = 10.6 Hz, 2-H_a), 4.01 (1H, s.a, NH), 3.16–3.10 (1H, m, 5'-$H_{pirr-ec}$), 2.85–2.70 (1H, m, 5'-$H_{pirr-ax}$), 2.46–2.26 (3H, m, 3'-H_{pirr}(3-H_e)), 2.23 (3H, s, 7-CH_3), 2.19–2.14 (1H, m, 3-H_{ax}), 2.08 (3H, s, 5-CH_3), 1.92–1.97 (2H, m, 4''-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 174.4, 147.5, 140.4, 138.3, 138.0, 133.4, 133.0, 128.4, 127.8, 127.6, 126.2, 125.9, 124.8, 124.6, 122.3, 115.1, 114.1, 55.9, 46.8, 42.4, 36.4, 31.1, 21.0, 19.4, 17.8 ppm; CG-EM: t_R: 54.14 min., *m/z* (EI) 370 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{25}H_{26}N_2O$ (370.49).

5.1.2 Segunda etapa: Transformación del grupo NO_2 en NH_2

Experimento 1: Uso de Pd/C en la reducción catalítica de 2-(4-nitrofenil)-tetrahidroquinolinas

En un balón de fondo redondo se disolvió nitrotetrahidroquinolina (2.85 mmol) en una mezcla de MeOH: CH_3CN (2:1) con agitación constante, se adicionó el catalizador Pd/C (10-20% p/p), y se inyectó hidrógeno molecular almacenado en un globo conectado al sistema por medio de un septum. La reacción se dio por culminada mediante el monitoreo por cromatografía en capa fina. Se filtró la solución con una columna cromatográfica corta de sílice y se concentró la muestra. El producto, así obtenido, se purificó mediante cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

2-(4-Aminofenil)-5,7-dimetilquinolina (5.3b)

Sólido amarillo; Pf 115-116 °C; Rto. 46%; IR (KBr) ν 3440, 3317, 2962 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.23 (1H, d, *J* = 8.8 Hz, 3-H), 8.01 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 2'-H (6'-H)), 7.75 (1H, s, 8-H), 7.73 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 4-H), 7.13 (1H, s, 6-H), 6.79 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 3'-H (5'-H)), 3.85 (2H, s.a, NH), 2.63 (3H, s, 7-CH_3), 2.50 (3H, s, 5-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.6, 148.8, 147.6, 139.2, 133.8, 132.6, 130.0, 128.6 (2C), 128.5, 126.7, 124.1, 117.0, 115.1 (2C), 21.8, 18.4 ppm; CG-EM: t_R: 26.94 min., *m/z* (EI): 248 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{17}H_{16}N_2$ (248.32).

2-(4-*N*-Etilaminofenil)-6-metilquinolina (5.3c)

Sólido amarillo; Pf 149-151°C; Rto. 47 %; IR: ν 3394, 2961, 1605 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.02 (2H, d, *J* = 8.6 Hz, 3'-H (5'-H)), 8.00 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 7.99 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 7.74 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-H), 7.50 (1H, s, 5-H),

7.49 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 7-H), 6.69 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, 2'-H(6'-H)), 3.79 (1H, s.a, NH), 3.21 (2H, c, *J* = 7.1 Hz, -$\underline{CH_2}CH_3$), 2.50 (3H, s, 6-$\underline{CH_3}$), 1.26 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, -$CH_2\underline{CH_3}$) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.5, 149.4, 146.8, 135.6, 135.0, 131.5, 129.0, 128.5 (2C), 128.4, 126.6, 126.3, 118.2, 112.6 (2C), 38.2, 21.5, 14.7 ppm; CG-EM: t_R: 26.50 min., *m/z* (EI): 262; Fórmula molecular $C_{18}H_{18}N_2$ (262.35).

Experimento 4: Uso del sistema $NaBH_4/NiCl_2$

Se hizo reaccionar diferentes nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas (2.85 mmol) con cloruro de níquel (II) (0.28 mmol) usando como solvente una mezcla de CH_3OH:CH_2Cl_2 (2:1) (20 mL), con posterior adición de borohidruro de sodio (8.55 mmol, 3.0 molar), manteniendo el sistema en un baño de hielo. Posteriormente, la reacción se agitó a temperatura ambiente por una hora, siendo monitoreada por cromatografía en capa fina. Se filtró el catalizador y se lavó con metanol y agua destilada. Por último, la masa de reacción se extrajo usando diclorometano (3 x 10 mL) y se depositó sobre sulfato de sodio anhidro. La solución así obtenida se pasó por una columna cromatográfica empacada con silice gel posteriormente se concentró el filtrado. El producto obtenido se purificó por recristalización en diclorometano.

N-[2-(4-Aminofenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.2a)

Sólido amarillo; Pf 233-234 °C; Rto. 95%; IR (KBr): ν 3456, 3425, 3317, 1666 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.28 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 2'-H), 8.18 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 6'-H), 7.7 (2H, dd, *J* = 11.5, 8.7 Hz, 3'-H y 5'-H), 6.9 (1H, t, *J* = 5.5 Hz, 7-H), 6.69 (1H, s, 5-H), 6.55 (1H, t, *J* = 6.9 Hz, 8-H), 5.71 (1H, dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 4-H_a), 4.62 (1H, ddd, *J* = 12.0, 10.6, 3.4 Hz, 2-H_a), 3.96 (1H, s, NH), 3.20 (2H, da, *J* = 5.9 Hz, 3'-H_{pirr}), 2,59-2,43 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.23 (3H, s, 6-$\underline{CH_3}$), 2.12-1.01 (4H, m, 3-H (4'-H_{pirr})) ppm; CG-EM: t_R: 25.34 min., *m/z* (EI) 321 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{20}H_{23}N_3O$ (321.42).

N-[2-(4-Aminofenil)-5,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.2b)

Sólido amarillo; Pf 255-258 °C; Rto. 97%; IR: ν 3440, 1666, 1620, 1589 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.29 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 2'-H), 8.18 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 6'-H), 7.55 (2H, dd, *J* = 11.6, 8.9 Hz, 3'-H y 5'-H), 6.45 (1H, d, *J* = 5.9 Hz, 6-H), 6.36 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, 8-H), 5.58 (1H, t, *J* = 8.5 Hz, 4-H_a), 4.42 (1H, t, *J* = 12.1 Hz, 2-H_a), 3.97 (1H, s, NH), 3.11 (1H, dd, *J* = 14.1, 8.5 Hz, 5´-$H_{pirr\text{-}ec}$), 2.82 (1H, dd,

J = 15.3, 7.8 Hz, 5´-$H_{pirr-ax}$), 2.41-2.31 (3H, m, 3´-H_{pirr} (3-H_{ec})), 2.22 (3H, s, 5-$\underline{CH_3}$), 2.11 (1H, t, *J* = 12.0 Hz, 3-H_{ax}), 2.07 (3H, s, 7-$\underline{CH_3}$), 1.85 (2H, dd, *J* = 13.8, 6.0 Hz, 4´-H_{pirr}) ppm. CG-EM: t_R: 26.62 min., *m/z* (EI): 335 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{21}H_{25}N_3O$ (335.44).

N-[2-(3-Aminofenil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.2c)

Sólido amarillo; Pf 195–198 ºC; Rto. 95%; IR (KBr) □ 3448, 3354, 2922 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 7.16 (1H, t, *J* = 7.7 Hz, 5'-H), 7.07 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, 7-H), 6.89 (1H, d, *J* = 7.7 Hz, 5-H), 6.81 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 6-H_{Ar}), 6.76 (1H, t, *J* = 2.1 Hz, 2'-H), 6.72 (1H, dd, *J* = 7.5, 1.1 Hz, 6-H), 6.64 (1H, ddd, *J* = 7.8, 2.3, 1.0 Hz, 8-H), 6.59 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 4'-H), 5.72 (1H, t, *J* = 8.9 Hz, 4-H), 4.48 (1H, t, *J* = 7.0 Hz, 2-H), 4.08 (1H, s.a, NH), 3.80 (2H, s.a, NH_2), 3.26–3.20 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 5.57–2.43 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.12–2.08 (2H, m, 3-H), 2.05–2.01 (2H, m, 4'-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.8, 148.6, 145.5, 142.9, 132.9, 129.7, 129.1, 127.1, 126.9, 122.9, 121.4, 118.9, 115.6, 55.9, 48.2, 42.3, 35.5, 31.4, 18.3 ppm; EM: *m/z* EI: 220 ($M^{+\cdot}$ -87); Fórmula molecular $C_{19}H_{21}N_3O$ (307.39).

N-[2-(3-Aminofenil)-6-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.2d)

Sólido amarillo; Pf 196–200 ºC; Rto. 92%; IR (KBr): 3462, 3364, 3238 cm^{-1}; ^1H RMN($CDCl_3$): δ 7.17 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 6.90 (1H, dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 7-H), 6.83 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 6'-H), 6.80 (1H, d, *J* = 2.0 Hz, 2'-H), 6.71 (1H, s, 5-H), 6.65 (1H, ddd, *J* = 7.8, 2.4, 1.0 Hz, 4'-H), 6.53 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8-H), 5.72 (1H, dd, *J* = 10.5, 7.5 Hz, 4-H), 4.49 (1H, dd, *J* = 9.7, 4.0 Hz, 2-H), 3.84 (3H, s.a, NH(NH_2)), 3.25 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.54 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.26 (3H, s, 6-CH_3), 2.13–2.10 (2H, m, 3-H); 2.0–2.10 (2H, m, 4-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.8, 146.1, 145.9, 144.4, 129.7, 128.2, 126.8, 118.8, 118.1, 117.1, 115.0, 114.9, 113.3, 56.3, 48.5, 42.4, 35.2, 31.5, 18.2 pm; EM: m/z (EI): 234 (M^+-87); Fórmula molecular $C_{20}H_{23}N_3O$ (321.42).

N-[2-(3-Aminofenil)-6-metoxi-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-4-il] pirrolidin-2-ona (5.2e)

Sólido beige; Pf 155–156 ºC; Rto. 98 %; IR (KBr): □3462, 3347, 3238 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$), δ 7.12 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 6.78 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 6-H), 6.75 (1H, t, *J* = 2.0 Hz, 2'-H), 6.66 (1H, dd, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 7-H), 6.61 (1H, ddd, *J* = 7.8, 2.0, 1.0, 4'-H), 6.52 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 8-H), 6.45 (1H, dd, *J* = 2.0, 1.0 Hz, 5-H), 5.67 (1H, dd, *J* = 11.5, 6.6 Hz, 4-H), 4.41 (1H, dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 2-H), 3.84 (3H, s.a, NH(NH_2)), 3.70 (3H, s, 7-OCH_3), 3.26–3.15 (2H, m, 5'-H_{pirr}), 2.55–2.39 (2H, m, 3'-H_{pirr}), 2.11–2.04 (2H, m, 3-H), 2.03–1.97 (2H, m, 4'-H_{pirr}) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.8, 146.8, 144.5, 140.2, 129.7, 120.3, 116.6, 116.1, 114.5, 112.9, 112.3, 101.5, 98.9, 56.7, 55.9, 48.7, 42.4, 35.2, 31.5, 18.3 ppm; EM *m/z* (EI): 250 (M^+- 87); Fórmula molecular $C_{20}H_{23}N_3O_2$ (337.42).

N,N-[5,7-Dimetil-4,4'-2'-(4-nitrofenil)--di-1,2,3,4,1'2'3'4'-octahidro-[2,6']biquinolin] pirrolidin-2,2'-ona (5.2f)

Sólido amarillo; Pf 165-168 ºC; Rto. 70%; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.19 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 3(5-H_{Ar})); 7.60 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, 2(6-H_{Ar})), 7.12 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.0 Hz, 7'-H); 6.81 (1H, s.a, 5-H), 6.65 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 8'-H), 6.39 (1H, s.a, 7-H), 6.27 (1H, d, *J* = 4.0 Hz, 5'H), 5.67 (1H, dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 4-H), 5.53 (1H, dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 4'-H), 4.68 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2-H), 4.17 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2'-H), 4.31 (1H, s.a, NH_2); 3.80 (1H, s.a, NH), 3.00-3.22 (4H, m, 5"-H), 2.50-2.90 (4H, m, 3-H(3'-H)); 2.05-2.15 (4H, m, 3"-H), 1.85-1.98 (4H, m, 3"-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.9, 174.4, 150.3, 147.9, 147.5, 138.2, 137.7, 135.1, 133.2, 127.2, 127.2, 126.3, 124.9, 123.9, 123.9, 122.3, 118.7, 118.7, 115.6, 114.2, 55.8, 55.3, 48.2, 48.1, 42.3, 42.3, 36.7, 35.1, 31.2, 31.2, 19.3, 20.9, 18.2, 18.2 ppm; EM *m/z* (EI) 579 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{34}H_{37}N_5O_4$ (579.69).

5.1.3 Tercera etapa: Obtención de quinolinas 2-(4-aminofenil) sustituidas (5.3a-e)

La reacción se realizó calentando las 2-(aminofenil)- y 2-(nitroaril)-tetrahidroquinolinas sustituidas (4.27 mmol) con azufre (10.68 mmol) entre 200 - 230°C durante 10 min. Se utilizó una trampa con hipoclorito de sodio para atrapar el acido sulfídrico generado durante la reacción. El producto resultante se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo: acetato de etilo).

2-(4-Aminofenil)-6-metilquinolina (5.3a)

Sólido amarillo; Pf 178-179 °C; Rto. 89%; IR (KBr): ν 3386, 3055, 3023 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.03 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 8.01 (3H, dt, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 2'-H (6'-H, 8H)), 7.76 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.53 (1H, s, 5-H), 7.52 (1H, dd, *J* = 8.8, 1.3 Hz, 7-H), 6.80 (2H, dt, *J* = 8.6 y 2.0 Hz, 3'-H (5'-H)), 3.85 (2H, s.a, NH), 2.53 (3H, s, 6-$\underline{CH_3}$) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.4, 147.6, 146.9, 135.8, 135.3, 131.6, 130.1, 129.1, 128.6 (2C), 126.8, 126.3, 118.3, 115.1 (2C), 21.5 ppm; CG-EM: t_R: 25.13 min., (*m/z*): 234 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2$ (234.30).

2-(4-Aminofenil)-5,7-dimetilquinolina (5.3b)

Sólido amarillo; Pf 115-116 °C; Rto. 73%; IR: ν 3433, 3317, 2962 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.23 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 3-H), 8.01 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 2'-H y 6-'H), 7.75 (1H, s, 8-H), 7.73 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, 4-H), 7.13 (1H, s, 6-H), 6.79 (2H, d, *J* = 8.5 Hz, 3'-H y 5'-H), 3.85 (2H, s.a, NH), 2.63 (3H, s, 7-$\underline{CH_3}$), 2.50 (3H, s, 5-$\underline{CH_3}$) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.6, 148.8, 147.6, 139.2, 133.8, 132.6, 130.0, 128.6 (2C), 128.5, 126.7, 124.1, 117.0, 115.1 (2C), 21.8, 18.4 ppm; CG-EM: t_R: 26.94 min., (*m/z*): 248 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{17}H_{16}N_2$ (248.32).

2-(3-Aminofenil)quinolina (5.3c)

Sólido beige; Pf 111–112 ºC; Rto. 70%; IR (KBr): □ 3428, 3310 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.20 (1H, dd, *J* = 8.3, 3.0 Hz, 8-H), 7.81 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.18 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.80 (1H, d, *J* = 7.3 Hz, 5-H), 7.72 (1H, t, *J* = 8.1 Hz, 7-H), 7.57 (1H, s.a, 2'-H), 7.51 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 6-H), 7.47 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 7.29 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 4'-H), 6.78 (1H, dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 3'-H), 3.57 (2H, s.a, NH_2) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 157.4, 147.9, 146.9, 140.5, 136.8, 129.7, 129.7, 129.5, 127.4, 127.2, 126.2, 119.2, 117.9, 116.3, 114.2 ppm; EM: *m/z* (EI) 220 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{15}H_{12}N_2$ (220.27).

2-(3-Aminofenil)-6-metilquinolina (5.3d)

Sólido beige, Pf 100–101 ºC; Rto. 85%; IR (KBr): 3444, 3397 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.11 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.97 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 7.70 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8-H), 7.55 (1H, s.a, 5-H), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.0 Hz, 7-H), 7.48 (1H, s.a, 2'-H), 7.47 (1H, ddd, *J* = 7.8, 2.2, 0.8 Hz, 6'-H), 7.30 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 6.77 (1H, ddd, *J* = 7.8, 2.2, 0.8 Hz, 4'-H), 3.82 (2H, s.a, NH_2), 2.50 (3H, s, 6-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.7, 146.9, 146.8, 140.9, 136.1, 135.9, 131.9, 129.7, 129.3, 127.3, 126.4, 119.2, 117.9, 116.1, 114.1, 21.6 ppm. EM *m/z* (EI): 234 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2$ (234.30).

2-(3-Aminofenil)-6-metoxiquinolina (5.3e)

Solido beige; Pf 102–103 ºC; Rto. 80%; IR (KBr) □: 3403, 3297 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.05 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 4-H), 8.04 (1H, d, *J* = 9.1 Hz, 3-H), 7.78 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8-H), 7.52 (1H, s.a, 5-H), 7.44 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 7-H), 7.39 (1H, dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 6'-H), 7.28 (1H, t, *J* = 7.8 Hz, 5'-H), 7.05 (1H, s.a, 2'-H), 6.75 (1H, d, *J* = 7.8 Hz, 4'-H), 3.92 (3H, s, 6-OCH_3), 3.79 (2H, s.a, NH_2) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 157.3, 154.8, 146.6, 143.9, 140.5, 134.9, 130.8, 129.3, 127.8, 121.8, 119.0, 117.3, 115.5, 113.5, 104.7, 55.2 ppm; EM *m/z* (EI) 250 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{16}H_{14}N_2O$ (250.30).

6-Metil-2-(2-naftil)quinolina (5.3f)

Sólido blanco; Pf 160-161 °C; Rto. 87%; IR (KBr): 3055, 3008, 2916, 2854, 1589 cm^{-1}. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.58 (1H, s, 1'-H), 8.35 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 4'-H), 8.12 (2H, t, *J* = 8.6 Hz, 3-H (8-H)), 7.99–7.95 (3H, m, 4-H (3'-H, 8'-H), 7.89–7.56 (1H, m, 5'-H), 7.58 (1H, s, 5-H), 7.58–7.56 (1H, m, 7-H), 7.53–7.49 (2H, m, 6-H (7'-H)), 2.54 (3H, s, 6-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.2, 146.9, 137,0 136.2, 136.1, 133.7, 133.5, 131.9, 129.4, 128.8, 128.5, 127.7, 127.2, 126.9, 126.5, 126.3, 126.2, 125.0, 119.1, 21.6 ppm; CG-EM: t_R: 27.02 min., (*m/z*): 269 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{20}H_{15}N$ (269.34).

5,7-Dimetil-2-(2-naftil)quinolina (5.3g)

Sólido blanco; Pf 86-87°C; Rto. 73%; IR (KBr): ν 3055, 2970, 2900, 2854, 1620 cm^{-1}. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.58 (1H, s, 1'-H), 8.34 (1H, dd, *J* = 8.7, 1.5 Hz, 4'-H), 8.28 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 3-H), 7.97–9.94 (1H, m, 8'-H), 7.95 (1H, d, *J* = 8.5 Hz, 3'-H), 7.91 (1H, d, *J* = 8.7 Hz, 4-H), 7.88–7.85 (1H, m, 5'-H), 7.85 (1H, s, 8-CH_3), 7.50 (2H, dd, *J* = 6.2, 3.2 Hz, 6´-H, 7'-H), 7.17 (1H, s, 6-CH_3), 2.63 (3H, s, 7-CH_3), 2.52 (3H, s, 5-CH_3) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 156.5, 148.9, 139,5 137.0, 133.9, 133.8, 133.5, 132.9, 129.1, 128.8, 128.4, 127.7, 127.0, 126.9, 126.5, 126.2, 125.0, 124.6, 117.8, 21.8, 18.5 ppm; CG-EM: t_R: 29.02 min., (*m/z*, %): 283 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{21}H_{17}N$ (283.37).

5.1.4 Cuarta etapa: Obtención de nuevos 2,6'-biquinolinas sustituidas

Se sometió a calentamiento la respectiva aminofenilquinolina (0.38 mmol) en presencia de yoduro de sodio (0.006 mmol) y ácido sulfúrico concentrado (5mL) a 120 °C durante 10 min. Posteriormente, se adicionó glicerina (0.004 g, 0.06 mmol) y se aumentó la temperatura a 150 °C durante 3 h. La masa de reacción fue neutralizada con una solución de hidróxido de sodio (30 % p/p) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 mL), la fase orgánica se depositó sobre sulfato de sodio seco y se concentró. El producto así obtenido fue purificado por cromatografía preparativa.

6-Metil-2,6'-biquinolina (2.6j)

Sólido amarillo; Pf 152-153 °C.; Rto. 33%; IR (KBr): ν 3039, 2916, 1589, 1481, 1365, 1311 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.95 (1H, d, *J* = 4.2 Hz, 2'-H), 8.58 (1H, s, 5'-H), 8.58 – 8.55 (1H, m, 7'-H), 8.28 (1H, d, *J* = 8.2 Hz, 4'-H), 8.24 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 8'-H), 8.17 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H), 8.10 (1H, d, *J* = 8.4 Hz, 8-H), 7.97 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H), 7.60 (1H, s, 5-H), 7.60–7.59 (1H, m, 7-H), 7.44 (1H, dd, *J* = 8.2, 4.2 Hz, 3'-H), 2.56 (3H, s, 6-CH_3) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 155.4, 150.9, 148.7, 146.9, 137.8, 136.8, 136.5, 136.3, 132.2 130.0, 129.4, 128.7, 126.6, 126.4, 121.5, 118.9, 21.6 ppm. CG-EM: t_R: 27.51 min., (*m/z*): 270 ($M^{+\cdot}$). Fórmula molecular $C_{19}H_{14}N_2$ (270).

5,7-Dimetil-2,6'-biquinolina (2.6k)

Sólido amarillo, Pf 77-79 °C.; Rto. 40%; IR (KBr): ν 2954, 2924, 28,54, 1666 cm^{-1}. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.85 (1H, d, *J* = 4.3 Hz, 2'-H), 8.70 (1H, m, 7'-H), 8.44 (1H, s, 5'-H), 8.37 (1H, m, 4'-H), 8.23 (1H, d, *J* = 8.1 Hz, 4-H), 8.09 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 8'-H), 7.60 (1H, s, 6-H), 7.57 (1H, m, 3'-H), 7.50 (1H, s, 8-H), 7.30 (1H, m, 3-H), 2.55 (3H, s, CH_3), 2.33 (3H, s, CH_3) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 153.0, 149.8, 147.2, 146.8, 142.6, 139.8, 138.9, 136.4-133.0 (3C), 129.5-127.0 (4C),

123.3, 121.6, 117.8, 21.5, 19.7 ppm. CG-EM: t_R: 29.70 min., (*m/z*): 284 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{20}H_{16}N_2$ (284).

Síntesis de N-[2'-(3-nitrofenil)-1',2',3',4'-tetrahidro-2,7'-biquinolin-4'-il] pirrolidin-2-onas.

A una mezcla de amino compuesto (0.50 mmol) y aldehído (0.55 mmol) en CH_3CN (15 mL) fue agitada a temp. ambiente por 30 min., posteriormente se adicionó $BiCl_3$ (20 % mol) y una solución de NVP (0.56 mmol), la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente (20-24 h), el tiempo de reacción se monitoreó mediante cromatografía en capa fina. Una vez terminada la reacción, se trató con una solución saturada de bicarbonato de sodio (pH~9), luego se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (3 x 15 mL) y se depositó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se retiró por destilación simple. El producto así obtenido se purificó por cromatografía en columna (sílice gel, éter de petróleo/acetato de etilo).

N-[2'-(3-Nitrofenil)-1',2',3',4'-tetrahidro-2,7'-biquinolin-4'-il] pirrolidin-2-ona (5.4c)

Sólido blánco, Pf 134-136; Rto. 58 %; IR (KBr): 3427, 3261, 2917, 1660, 1513 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.34 (1H, s.a, 2-H_{Ar}), 8.16 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 6'-H_{THQ}), 8.14 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 8-H_{Qu}), 8.12 (1H, dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 4-H_{Ar}), 7.79 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 4-H_{Qu}), 7.71 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 3-H_{Qu}), 7.70 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 7-H_{Qu}), 7.70 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 5-H_{Ar}), 7.50 (1H, s.a, 8'-H_{THQ}), 7.49 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 6-H_{Ar}), 7.22 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 6-H_{Qu}), 6.90 (d, *J* = 8.0 Hz, 5-H_{Qu}), 6.75 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 5'-H_{THQ}), 6.0 (1H, dd, *J* = 12.0, 8.0 Hz, 2'-H_{THQ}), 4.66 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 4'-H_{THQ}), 4.29 (1H, s.a, 1'-H_{THQ}), 2.97-2.90 (2H, m, 5-H), 2.17-2.15 (2H, m, 3-H), 1.98-1.61 (2H, m, 3'-H_{THQ}), 1.15-1.12 (2H, m, 4-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 173.3, 159.3, 148.3, 147.7, 146.7, 144.9, 141.5, 135.8, 132.8, 129.7, 129.6, 129.2, 128.7, 127.5, 126.8, 126.3, 122.8, 121.5, 121.3, 121.2, 116.6, 116.4, 55.0, 47.0, 42.1, 35.3, 30.0, 16.7 ppm; EM m/z (EI): 464 ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{28}H_{24}N_4O_3$ (464.52).

N-[6-Metil-2'-(3-nitrofenil)-1',2',3',4'-tetrahidro-2,7'-biquinolin-4'-il] pirrolidin-2-ona (5.4d)

Sólido blánco, Pf 138-140; Rto. 60 %; IR (KBr): 3405, 3325, 3208, 1667, 1527 cm^{-1}; ^{1}H RMN ($CDCl_3$): δ 8.31 (1H, s.a, 2-H_{Ar}), 8.12 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 4-H_{Ar}), 8.07 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 4-H_{Qu}), 7.99 (1H, d, *J* = 8.3, Hz, 7'-H_{THQ}), 7.75 (1H, d, *J* = 8.6 Hz, 3-H_{Qu}), 7.67 (1H, d, *J* = 7.6 Hz, 8-H_{Qu}), 7.54 (1H, s.a, 5-H_{Qu}), 7.52

(1H, dd, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 7-H_{Qu}), 7.47 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 4-H_{Ar}), 7.42 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 5-H_{Ar}), 7.02 (1H, d, *J* = 8.3 Hz, 8'-H_{THQ}), 5.75 (1H, dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 2'-H_{THQ}), 4.67 (1H, dd, *J* = 11.0, 3.0 Hz, 4'-H_{THQ}), 4.46 (1H, s.a, 1'-H_{THQ}), 3.26 (2H, t, *J* = 7.0, 5-H), 2.57-2.46 (2H, m, 3'-H_{THQ}), 2.13-2.10 (2H, m, 3-H), 2.07-2.02 (2H, m, 4-H) ppm; ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.9, 156.0, 148.6, 146.6, 145.9, 145.1, 140.0, 136.2, 136.1, 132.8, 132.0, 129.6, 129.2, 127.4, 127.3, 126.3, 122.9, 121.4, 120.1, 118.8, 117.9, 114.4, 55.8, 48.2, 42.3, 35.3, 31.3, 21.5, 18.3 ppm; EM m/z (EI): 478 (80) ($M^{+\cdot}$); Fórmula molecular $C_{29}H_{26}N_4O_3$ (478.54).

N-[6-Metoxi-2'-(3-nitrofenil)-1',2',3',4'-tetrahidro-2,7'-biquinolin-4'-il] pirrolidin-2-ona (5.4e)

Sólido blánco, Pf 156-158; Rto. 65 %; IR (KBr): 3407, 3322, 3205, 1669, 1522 cm^{-1}; ^1H RMN ($CDCl_3$): δ 8.27 (1H, s.a, 2-H_{Ar}), 8.14 (1H, dd, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 4-H_{Ar}), 8.08 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7'-H_{THQ}), 8.07 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 4-H_{Qu}), 7.94 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 3-H_{Qu}), 7.73 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 8-H_{Qu}), 7.51 (1H, t, *J* = 8.0 Hz, 5-H_{Ar}), 7.49 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 7-H_{Qu}), 7.40 (1H, d, *J* = 8.0 Hz, 6-H_{Ar}), 7.36 (1H, s.a, 5-H_{Qu}), 7.33 (1H, s.a, 5'-H_{THQ}), 7.26, d, *J* = 8.0 Hz, 8'-H_{THQ}), 5.37 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2'-H_{THQ}), 4.53 (1H, dd, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 4'-H_{THQ}), 4.39 (1H, s.a, 1'-H_{THQ}), 3.42-3.23 (2H, m, 5-H), 2.40-2.35 (2H, m, 3'-H_{THQ}), 2.17-2.03 (2H, m, 3-H), 2.00-1.82 (2H, m, 4-H); ^{13}C RMN ($CDCl_3$): δ 175.9, 157.7, 156.9, 148.7, 146.7, 145.2, 143.9, 135.5, 134.7, 134.6, 133.0, 129.5, 127.8, 127.4, 123.0, 122.6, 122.4, 121.7, 120.9, 119.1, 117.8, 105.1, 55.6, 55.2, 48.2, 42.4, 35.5, 31.4, 18.3 ppm; MS m/z (EI): 494 ($M^{+\cdot}$, 80); Fórmula molecular $C_{29}H_{26}N_4O_4$ (494.54).

Bibliografia

1. Spring, D.; *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 472.
2. Walsh, D.; Chang, Y.; *Chem. Rev.* **2006**, 106, 2476.
3. (a) Schreiber, S; *Bioorg. Med.Chem.* **1998**, *6*, 1127; (b) Eggert. U.; Mitchinson. T.; *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2006**, 10, 232; (c) Dobson, C.; *Nature* **2004**, 432, 824; (d) Stockwell. B.; *Nature* **2004**, 432, 846-854.
4. Burke, M.; Lalic, G.; *Chem. Biol.* **2002**, 9, 535.
5. Spring. D.; *Org. Biol .Chem*. **2003**, 1, 3867.
6. (a) Spadl, R.; Spring, D.; Bender. A.; *Org. Biomol.Chem*. **2008**, 6, 1149; (b) Burke, M.; Schreiber, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 46.
7. Lipinsky, C.; Hopkins, A.; *Nature* **2004**, 432, 855.
8. Spandl, R.; Díaz-Gavilán, M.; O'connell, K.; Thomas, G.; Spring, D.; *The Chem. Rec*. **2008**, 8, 129.
9. (a) Burke, M.; Gerger, E.; Schreiber, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 14095; (b) Burke, M.; Berger, E.; Schreiber, S. *Science* **2003**, 302, 613.
10. Thomas, G.; Spandl, R.; Glansdorp, F.; Welch, M.; Bender, A.; Cockfield, J.; Lindsey, J.; Bryant, C.; Brown, D.; Loiseleur, L.; Rudyk, H.; Ladlow, M.; Spring, D.; *Angew. Chem. In. Ed.* **2008**, 47, 2808.
11. (a) Kumagani, N.; Muncipinto, K; Schreiber, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3635; (b) Comer, E.; Rohan, E.; Deg, L.; Porco, J.*; Org. Lett.* **2007**, 9, 2123.
12. Orguri, H.; Schreiber, S.; *Org.Lett.* **2005**, 7, 47.
13. Wyatt, E.; Fergus, S.; Galloway, W.; Bender, A.; Fox, D.; Plowright, A.; Jessiman, A.; Welch, M.; Spring, D.; *Chem. Commun*. **2006**, 3296.
14. Nielsen, T.; Schreiber, S.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 48.
15. Shaw, T.; *Nat. Prod. Rep.* **2009**, 26, 11.
16. a) Reddy, D.; Vander, D. Aubé, J.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1716; (b) MacDonald, M.; Aubé, J.; *Curr. Org. Chem.* **2001**, 5, 417.
17. (a) Brummond, K.; Chen, H.; Mitasev, B.; Casarez, A.; *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2161.
18. Powell, D.; Batey, R.; *Org. Lett.* **2002**, 4, 2913.
19. Witherup, K.; Ransom, R.; Graham, S.; Bernard, M.; Salvatore, M.; Lumma, W.; Anderson, P.; Pitzenberger, S.; Varga, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 6682.
20. Twin, H.; Batey, R. *Org. Let.* **2004**, 6, 4913.
21. Batey, R.; Powell, D.; *Chem. Commun.* **2001**, 2362-2363.
22. (a) Powell, D.; Batey, R.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7569; (b) Batey, R.; Powell, D.; Acton, A.; Lough, A.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7935; (c) Batey, R.; Simoncic, P.; Lin, D.; Smyj, R.; Lough, A.; *Chem. Commun.* **1999,** 651.

23. Carruthers, W. Cycloaddition Reaction in Organic Synthesis. *Pergamon*, New York, **1990**. 12.
24. Kouznetsov, V.; *Tetrahedron* **2009**, 65, 2721.
25. (a) Houk, K.; *J. Am.Chem. Soc.* **1973**, 95, 4092; (b) Ginsburg, D.; *Tetrahedron* **1983**, 39, 2095.
26. Dewar M.; Olivella, S.; Stewart, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 5771.
27. Angell, E.; Fringelli, F.; Pizzo, F.; Porter, B.; Tattichi, A.; Wenkert, E.; *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 2642.
28. Bach, R.; MacDouall, J.; Schelegel, H.; *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 2931.
29. Gassman, P.; Dorman, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8623.
30. (a) Ihara, M.; Toyota, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; *Tetrahedron. Lett*. **1984**, 25, 2167; (b) Ihara, M.; Suzuki, M.; Fukumoto, K.; Kametani, T.; Kabuto, C.; *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 1963.
31. (a) Gorman, D.; Gassman, P.; *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 977; (b) de Pascual-Teresa, B.; Houk, T.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 1759.
32. Fringuelli, F.; Taticchi, A. The Diels-Alder reaction selected practical methods, John Wiley and Sons, **2002**. 85.
33. (a) Zhang, W.; Guo, Y.; Liu, Z.; Jin, X.; Yang, L.; Liu, Z.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 1325; (b) Zhang, W.; Jia, X.; Yang, L.; Liu, Z.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9433.
34. Ma, Y.; Qian, C.; Xie, M.; Sun, J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6462-6467.
35. Powell, D.; Batey, R.; *Tetrahedron Lett*. **2003**, 44, 7569.
36. Demaude, T.; Knerr, L.; Pasau, P.; *J. Com. Chem*. **2004**, 6, 768-775.
37. (a) Kobayashi, S.; Komiyama, S.; Ishitani, H.*; Biotechnol. Bioenerg.* **1998**, 61, 23.
38. Alonso, C.; Neves, M.; Tomé, A.; Silva, A.; Cavaleiro, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3233.
39. Stevenson, P.; Graham, I.; *Arkivoc*. **2003**, vii, 139.
40. Yoshikazu, M.; Takaaki, S.; Yuki, T.; Ken, T.; Yuzo, F.; *Synthesis* **1995**, 801.
41. Kametani, T.; Takeda, H.; Suzuki, Y.; Honda, T.; *Heterocycles*. **1984**, 22, 275.
42. (a) Katrizky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 812; (b) Katrizky, A.; Rachwal, B.; Rachwal, S.; *J. Org. Chem.* **1995**, 2588.
43. (a) Crousse, B.; Bégue´, J.; Bonnet-Delpon, D. *Tetrahedron Lett*. **1998**, 39, 5765; (b) Crousse, B.; Bégue´, J.; Bonnet-Delpon, D.; *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5009; (c) Legros, J.; Crousse, B.; Ourévitch, M.; Bonnet-Delpon, D.; *Synlett*. **2006**, 1899.
44. (a) Hadden, M.; Nieuwenhuyezen, M.; Potts, D.; Stevenson, P.; Thompson, N.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 5615; (b) Sridharan, V.; Perumal, P.; Avendaño, C.; Menéndez, J.; *Org. Biomol. Chem*. **2007**, 5, 1351.

45. (a) Akiyama, T.; Suzuki, M.; Kagoshima, H. *Heterocycles* **2000**, *52*, 529; (b) Dehnhardt, C.; Espinal, Y.; Venkatesan, A.; *Synth.Commun.* **2008**, *38*, 796.
46. (a) Li, Y.; Zhang, J.; Dong, L.; Yan, M.; *Chin. J. Chem.* **2006**, 24, 929; (b) Shen, J.; Ji, S.; *Chin. J. Chem.* **2008**, 26, 935.
47. Savitha, G.; Perumal, P. *Tetrahedron Lett*. **2006**, *47*, 3589-3593.
48. Han, B.; Jia, X.; Jin, X.; Zhou, Y.; Yang, L.; Liu, Z.; Yu, W.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 3545.
49. Manzo, E.; Barone, G.; Bedini, E.; Iadonisi, A.; Mangoni, L.; Parrilli, M.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 129.
50. Nair, V.; Mathew, J.; Prabhakaran, J.; *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 26, 127.
51. Crousse, B.; Bégue, J.; Bonnet, D.; *J. Org. Chem*. **2000**, *65*, 5009.
52. Akiyama, T.; Morita, H.; Itoh, J.; Fuchibe, K.; *Org. Lett.* **2005**, 7*,* 2583.
53. Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M.; *Org. Lett.* **2005**, 7, 3781.
54. Mizuno, N.; Misono, M. ; *Chem. Rev.* **1998**, 98, 199.
55. Akiyama, T.; Morita, H.; Fuchibe, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13070.
56. Mellor, J.; Merriman, G.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 6115.
57. Akiyama, T.; Nakashima, S.; Yokota, K.; Fuchibe, K.; *Chem. Lett.* **2004**, 33, 922.
58. Senthil, K; Rajagopal, N.; Paramasivan, P.; *Synthesis* **2004**, 6, 949.
59. Damon, D.; Dugger, R.; Magnus-Aryitey, G.; Ruggeri, R.; Wester, R.; Tu, M.; Abramov, Y.; *Org. Process Res. Dev.* **2006**, 10, 464.
60. Zhu, Z.; Shao, L.; Shi, M.; *Eur. J.Org. Chem.* **2009**, 2576.
61. Nagaiah, K.; Sreenu, D.; Rao, R.; Vashishta, G.; Yadav, J.; *Tetrahedron Lett*. **2006**, 47, 4409.
62. Beifuss, U.; Herde, A.; Ledderhose, S.; *Chem. Commun.* **1996**, 1213.
63. Muhuhi, J.; Spaller, M.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 5515.
64. Mukaiyama, T.; Ohno, T.; Han, J.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **1991,** 949.
65. Babu, G.; Nagarajan, R.; Perumal, P.; Paramasivan, T.; *Synthesis* **2000**, 661.
66. Li, C.; Chan, T.; *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149.
67. Ceulemans, E.; Voets, M.; Emmers, S.; Uytterhoeven, K.; Meervelt, L.; Dehaen, V.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 531.
68. Manian, R.; Jayashankaran, J.; Ramesh, R.; Raghunathan, R.; *Tetrahedron Lett*. **2006**, 47, 7571.
69. Manian, R.; Jayashankaran, J.; Raghunatha, R.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 4139.
70. Laschat, S.; Lauterweine, J.; *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 2856.
71. Laschat, S.; Noe, R.; Riedel, M.; *Orgametallics* **1993**, 12, 3738.
72. Kiselyov, A.; *Synlett* **2006**, 391.

73. Kobayashi, S.; Nagayama, S.; *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 8977.
74. Ishitani, H.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7357.
75. Zulfiqar, F.; Kitazume, T.; *Green. Chem.* **2000**, 2, 137.
76. Spanedda, M.; Hoang, V.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; Bégue, J.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 217.
77. Matsuo, J.; Tsuchiya, T.; Odashima, K.; Kobayashi, S.; *Chem. Lett.* **2000**, 178.
78. (a) Bemis, G.; Murcke, M.; *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2887-2893.
79. (a) Hintenting, K.; Alonso-Diaz, D.; Waldmann, R.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 688; (b) Hung, D.; Jamison, T.; Schreiber, S.; *Chem. Biol*. **1996**, 3, 623.
80. Garber, G.; Stevens, D.; Drugs. *Adis Internacional*. San Jose, **2001**, 61. Suppl 1, 1.
81. Meis, J.; Verweij, P.; Stevens, D. A., Ed.; Adis International: San Jose, **2001**, 61, Suppl 1, p 1.
82. White, T.; Marr, K.; Bowden, R.; *Clin. Microbiol. Rev.* **1998**, *11*, 382.
83. Carrillo-Muñoz, A.; Giusiano, G.; Ezkurra, P.; Quindós, G.; *Rev. Esp. Quimioterap*. **2006**, 19, 130.
84. Vargas, L.; Castelli, M.; Kouznetsov, V.; Urbina, J.; López, S.; Sortino, M.; Enriz, R.; Ribas, J.; Zacchino, S.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 1531.
85. Suvire, F.; Sortino, M.; Kouznetsov, V.; Vargas, L.; Zacchino, S.; Mora, U.; Enriz, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 1851.
86. a) Kouznetsov V.; Mora U.; Zubkov F.; Nikitina E.; *Synthesis*, **2007**, 3, 375; b) Kouznetsov V.; Ochoa C.; Bohórquez Romero A.; Zacchino S.; Sortino M.; Gupta M.; Vázquez Y.; Bahsas A.; Amaro-Luis J.; *Lett. Org. Chem.*, **2006**, *3*, 300.
87. Kouznetsov, V.; Bohórquez, A.; Astudillo, L.; Fierro, R.; *Mol. Diversity* **2006**, 10, 29.
88. Waterman, P.; *Biochem. Syst. Ecol.* **1975**, 3, 149.
89. Razakova, D.; Bessonova, I.; Yunusov, Y.; *Khimiya Prirodnykh Soedinenii*. **1979**, 6, 810.
90. Jansen, O.; Akhmedjanova, V.; Angenot, L.; Chariot, B.; Ollivier, E.; Tits, M.; Frédérich, M.; *J. Ethnopharm*. **2006,** 105, 241.
91. Ali, N.; McKill, A.; Mitcbell, M.; Rebeloa, R.; Wallbankb, P.; *Tetrahedron* **1992**, 48, 8117.
92. Stille, J.; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508.
93. Mitchell, T.; *J. Organomet. Chem.* **1986**, 304, 1.
94. Echavarren, A.; Stille, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 5478.
95. Kametani, T.; Takeda H.; Suzuki, Y.; Kasai, H.; Honda. T.; *Hetrocycles,* **1986***,* 24, 3385.

96. Perreux, L.; Loupy, A.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 9199.
97. Dallinger, D.; Kappe, C.; *Chem. Rev.* **2007**, 107, 2563.
98. Sayed, K.; Al-Said, M.; El-Feraly, F.; Ross, S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 995.
99. Tchabanenko, K.; Chesworth, R.; Parker, J.; Anand, N.; Russell, A.; Adlington, R.; Baldwin, J.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 11649.
100. Tchabanenko, K.; Chesworth, R.; Parker, J.; Anand, N.; Russell, A.; Adlington, R.; Baldwin, J.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 11649.
101. Tanis, S.; Deaton, M.; Dixon, L.; McMills, M.; Raggon, J.; Collins, M.; *J. Org. Chem.* **1998**, 63*,* 6914.
102. Gentili, F.; Pizzinat, N.; Ordener, C.; Marchal-Victorion, S.; Maurel, A.; Hofmann, R.; Renard, P.; Delagrange, P.; Pigini, M.; Parini, A.; Giannella, M.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49*,* 5578.
103. McCormick, J.; McKee, T.; Cardellina, J.; Boyd, M.; *J. Nat. Prod.* **1996**, 59, 469.
104. Chen , I.; Chen, H.; Cheng, M.; *J. Nat. Prod.* **2001**, 64, 1144.
105. Rocha, L.; Almeida, J.; Macebo, R.; Barbosa-Filho, J.; *Phytomedicine* **2005**, 12, 514.
106. Fournet, A.; Angelo A.; Muñoz, V.; *J. Ethnopharm*. **1994**, 41,19.
107. Carvalho, P.; Ferreira, E.; *Fitoterapia*. **2001**, *72*, 599.
108. Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J.; *J. Nat. Prod.* **1993**, 56, 1547.
109. (a) Fournet, A.; Barrios, A.; Muñoz, V.; Hocquemiller, R.; Cavé, A.; Bruneton, J. ; *J. Antimicrob. Agents. Chemoter.* **1993**, 37, 859; (b) Fournet, A, Barrios, A.; Munoz, V.; Hocquemiller, R.; Roblot, F.; Cavé, A.; Richomme, P.; Bruneton, J.; *Phytother. Res.* **1994**, 8, 174.
110. Fakhfakh, M.; Franck, X.; Fournet, A.; Hocquemiller, R.; Figadere, B.; *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3847.
111. Povarov, L. S.; Mikhailov, B. M; Izv. Akad. Nauk SSR, Ser. Khim. 1964, 2221.
112. (a) Park, K.; Joo, H.; Ahn, K.; Jun, K.; *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5943; (b) Crousse, B.; Bégué, J.; Bonnet-Delpon, D.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5765.
113. Di Salvo, A.; Spanedda, M.; Oure´ vitch, M.; Crousse, B.; Bonnet-Delpon, D.; *Synthesis* **2003**, 2231.
114. Sridharan, V.; Avendaño, C.; Menéndez, J.; *Tetrahedron* **2007**, 63, 673.
115. Fakhfakh M.; Fournet, A.; Prina, E.; *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 5013.
116. Franck, X.; Fournet, A.; Prina, E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3635.
117. (a) Kim, W.; Kim, J.; Kim, C.; Lee, K.; Yoo, I.; *J. Antibiot.* **1996**, 49, 20; (b) Kim, W.; Kim, J.; Yoo, I. *J. Antibiot.* **1996**, 49, 26.

118. Ravindranath, N.; Ramesh, C.; Ravinder, M.; Das, B.; *Chem. Lett.* **2003**, 32, 222.
119. Witherup, K.; Ransom, R.; Graham, A.; Bernard, A.; Salvatore, M.; Lumma, W.; Anderson, P.; Pitzenberger, S.; Varga, S.; *J. Am. Chem. Soc*. **1995**, 117, 6682.
120. (a) Hadden, M.; Nieuwenhuyezen, M.; Potts, D.; Stevenson, P.; Thompson, N.; *Tetrahedron* **2001**, 57, 5615; (b) Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P.; Thompson, N.; *Tetrahedron Lett*. **2001**, 42, 6417; (c) Xia, C.; Heng, L.; Ma, D.; *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 9405.
121. Yadav, J.; Reddy, B.; Rao, R.; Kumar, S.; Kunwar, A.; *Tetrahedron* **2002**, 58, 7891.
122. Lin, X.; Cui, S.; Wang, Y.; *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4509.
123. Kamal, A.; Prasad, B.; Khan, M.; *J. Mol. Cat. A: Chem*. **2007**, 274, 133.
124. (a) Matsugi, M.; Tabusa, F.; Minamikawa, J.; T*etrahedron Lett.* **2000**, 41, 8523.
125. (a) Ishikawa, T.; Manabe, S.; Aikawa, T.; Kudo, T.; Saito, S.; *Org. Lett.* **2004**, 6, 2361.
126. Akiyama, T.; Nakashima, S.; Yokota, K.; Fuchibe, K.; *Chem.Lett*. **2004**, 33, 922.
127. Mahata, P.; Venkatesh, C.; Kumar, U.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org.Chem*. **2003**, 68, 3966.
128. (a) Makkioka, Y.; Shindo, T.; Taniguchi, Y.; Takai, K.; Fujiwara, Y.; *Synthesis* **1995**, 801; (b) Song, S.; Cho, S.; Park, D.; Kwon, T.; Jeneckhe, S.; *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 255.
129. Tanaka, S.; Yasuda, M.; Baba, A.; *J. Org. Chem*. **2006**, 71, 800.
130. Takagi, R; Kondo, A.; Ohkata, K.; *J. Mol. Cat. A: Chem.* **2007**, 278, 120.
131. (a) Matsugi, M.; Tabusa, F.; Minamikawa, J.; *Tetrahedron Lett*. **2000**, 41, 8523; (b) Wilson, N.; Sarko, C.; Roth, G.; *Tetrahedron Lett*. **2002**, 43, 581.
132. Manske, H.; Kukla, M.; *Org. React.* **1953**, 7, 59.
133. Bergstrom, F.; *Chem. Rev.* **1944**, 35, 77.
134. Cheng, C.; Yan, S.; *Org. React.* **1982**, 28, 37.
135. Deady, L.; Devine, S.; *Tetrahedron* **2006**, 62, 2313.
136. Jones, G. *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*; Weissberger, A.; Taylor, E.C., Eds.; John Wiley and Sons: Chichester, **1977**, Vol. *32*, Part I., p. 93.
137. Manske, R.; *Chem. Rev.* **1942**, 30, 113.
138. Jones, G.; Katritzky, A.; Rees, C.; Scriven, E. Comprehensive Heterocyclic Chemistry. Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1996**, Vol. *5*, Cap. 5.05, p. 167.

139. Haldar, P.; Mahajani, V.; *Chem. Eng. J.* **2004**, 104, 27.
140. Boronat, M.; Concepción, P.; Corma, A.; González, S.; Illas, F.; Serna, P.; *J. Am. Chem. Soc*. **2007**, 129, 16230.
141. Deshpande, R.; Mahajan, A.; Diwakar, M.; Ozarde, P.; Chaudhari, R.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 4835.
142. Pradhan, N.; Pal, A.; Pal, T.; *Colloids Surf., A.* **2002**, 196, 247.
143. Wetherill, R. Brown, H.; *J. Am. Chem.* Soc., **1992**, 84, 2828.
144. Pogorrelić, I.; Filipan-litvić, M.; Merkaš, S.; Ljubić, G.; Cepanec, I.; Litvić, M.; *J. Mol. Catal. A: Chem*. **2007**, 274, 202.
145. Coquerel, R.; Brémond, P.; Rodriguez, J.; *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 4805.
146. Pogorrelić, I.; Filipan-litvić, M.; Merkaš, S.; Ljubić, G.; Cepanec, I.; Litvić, M.; *J. Mol. Catal. A: Chem*. **2007**, 274, 202.
147. Kouznetsov, V.V.; Vargas, L.Y.; Meléndez C.M.; **2005**, 9, 141.
148. Kouznetsov, V., Palma, A. R. Química básica de los heterociclos y su importancia práctic*a.* **1997**, UIS, Bucaramanga, Colombia, 196 p
149. Stork, G.; Niu, D.; Fujimoto, A.; Koft, E.; Balkovec, J.; Tata, J.; Dake, G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 3239.
150. Egan, T.; Hunter, R.; Kaschula, C.; Marques, H.; Misplon, A.; Walden, J.; *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 283.
151. (a) O´Neill, P.; Mukhtar, A.; Stocks, P.; Randle, L.; Hindley, S.; Ward, S.; Storr, R.; Bickley, J.; O´Neill, I.; Maggs, J.; Hughes, R.; Winstanley, P.; Bray, P.; Park, B.; *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 4933; (b) Biot, C.; Glorian, G.; Maciejewski, L.; Brocard, J.; Domarle, O.; Blampain, G.; Millet, P.; Georges, A.; Abessolo, H.; Dive, D.; Lebibi, J.; *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 3715.
152. Shaikh, I.; Johnson, F.; Grollman, A.; *J. Med. Chem.* **1986***,* 29, 1329.
153. Boger, D.; Yasuda, M.; Mitscher, L.; Drake, S.; Kitos, P.; Thompson, S. ; *J. Med. Chem*. **1989**, 30, 1918.
154. Wright, C.; Addae-Kyereme, J.; Breen, A.; Brown, J.; Cox, M.; Croft, S.; Kendrick, H.; Phillips, R.; Pollet, P.; *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 3187.
155. Cimanga, K.; Bruyne, T.; Pieters, L.; Vlietinck A.; *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 688.
156. Meléndez C.; Kouznetsov, V.; *Universitas Scientarum* **2005**,10, 5.
157. Kontoyiannis, D.; Mantadakis, E.; Samonis, G.; *J. Hosp. Infect.* **2003**, 53, 243.
158. Patterson, T.; *Lancet* **2005**, 366, 1013.
159. Denning, D.; *Drug Plus Intern.* **2004**, 3, 11.
160. Ablordeppey, S. Y.; Fan, P.; Ablordeppey, J. H.; Mardenborough, L. *Curr. Med. Chem.* **1999**, 6, 1151.
161. Singh, N.; *Lancet Infect. Disease* **2003**, 3, 703.

162. a) Moncayo A.; In WHO Special Program for Research and Training in Tropical Diseases (TDR); World Health Organization Ed., Eleventh Programme Report of the UNPD; World Bank: Geneva, 1993; p. 67-75.
163. Croft, L., Coombs, G.; *TRENDS in parasitology,* **2003**, 19, 502.