

**SÍNTESIS DE 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS POR  
HIDRÓLISIS BÁSICA Y ESTUDIO DE SU OXIDACIÓN CON AZUFRE**

**JENNIFER SARELLY GÓMEZ BADILLO**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2015**

**SÍNTESIS DE 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS POR  
HIDRÓLISIS BÁSICA Y ESTUDIO DE SU OXIDACIÓN CON AZUFRE**

**JENNIFER SARELLY GÓMEZ BADILLO**

**Trabajo de Grado para optar al título de  
QUÍMICO**

**Director**

**JUAN MANUEL URBINA GONZÁLEZ, Químico, *Dr. rer. nat***

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**ESCUELA DE QUÍMICA**

**BUCARAMANGA**

**2015**

*“La **perseverancia** es la virtud  
por la cual todas las otras  
virtudes dan su fruto”*

Arturo Graf

## **DEDICATORIA**

*Quiero dedicar este trabajo a mi familia por todo su apoyo, paciencia, amor y comprensión durante mi formación profesional. A mis padres Jaime y Nancy por ser mi motivación, por estar siempre ahí cuando más lo necesito, cuidarme y consentirme aun cuando soy la mayor. A mis hermanas Wendy y Maira por su cariño y mostrarme el lado divertido de las cosas.*

*A Alejo por todos los malos y buenos momentos compartidos, por brindarme su cariño, cuidado y apoyo incondicional.*

## **AGRADECIMIENTOS**

Expreso mis más sinceros agradecimientos a:

Mi director Juan Manuel Urbina, por su confianza, comprensión y apoyo incondicional. Por sus consejos y enseñarme que no sólo es hacer por hacer, es encontrarle el lado bueno a las cosas y entender el porqué de lo que se está haciendo.

Al profesor Daniel Molina por su colaboración con la toma de espectros de RMN.

Al profesor Jose Antonio Henao y Jose Quintana por su colaboración y asesoría con la caracterización cristalográfica por DRX.

A mis compañeros de laboratorio Andrés, William y Claudia y demás miembros del LQOBio, por esas horas de trabajo arduo y momentos de esparcimiento.

A todas aquellas personas que me brindaron su apoyo, amigos y conocidos que recorrieron junto a mí esta etapa de mi vida

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN .....	18
1. ESTADO DEL ARTE.....	19
1.1. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS -2-ALQUIL SUSTITUIDAS .....	19
1.2. SÍNTESIS DE 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS .....	23
1.3. DESPROTECCIÓN DE 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS <i>N</i> -ACIL SUSTITUIDAS .....	30
1.4. PROPIEDADES QUÍMICAS DEL ANILLO 1,2,3,4-TETRAHIDRO (QUINOLÍNICO).....	38
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....	43
3. HIPÓTESIS DE TRABAJO .....	45
4. OBJETIVOS.....	46
4.1. OBJETIVO GENERAL .....	46
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	46
5. SECCIÓN EXPERIMENTAL .....	47
5.1. PREPARACIÓN DE 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO LEPIDINAS 6-SUSTITUIDAS A PARTIR DE <i>N</i> -ACETIL-8-NITRO-2-PROPIL- 1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS 2a-d.....	48
5.2. OXIDACIÓN DE LAS 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO LEPIDINAS 6-SUSTITUIDAS .....	52
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	53

6.1. SÍNTESIS DE LA <i>N</i> -ACETIL-8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO LEPIDINA 2a.....	54
6.2. SÍNTESIS DE 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS 6- SUSTITUIDAS 3a-d A PARTIR DE <i>N</i> -ACETIL-8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4- TETRAHIDROLEPIDINAS.....	56
6.3. ESTUDIO DE LA OXIDACIÓN CON AZUFRE DE LAS 8-NITRO-2- PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS 3a-d. ....	76
7. CONCLUSIONES .....	81
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	83
BIBLIOGRAFÍA.....	89
ANEXOS.....	91

## LISTA DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1.</b> Resultados de IR comparativos entre el 4- <i>N</i> -arilamino-1-hepteno <b>1a</b> (superior) y la <i>N</i> -acetiltetrahidrolepidina obtenida <b>2a</b> (inferior). ....	56
<b>Figura 2.</b> Resultados de IR comparativos entre la amida de partida <b>2c</b> (superior) y la tetrahidrolepidina obtenida <b>3c</b> (inferior). ....	59
<b>Figura 3.</b> Espectro de <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propil tetrahidrolepidina <b>3d</b> . ....	61
<b>Figura 4.</b> Espectro <sup>13</sup> C-APT-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propil tetrahidrolepidina <b>3d</b> . ....	62
<b>Figura 5.</b> Espectro de correlación heteronuclear de resonancia magnética nuclear HSQC-RMN de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina <b>3d</b> . ....	63
<b>Figura 6.</b> Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina <b>3d</b> . ....	64
<b>Figura 7.</b> Ampliación en la región de campo bajo del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina <b>3d</b> . ....	65
<b>Figura 8.</b> Espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina <b>3d</b> . ....	66
<b>Figura 9.</b> Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación homonuclear COSY del compuesto <b>3d</b> .....	67
<b>Figura 10.</b> Ampliación en la región de campo bajo del espectro de correlación homonuclear COSY del compuesto <b>3d</b> .....	67
<b>Figura 11.</b> Espectro de Difusión DOSY-RMN de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina <b>3d</b> . ....	68
<b>Figura 12.</b> Resultados de IR del producto desacetilado <b>3b</b> (superior) y el producto secundario (inferior) de la alcoholisis de la <i>N</i> -acetiltetrahidrolepidina <b>2b</b> .....	75
<b>Figura 13.</b> Resultados IR del producto de oxidación con azufre de la tetrahidrolepidina <b>3b</b> . ....	77
<b>Figura 14.</b> Resultados de IR comparativos entre la 8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina <b>3d</b> (superior) y el producto de oxidación (inferior). ....	79

## LISTA DE ESQUEMAS

	Pág.
<b>Esquema 1.</b> Algunos productos naturales que contienen tetrahydroquinolinas en su estructura. ....	20
<b>Esquema 2.</b> Algunos alcaloides extraídos de la planta <i>Galipea officinalis</i> . ....	21
<b>Esquema 3.</b> Fármacos que incorporan 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas .....	22
<b>Esquema 4.</b> Tetrahydroquinolinas 2-sustituidas con actividad anticancerígena. ....	22
<b>Esquema 5.</b> Formación de las tetrahydroquinolinas a través de una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts catalizada por Bi(OTf) <sub>3</sub> . ....	23
<b>Esquema 6.</b> Formación de las 1,2,3,4-tetrahidrolepidinas a partir de los 4- <i>N</i> -arilamino-1-heptenos. ....	24
<b>Esquema 7.</b> Síntesis de 4-amido- <i>N</i> -il-2-metil-6-sustituidas tetrahydroquinolinas usando un catalizador micelar en medio acuoso. ....	25
<b>Esquema 8.</b> Reacción enantioselectiva de Povarov de bencil-enecarbamatos catalizada por ácido fosfórico.....	26
<b>Esquema 9.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas 2-sustituidas a través de una secuencia de reducción-aminación reductiva. ....	27
<b>Esquema 10.</b> Ciclación reductiva de 2-nitrochalconas. ....	27
<b>Esquema 11.</b> Síntesis de tetrahydroquinolinas a través de una ciclación térmica de carbenos (cromo) de Fisher. ....	28
<b>Esquema 12.</b> Obtención de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas 2-sustituidas a partir de <i>N</i> -indanil(metoxi)aminas. ....	29
<b>Esquema 13.</b> Síntesis fotoquímica de la 4-etoxi-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	30
<b>Esquema 14.</b> Estabilización y estado de transición en amidas.....	31
<b>Esquema 15.</b> Hidrólisis básica de amidas (mecanismo tipo B <sub>AC</sub> 2).....	31
<b>Esquema 16.</b> Hidrólisis ácida de amidas a través de un mecanismo tipo A <sub>AC</sub> 2. ....	32

<b>Esquema 17.</b> Metanólisis básica de <i>N</i> -arilacetamidas. ....	32
<b>Esquema 18.</b> Alcohólisis ácida de <i>N</i> -arilacetamidas. ....	33
<b>Esquema 19.</b> Hidrólisis ácida de ( <i>S</i> )-1-acetil-5,6-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	34
<b>Esquema 20.</b> Alcohólisis básica de la <i>N</i> -acetil-6-bromo-5,7-dimetil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	34
<b>Esquema 21.</b> Alcohólisis de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas. ....	35
<b>Esquema 22.</b> Resolución cinética de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina a través de un agente acilante quiral e hidrólisis ácida. ....	35
<b>Esquema 23.</b> Hidrólisis ácida en la resolución cinética de la 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	36
<b>Esquema 24.</b> Hidrólisis ácida en la resolución cinética de la 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	36
<b>Esquema 25.</b> Desprotección fotoquímica de <i>N</i> -acetil-7-nitroindoles. ....	37
<b>Esquema 26.</b> Desprotección fotoquímica de 5,7-dinitroindoles <i>N</i> -sustituidos a través de un intermedio reactivo. ....	37
<b>Esquema 27.</b> Desprotección de <i>N</i> -acetil-7-nitroindoles a través de una reacción fotoquímica. ....	38
<b>Esquema 28.</b> Oxidación de la 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina. ....	39
<b>Esquema 29.</b> Conversión de la 4-etoxi-6-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolina a la quinolina correspondiente. ....	39
<b>Esquema 30.</b> Oxidación de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas a través de un sistema carbón activado-O <sub>2</sub> . ....	39
<b>Esquema 31.</b> Deshidrogenación de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas con nanopartículas de cobre sobre alúmina [Cu(0)/Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> ]. ....	40
<b>Esquema 32.</b> Oxidación de quinolinas 2-sustituidas con KMnO <sub>4</sub> en condiciones básicas y ácidas. ....	40
<b>Esquema 33.</b> Comportamiento de la 4-metil-6-metoxiquinolina (6-metoxilepidina) frente al tratamiento con HNO <sub>3</sub> fumante. ....	41
<b>Esquema 34.</b> Productos de degradación de la 6-cloroquinolina, por fotocatalisis con TiO <sub>2</sub> . ....	41

<b>Esquema 35.</b> Rutas y estados intermedios propuestos para la termólisis de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina. ....	42
<b>Esquema 36.</b> Productos derivados de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina. ....	43
<b>Esquema 37.</b> Análisis retro-sintético general para la síntesis de <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propil lepidinas 6-sustituidas.....	44
<b>Esquema 38.</b> Esquema general de la oxidación con azufre de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas.....	45
<b>Esquema 39.</b> Resumen de los resultados obtenidos durante la investigación. ....	54
<b>Esquema 40.</b> Síntesis de la <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>2a</b> a través de una metodología en “one-pot”. ....	55
<b>Esquema 41.</b> Productos obtenidos de la alcoholisis básica de <i>N</i> -acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas <b>2a-d</b> . ....	57
<b>Esquema 42.</b> Productos de oxidación de las 8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> . ....	76

## LISTA DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1.</b> Resumen de propiedades fisicoquímicas de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> . .....	58
<b>Tabla 2.</b> Principales señales de IR ( $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ ) de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> sintetizadas. ....	59
<b>Tabla 3.</b> Señales de resonancia magnética nuclear de protones $^1\text{H}$ -RMN de las 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> . ....	69
<b>Tabla 4.</b> Señales de resonancia magnética nuclear $^{13}\text{C}$ -APT-RMN de las 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> . ....	70
<b>Tabla 5.</b> Valores encontrados en la caracterización cristalográfica por DRX de las 8-nitro-2-propil-tetrahidroepidinas <b>3a-d</b> . ....	71
<b>Tabla 6.</b> Resumen de los resultados obtenidos de la alcoholólisis de la <i>N</i> -acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina <b>2b</b> . ....	72
<b>Tabla 7.</b> Tabla comparativa entre los productos desacetilados y los productos secundarios de los compuestos <b>3a-d</b> . ....	73
<b>Tabla 8.</b> Principales señales de IR ( $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ ) de las los productos secundarios obtenidos de la alcoholólisis de la <i>N</i> -acetiltetrahidrolepidina <b>2a</b> , <b>2b</b> y <b>2d</b> . ....	76
<b>Tabla 9.</b> Propiedades físico-químicas de los productos de oxidación con azufre de las 8-nitrotetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> . ....	78
<b>Tabla 10.</b> Resultados de los ensayos obtenidos con los productos de oxidación de las tetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> . ....	78
<b>Tabla 11.</b> Principales señales de IR ( $\nu$ , $\text{cm}^{-1}$ ) de las los productos de oxidación obtenidos a partir de las tetrahidrolepidinas <b>3a-d</b> . ....	80

## LISTA DE ANEXOS

	Pág.
<b>A1.</b> Espectro IR-ATR de la 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3a</b> .....	91
<b>A2.</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) de la 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3a</b> .- .....	91
<b>A3.</b> Espectro <sup>13</sup> C-APT-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) de la 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3a</b> . .....	92
<b>B1.</b> Espectro IR-ATR de la 6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3b</b> . .....	92
<b>B2.</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) de la 6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3b</b> . .....	93
<b>B3.</b> Espectro <sup>13</sup> C-APT-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) de la 6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3b</b> . .....	93
<b>C1.</b> Espectro IR-ATR de la 6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3c</b> . .....	94
<b>C2.</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) de la 6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3c</b> . .....	94
<b>C3.</b> Espectro <sup>13</sup> C-APT-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) de la 6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3c</b> . .....	95
<b>D1.</b> Espectro IR-ATR de la 6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3d</b> .....	95
<b>D2.</b> Espectro <sup>1</sup> H-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 400 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3d</b> . .....	96
<b>D3.</b> Espectro <sup>13</sup> C-APT-RMN (CDCl <sub>3</sub> , 100 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina <b>3d</b> .....	96

## RESUMEN

### SÍNTESIS DE 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS POR HIDRÓLISIS BÁSICA Y ESTUDIO DE SU OXIDACIÓN CON AZUFRE\*

Jennifer Gómez y Juan Manuel Urbina\*\*

**Palabras clave:** tetrahidrolepidinas, oxidación, hidrólisis, comportamiento químico.

Las tetrahydroquinolinas y quinolinas son compuestos heterocíclicos de gran interés no sólo por su presencia en la naturaleza, sino por la gran variedad de derivados que poseen potencial actividad biológica, entre ellos antiparasitarios, anticancerígenos, antivirales y antibióticos. Es por esto que los químicos sintéticos han diseñado rutas para acceder a estos sistemas con buenos rendimientos e incluyendo gran variedad de sustituyentes.

Las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas 6-sustituidas (R= H, Me, Cl, Br) fueron obtenidas a través de una reacción de alcoholisis básica de las *N*-acetiltetrahidrolepidinas correspondientes con bajos rendimientos (10-25%), debido a la formación de un producto secundario que compite con el producto esperado de la reacción, y que según el sustituyente en la posición-6 se obtiene en mayor proporción.

Por otro lado la oxidación de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas no conduce a las lepidinas respectivas, por el contrario se observa un producto de oxidación que se asemeja a un derivado de éster aromático según los ensayos preliminares realizados. Finalmente se encontró que las tetrahidrolepidinas se oxidan por efecto térmico o fotoquímico con el tiempo, transformándose en productos que también se asocian con derivados de éster. Los hechos anteriores demuestran la inestabilidad y la reactividad de este tipo de compuestos en las condiciones estudiadas.

Las 1,2,3,4-tetrahidrolepidinas sintetizadas se obtuvieron como productos sólidos cristalinos y fueron caracterizados por espectroscopia IR, resonancia magnética nuclear (RMN) y difracción de rayos-x (DRX).

---

\* Proyecto de grado

\*\* Facultad de ciencias. Escuela de Química. Juan Manuel Urbina González, Dr. *rer. nat.*

## ABSTRACT

### SYNTHESIS OF 8-NITRO-2-PROPYL-1,2,3,4-TETRAHYDROLEPIDINES BY BASIC HYDROLYSIS AND STUDY OF ITS OXIDATION WITH SULPHUR\*

Jennifer Gómez and Juan Manuel Urbina\*\*

**Keywords:** tetrahydrolepidines, oxidation, hydrolysis, chemical behavior.

The tetrahydroquinolines and quinolines are heterocyclic compounds of great interest not only for its presence in nature, furthermore, because the variety of derivatives that possess potential biological activity, mainly antiparasitic, anticancer, antiviral and antibiotic activity. For those reasons synthetic chemicals have been designed routes to access these systems in good yields and including a variety of substituents on the ring.

The 8-nitro-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydrolepidines 6-substituted (R = H, Me, Cl, Br) were obtained through a basic alcoholysis reaction of the corresponding *N*-acetyl-tetrahydrolepidines with low yields (10-25%), due to the formation of a secondary product that competes with the anticipated reaction product, and according to the substituent at the 6-position is obtained in a higher proportion.

On the other hand, the oxidation of 8-nitro-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydrolepidines do not produce the respective lepidines, instead an oxidation product similar to an aromatic ester derivative is observed according to preliminary tests performed. Finally it found that tetrahydrolepidines were oxidized by thermal or photochemical effect over time, transforming into products that are also associated with ester derivatives. The above facts show instability and reactivity of this type of compounds under the conditions studied.

1,2,3,4-tetrahydrolepidines synthesized were obtained as orange solids which were characterized by IR spectroscopy, nuclear magnetic resonance (NMR) and X-ray diffraction (XRD).

---

\* Chemistry grade research work

\*\* Faculty de sciences. School of chemistry. Juan Manuel Urbina González, Dr. *rer. nat.*

## INTRODUCCIÓN

Los heterociclos nitrogenados hacen parte de un importante grupo de moléculas biológicamente activas. Las tetrahydroquinolinas y quinolinas, encontradas en productos naturales como sintéticas-, exhiben un amplio rango de actividades que van desde antivirales, antiparasitarios, antibióticos y anticancerígenos. El Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio), comprometido con la búsqueda de nuevos derivados heterocíclicos con potencial actividad biológica, desarrolla y evalúa rutas sintéticas versátiles que permitan acceder a estos sistemas de forma eficiente, con buenos rendimientos y cumpliendo con principios de la química verde.

Las metodologías empleadas hasta el día de hoy para la preparación de tetrahydro(quinolinas) no permiten una funcionalización completa del anillo, especialmente en posiciones donde la regioselectividad juega un papel importante, por lo que la diversificación se reduce al tipo de reacción aplicada. El LQOBio ha implementado la síntesis de *N*-acetiltetrahydrolepidinas a través de una metodología de síntesis extendida en “*one-pot*”, con la que se obtienen estos compuestos de manera eficaz y amigable con el medio ambiente.

La desprotección de *N*-acetiltetrahydrolepidinas mediante una reacción de hidrólisis o alcoholólisis conduce a las tetrahydrolepidinas 6-sustituidas, pero se observa la formación de un producto secundario que compite con el producto esperado de la reacción y conlleva a rendimientos bajos. La oxidación con azufre de las tetrahydrolepidinas no da lugar a las lepidinas correspondientes y por ende se obtiene otro producto de oxidación proveniente de la ruptura del anillo. Así, durante este trabajo se estudió el comportamiento químico de estos sistemas en las condiciones descritas, además de su caracterización y la identificación de los productos secundarios obtenidos.

## 1. ESTADO DEL ARTE

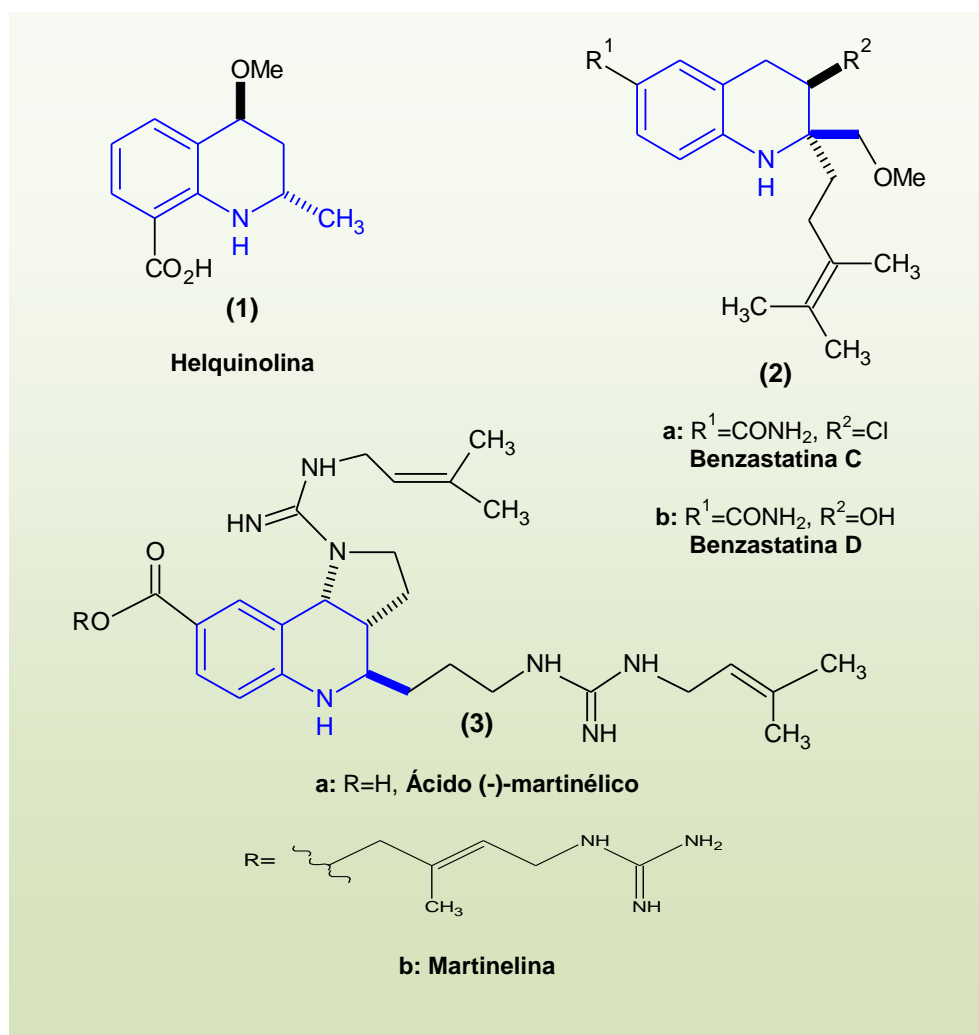
### 1.1. IMPORTANCIA BIOLÓGICA DE LAS 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS -2-ALQUIL SUSTITUIDAS

Los compuestos heterocíclicos, especialmente los heterociclos nitrogenados, son la clase más representativa de compuestos en las industrias farmacéuticas y de agroquímicos. En particular, el anillo 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico es un fragmento estructural común, que se encuentra ampliamente en productos naturales biológicamente activos y agentes medicinales de relevancia farmacológica, razón por la cual se ha convertido en un objetivo importante para los químicos sintéticos.<sup>1,2</sup>

Las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas presentes en productos naturales, comprenden estructuras que van desde simples hasta complejas. Por ejemplo, la helquinolina **(1)** aislada de la cepa bacteriana *Janibacter limosus*, es una molécula relativamente sencilla que ha presentado una alta actividad antibacterial y antifúngica.<sup>3</sup> Los alcaloides **(2a)** y **(2b)** (denominados benzastatinas C y D) fueron aislados de *Streptomyces sp.* y han mostrado una importante actividad inhibitoria en procesos que involucran la peroxidación lipídica y toxicidad del glutamato.<sup>4</sup> Por otro lado, el ácido (-)-martinélico **(3a)** y la martinelina **(3b)** extraídos de la planta amazónica *Martinella iquitosensis*, son conocidos por ser antagonistas no-peptídicos de los receptores B1 y B2 de la bradiquinina<sup>5</sup> (**Esquema 1**).

Compuestos bioactivos aislados de la *Galipea officinalis*, un arbusto nativo de las montañas de Venezuela, han sido ampliamente estudiados debido al potencial antibiótico y actividad citotóxica.<sup>6,7</sup> Los estudios fitoquímicos realizados con la corteza de esta planta, mostraron la presencia de una familia de alcaloides tetrahidroquinolínicos 2-sustituidos identificados como (-)-angustureina **(4)**, (-)-galipinina **(5)**, (-)-cuspareina **(6)** y (-)-galipeina **(7)**.<sup>8,9</sup> (**Esquema 2**).

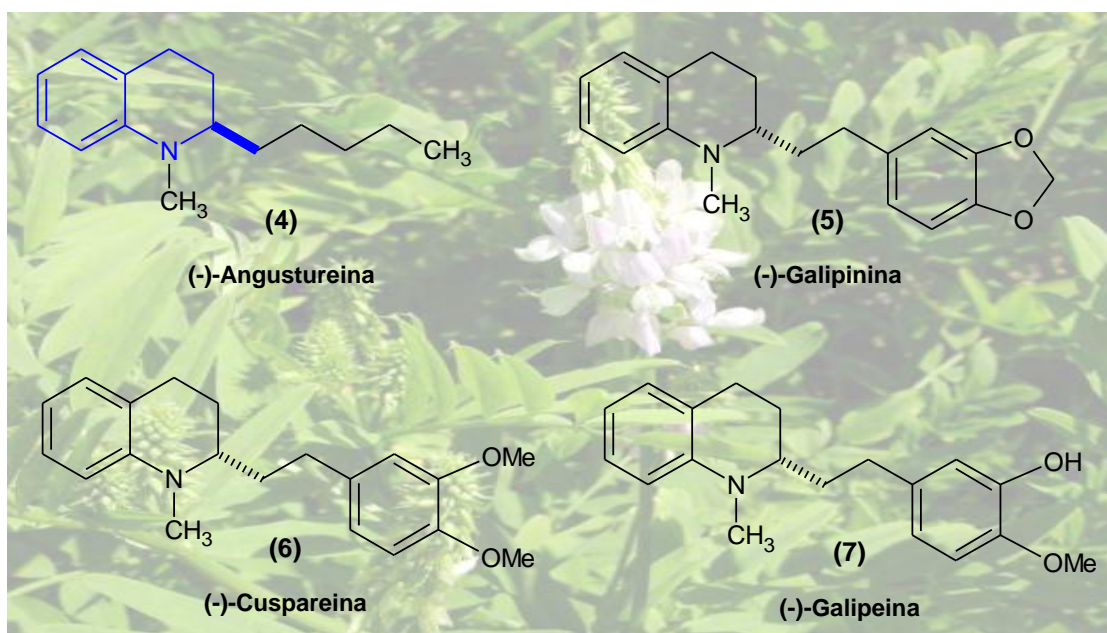
**Esquema 1.** Algunos productos naturales que contienen tetrahydroquinolinas en su estructura.



El núcleo de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina es una estructura prevalente en innumerables productos farmacéuticos. Entre ellos, oxamniquina **(8)**, un esquistosomicida,<sup>10</sup> nicainoprol **(9)**, un fármaco antiarrítmico,<sup>11</sup> y virantmycin **(10)**, un antibiótico que también posee actividad antiviral y antifúngica,<sup>12</sup> son los más conocidos. Adicionalmente, el compuesto **(11)** ha sido centro de atención como un agente para retardar la aparición de la enfermedad de Alzheimer,<sup>13</sup> el compuesto **(12)** ha mostrado actividad como un inhibidor de la proteína de transferencia de ésteres de colesterol (CETP)<sup>14</sup> y los derivados de la 2-metil-

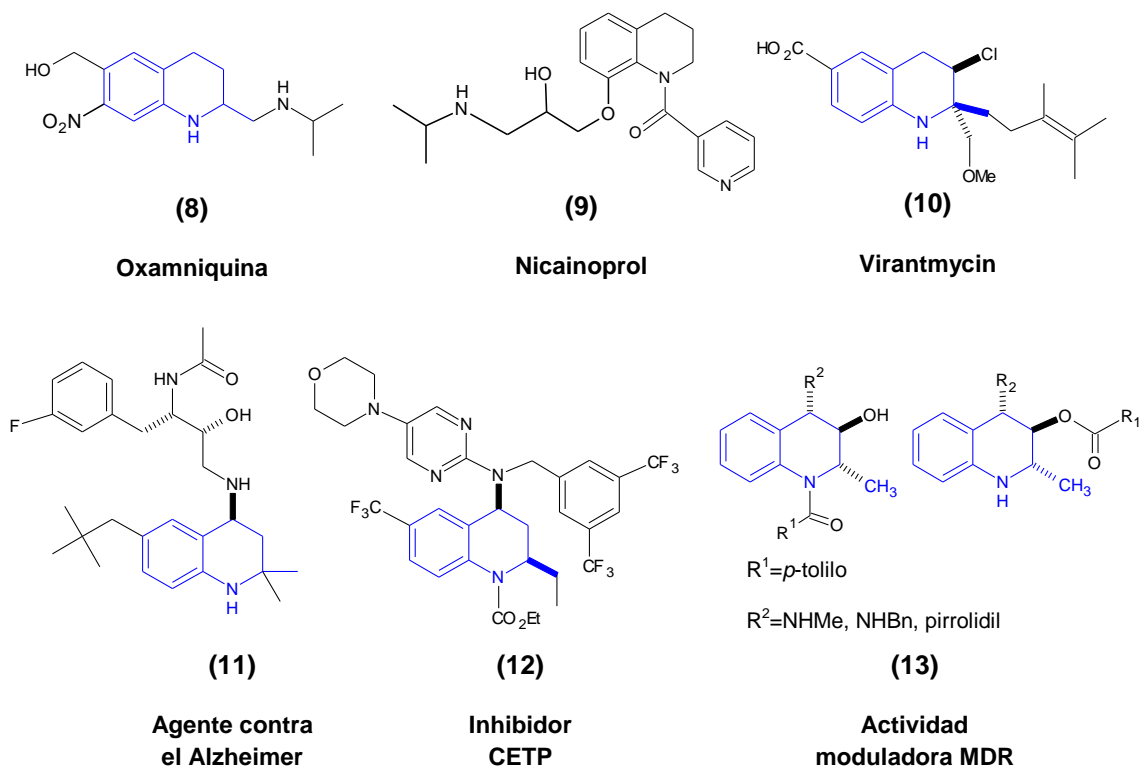
tetrahydroquinolina (**13**) exhiben una alta actividad moduladora en la resistencia a múltiples fármacos (MDR), la cual es considerada como uno de los principales obstáculos en el éxito de la quimioterapia contra el cáncer<sup>15</sup> (**Esquema 3**).

**Esquema 2.** Algunos alcaloides extraídos de la planta *Galipea officinalis*.

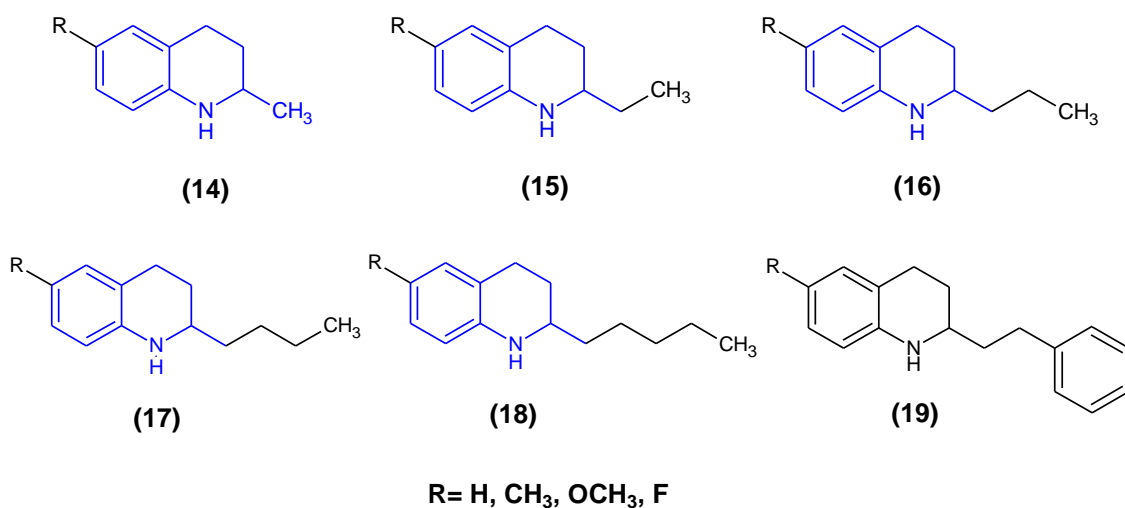


Así mismo, fueron reportadas las tetrahydroquinolinas 2-metil (**14**), 2-etil (**15**), 2-propil (**16**), 2-butil (**17**), 2-pentenil (**18**) y 2-fenetil sustituidas (**19**) (**Esquema 4**), las cuales fueron sintetizadas con el fin de ser evaluadas como anticancerígenos, especialmente para controlar la proliferación de tumores sólidos y no sólidos. Los resultados de esta investigación mostraron la efectividad de estos compuestos en el tratamiento de cáncer de seno, cáncer de hígado y leucemia mieloide crónica.<sup>16</sup>

**Esquema 3. Fármacos que incorporan 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.**



**Esquema 4. Tetrahidroquinolinas 2-sustituidas con actividad anticancerígena.**

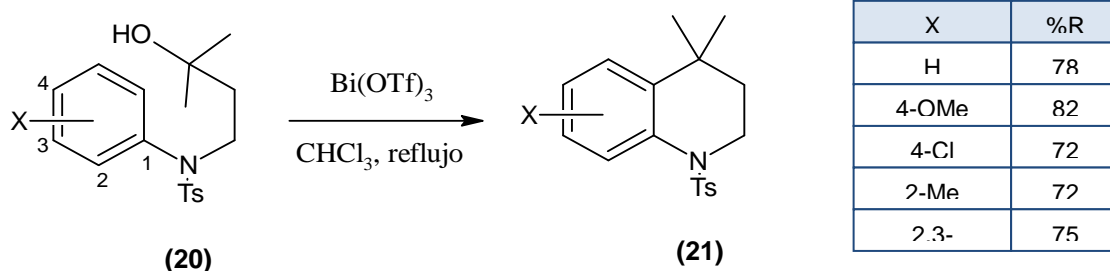


## 1.2. SÍNTESIS DE 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS

El anillo 1,2,3,4-tetrahidroquinolínico puede ser construido a través de diferentes metodologías que van desde los bien conocidos métodos de Skraup, Döbne-von Miller, Friedländer, Pfitzinger, Conrad-Limpach y Combes,<sup>17,18</sup> así como otros procedimientos alternativos que incluyen la reducción de las quinolinas previamente formadas,<sup>19</sup> reacciones de expansión de anillo,<sup>20</sup> reacciones enantioselectivas tipo Reissert,<sup>21</sup> ciclaciones tipo Heck,<sup>22</sup> reacciones redox intramoleculares<sup>23</sup> y reacciones secuenciales aza-Michael-Manich de *o*-amino benzaldehídos y enoles.<sup>24</sup>

Las reacciones de ciclación tipo Friedel-Crafts promovidas por catalizadores ácidos de Lewis y Brønsted se han convertido en un método eficiente para preparar derivados cíclicos y heterocíclicos. Una de las aproximaciones más cercanas a la síntesis de tetrahidroquinolinas empleando una reacción de ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts, involucra los alcoholes terciarios **(20)** en presencia  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$  como catalizador, para generar las tetrahidroquinolinas **(21)** funcionalizadas en el anillo bencénico y di-metil sustituidas en C-4 con buenos rendimientos.<sup>25</sup>

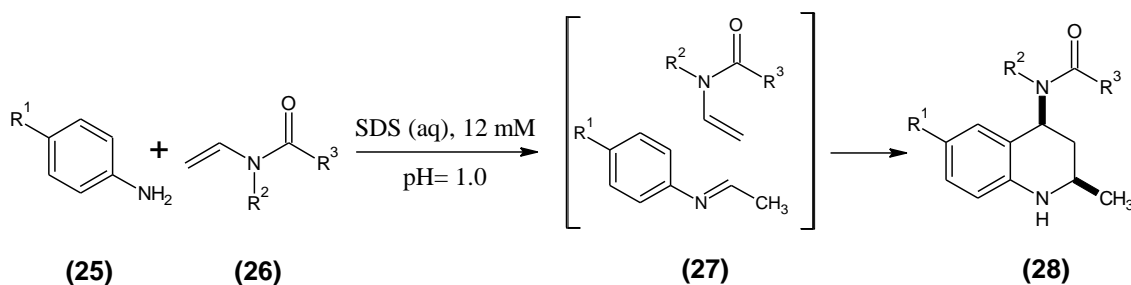
**Esquema 5.** Formación de las tetrahidroquinolinas a través de una ciclación intramolecular tipo Friedel-Crafts catalizada por  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ :





sulfato de sodio (SDS) en medio acuoso (**Esquema 7**). Este se convirtió en método general, eficiente y limpio para la construcción de tetrahydroquinolinas-2,4-disustituidas de alto interés biológico.<sup>29</sup>

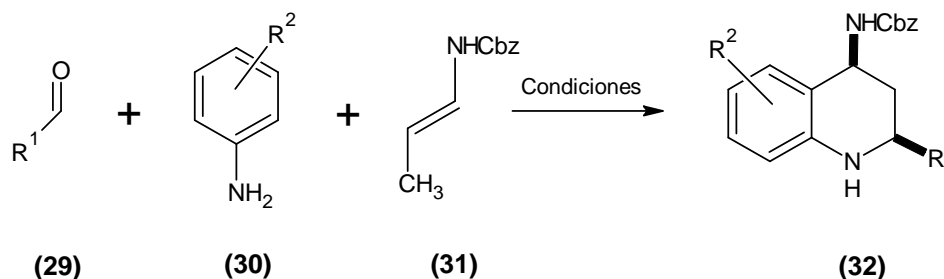
**Esquema 7.** Síntesis de 4-amido-*N*-il-2-metil-6-sustituidas tetrahydroquinolinas usando un catalizador micelar en medio acuoso.

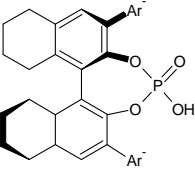
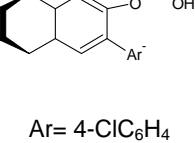


R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Tiempo (h)	%R
H, COCH <sub>3</sub> , OCH <sub>3</sub> , CONH <sub>2</sub> , COOH	H	H CH <sub>3</sub>	1-8	70-99

Por otro lado, se ha encontrado que los ácidos fosfóricos quirales son competentes catalizadores en varias reacciones de cicloadición de Povarov, incluyendo una amplia gama de dienos de imina y dienófilos olefínicos, teniendo como único requisito la presencia de un protón ácido en el dienófilo para asegurar su coordinación al catalizador.<sup>30</sup> La reacción de Povarov asimétrica entre *N*-aril iminas y bencil-enecarbamatos catalizada por el ácido fosfórico (*R*)-H<sub>8</sub>-BINOL fue estudiada por *Masson, Zhu* y colaboradores en 2009. Este primer reporte describe la reacción de tres componentes con bencil *N*-vinilcarbamato simple, restringiendo únicamente a iminas derivadas de anilinas ricas en electrones y compuestos pobres en electrones para dar los productos **(32)** en buenos rendimientos (Entrada 1).<sup>31</sup> Una investigación posterior, proporcionó en buenos rendimientos los cicloadductos derivados de anilinas pobres en electrones, prolongando el tiempo de reacción (Entrada 2).<sup>32</sup>

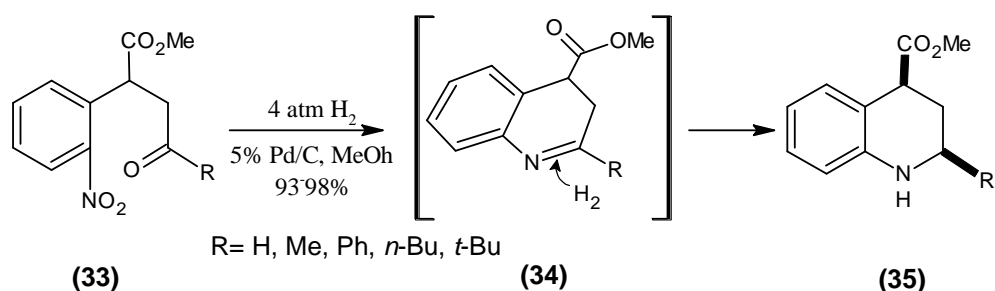
**Esquema 8.** Reacción enantioselectiva de Povarov de bencil-enecarbamatos catalizada por ácido fosfórico.



Entrada	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Catalizador	Condiciones	%R
1	2-furil, <i>i</i> -Bu, <i>i</i> -Pr, Et, <i>n</i> -Pr, Ph	4-MeO, 4-F <sub>3</sub> C, H		Cat (10mol%) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30 o 0°C, 1h	77%
2	2-furil <i>i</i> -Bu <i>i</i> -Pr Et <i>n</i> -Pr Ph	4-MeO, 4-F <sub>3</sub> C, H 4-Cl 3-MeO	 Ar= 4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Cat (10mol%) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30 o 0°C, 1-12 h	78%

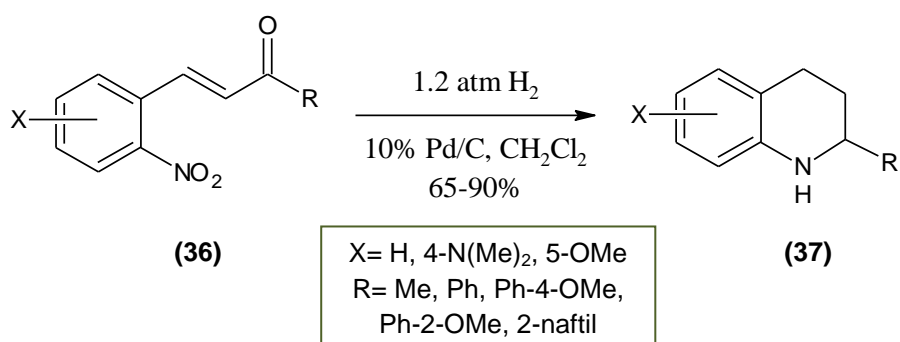
Otra ruta de síntesis para la obtención de tetrahydroquinolinas propuesta por *Bunce* y su equipo de trabajo, consiste en la conversión de 2-nitroarilcetonas y aldehídos a los heterociclos de interés, a través de una secuencia de reducción-aminación reductiva bajo condiciones de hidrogenación con 5% Pd/C como catalizador.<sup>33</sup> Esta síntesis (**Esquema 9**) presenta una secuencia de varios pasos desencadenada por reducción catalítica del grupo nitro en (**33**), seguida por la formación de la imina cíclica (**34**) y una reducción adicional para producir las tetrahydroquinolinas (**35**) con altos rendimientos (93-98%).

**Esquema 9.** Síntesis de tetrahydroquinolinas 2-sustituidas a través de una secuencia de reducción-aminación reductiva.



En 2010, *Patti y Pedotti* presentaron un método sencillo para convertir 2-nitrochalconas (36) a las tetrahydroquinolinas (37) mediante una ciclación reductiva bajo condiciones de hidrogenación catalíticas (**Esquema 10**). La rápida reducción del doble enlace de la cadena lateral, además del grupo nitro, es esencial para prevenir la formación de subproductos (quinolina). La simplicidad operativa, la excelente economía atómica y las bajas presiones de H<sub>2</sub>, hacen de esta metodología una ruta práctica para acceder al anillo tetrahydroquinolínico.<sup>34</sup>

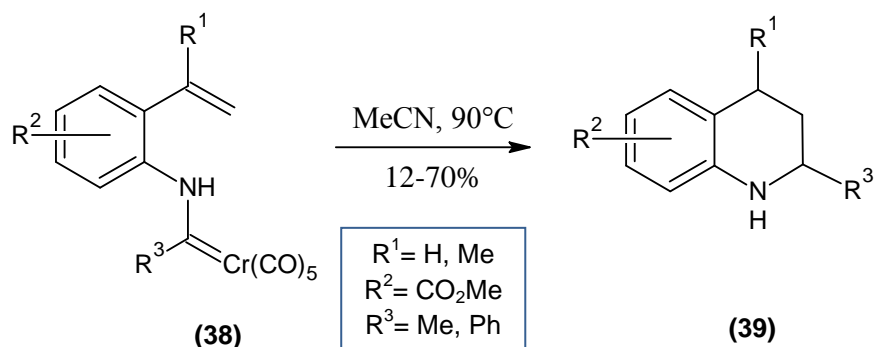
**Esquema 10.** Ciclación reductiva de 2-nitrochalconas.



*Söderberg* y colaboradores aplicaron una nueva reacción de anulación térmica de carbenos de Fisher *N*-(2-alquenifenil)amino-cromo sustituidos (38) para obtener los productos (39). Se encontró que el grado de formación de producto es independiente del solvente, así como de factores estéricos y electrónicos en

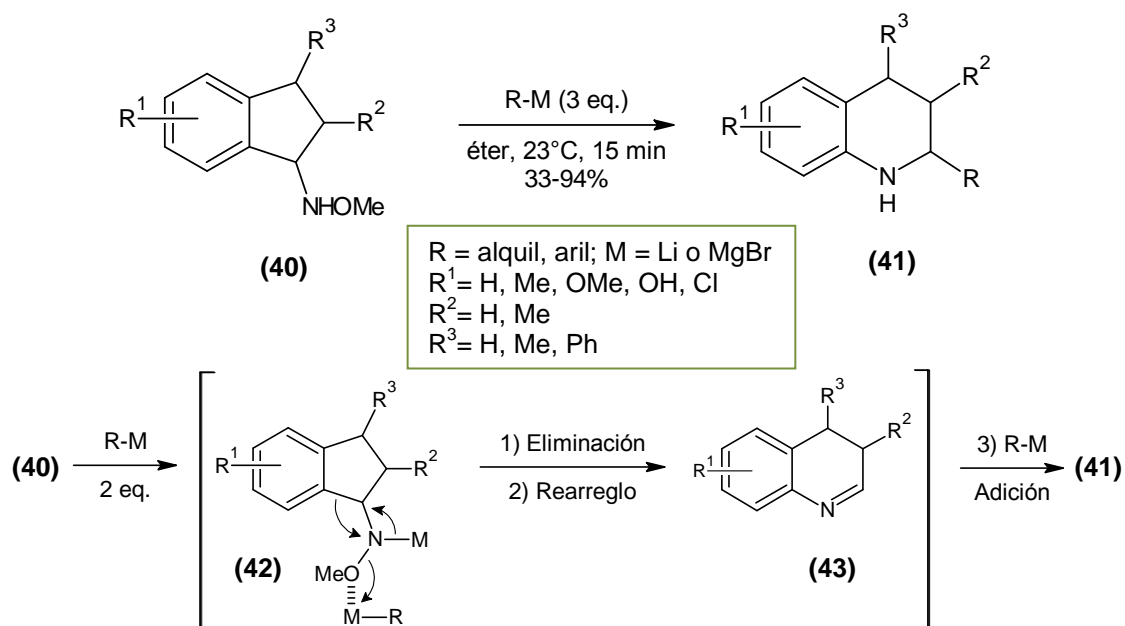
los sustratos. Los rendimientos se hicieron más altos al utilizar acetonitrilo como disolvente, pero los resultados fueron altamente variables (12-70%).<sup>35</sup>

**Esquema 11.** Síntesis de tetrahidroquinolinas a través de una ciclación térmica de carbenos (cromo) de Fisher.



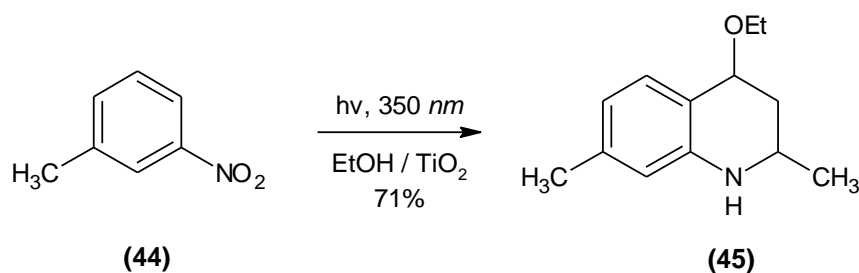
Así mismo, *Miyata* y *Ueda* plantearon la síntesis de tetrahidroquinolinas 2-sustituidas mediante la conversión de *N*-indanil(metoxi)aminas (**40**) por tratamiento con 3 equivalentes de un reactivo de organomagnesio u organilitio.<sup>20</sup> La ruta involucró una secuencia en dominó iniciada por la desprotonación del nitrógeno y la coordinación de una especie organometálica al oxígeno para dar el intermedio (**42**). El rearrreglo de la arilmetilamida resultante con la pérdida de metóxido dio origen a la imida (**43**), y la adición de una molécula del reactivo organometálico a la imida conllevó a la obtención del producto (**41**). Esta reacción generalmente requiere grupos donadores de electrones sobre el anillo aromático y alcanza rendimientos entre 33 y 94%. El mecanismo propuesto para este rearrreglo se presenta a continuación (**Esquema 12**).

**Esquema 12.** Obtención de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas 2-sustituidas a partir de *N*-indanil(metoxi)aminas.



Finalmente, una aproximación fotoquímica a las tetrahidroquinolinas reportada por *Park* y su grupo de trabajo, involucra la irradiación de una solución etanólica de 3-metil-1-nitrobenceno a 350 nm en presencia de TiO<sub>2</sub>.<sup>36</sup> En estas condiciones, se propone que el TiO<sub>2</sub> catalizó la reducción de (44) a anilina y simultáneamente la oxidación del etanol a acetaldehído. En etanol como disolvente, algunos de los acetaldehídos circundantes existían probablemente como acetal dietílico, que en caso de pérdida de etanol, originaría etil vinil éter. La adición de este vinil éter a la imina derivada de la 3-metil-anilina y el acetaldehído, dan como producto la 4-etoxi-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (45) en un rendimiento moderado (71%).

**Esquema 13.** Síntesis fotoquímica de la 4-etoxi-2,7-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.



### 1.3. DESPROTECCIÓN DE 1,2,3,4-TETRAHIDROQUINOLINAS *N*-ACIL SUSTITUIDAS

La protección del grupo amino es una clave importante en la síntesis orgánica. La acilación es una de las formas universales de protección, en la cual agentes acilantes como CH<sub>3</sub>COCl, Ac<sub>2</sub>O, cloruros y otros derivados de acilo, son comúnmente empleados como reactivos. Los productos acilados son usualmente obtenidos en altos rendimientos bajo condiciones alcalinas a temperatura ambiente.<sup>37</sup>

En la literatura química se encuentran diversos métodos para la desprotección de amidas *N*-acil sustituidas, entre ellos:

1. Hidrólisis en condiciones básicas (NaOH, KOH) o ácidas (HCl, HBr).
2. Alcohólisis catalizada por ácido (HCl) o álcali (CH<sub>3</sub>ONa) en alcohol.

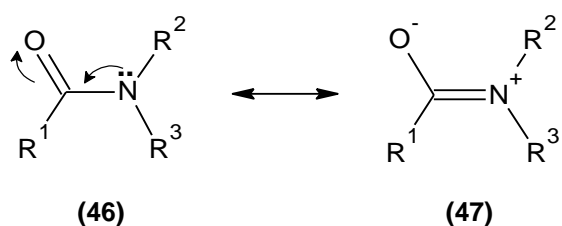
De los dos métodos, el primero usualmente requiere condiciones severas, por ejemplo, temperaturas altas, catalizadores fuertes o tiempos de reacción prolongados. El segundo método tiene las ventajas de una operación conveniente, buenos rendimientos y tiempos más cortos de reacción.<sup>38,39</sup>

En adición al ataque nucleofílico por H<sub>2</sub>O (hidrólisis neutra), las reacciones hidrolíticas son susceptibles a catálisis ácida o básica específicas (catálisis por ion hidronio, H<sup>+</sup>, e ion hidróxido, OH<sup>-</sup>, respectivamente). Esta catálisis ocurre

porque los iones hidronio e hidróxido proveen un mecanismo alternativo para la hidrólisis que es energéticamente más favorable.<sup>40</sup>

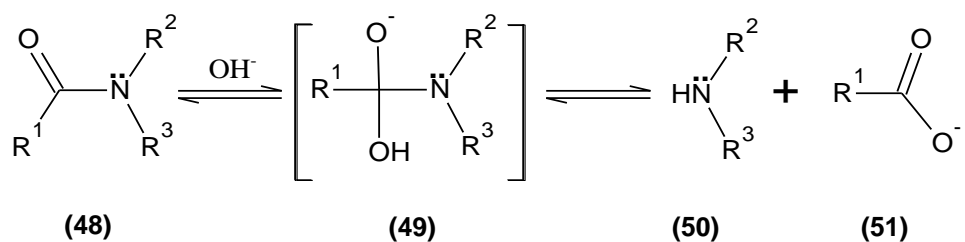
En general, las amidas son menos reactivas a la hidrólisis debido a la estabilización que ejerce el átomo de nitrógeno sobre el carbonilo, por sus propiedades como donador de electrones. Esta estabilización se pierde en el estado de transición conllevando a la formación de un estado intermedio (**Esquema 14**). Como resultado, la hidrólisis de amidas habitualmente requiere catálisis ácida o básica, las cuales, pueden llegar a competir a pH neutro.<sup>41</sup>

**Esquema 14.** Estabilización y estado de transición en amidas.



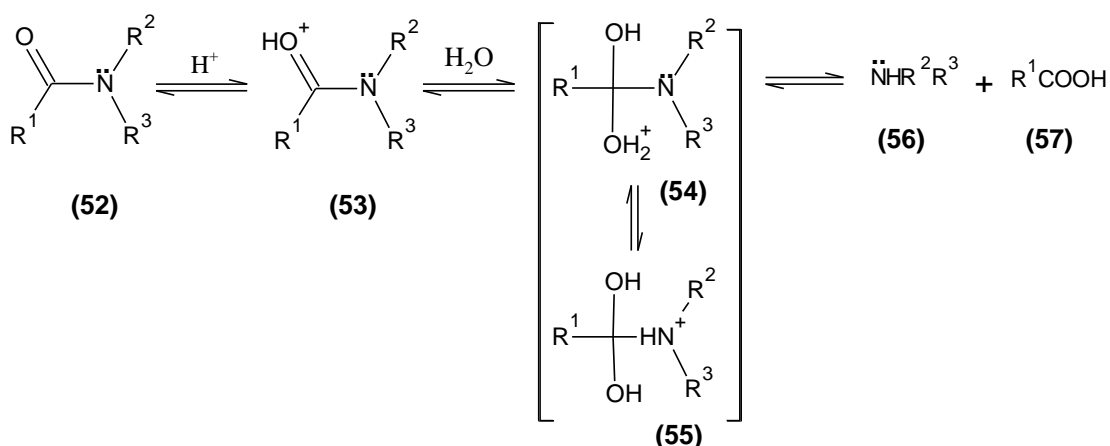
La hidrólisis básica ocurre a través de un mecanismo tipo B<sub>AC</sub>2. El intermedio tetraédrico (**49**) generado tras el ataque nucleofílico del ion OH<sup>-</sup> sobre el carbonilo, se descompone con ruptura preferencial del enlace C-N dando lugar a la amina (**50**).<sup>42</sup>

**Esquema 15.** Hidrólisis básica de amidas (mecanismo tipo B<sub>AC</sub>2).



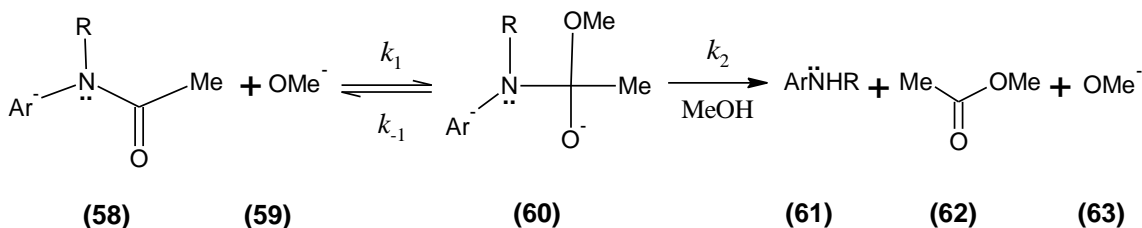
La hidrólisis ácida se desarrolla a través de un mecanismo tipo  $A_{AC}2$ . Una vez es protonada la amida es más susceptible al ataque nucleofílico por  $H_2O$ . La formación del intermedio tetraédrico es seguida por la estabilización de la carga positiva sobre el nitrógeno, dando como resultado la amina **(56)** y un ácido carboxílico **(57)**.<sup>43</sup>

**Esquema 16.** Hidrólisis ácida de amidas a través de un mecanismo tipo  $A_{AC}2$ .



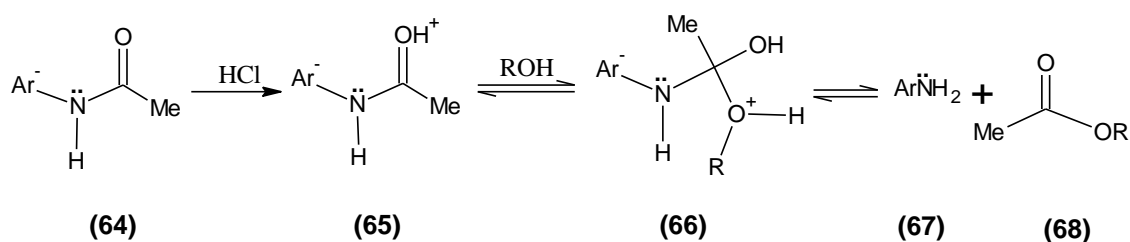
La alcoholólisis transcurre por los mecanismos mencionados para la hidrólisis ( $A_{AC}2$  y  $B_{AC}2$ , para catálisis ácida y básica respectivamente). En esta reacción el alcohol actúa como nucleófilo y ataca el carbono carbonílico, generando el intermedio tetraédrico que a su vez da lugar a la amina correspondiente. La metanólisis de amidas *N*-(2-nitrofenil) y (4-nitrofenil) sustituidas, se estudió bajo catálisis básica (**Esquema 17**) y se comprobó el comportamiento del intermedio tetraédrico como paso limitante de la velocidad de reacción<sup>42</sup>

**Esquema 17.** Metanólisis básica de *N*-arilacetamidas.



El uso de  $\text{SOCl}_2$  en la acohólisis de *N*-arilacetamidas ha mostrado importantes resultados. El alcohol juega un papel importante adicional al generar el catalizador *in situ* (HCl) atacando nucleofílicamente el  $\text{SOCl}_2$ , lo que se traduce en buenos rendimientos, tiempos cortos de reacción y una alta selectividad.<sup>37</sup>

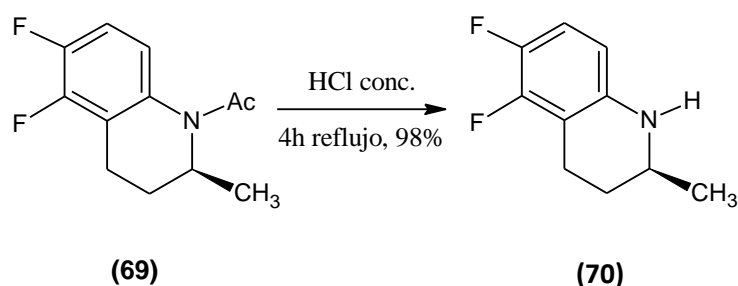
**Esquema 18.** Alcohólisis ácida de *N*-arilacetamidas.



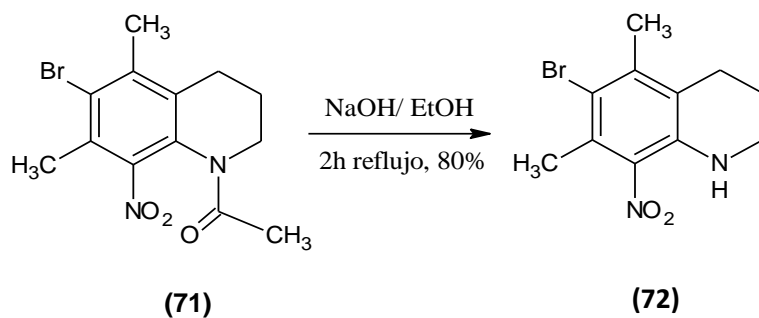
La desprotección de tetrahydroquinolinas *N*-acil sustituidas ha sido ampliamente estudiada. En los últimos años se han reportado importantes investigaciones en donde se evalúan las condiciones de reacción, así como los efectos de los sustituyentes en el anillo tetrahydroquinolínico y la deacilación como parte importante en la resolución cinética de aminas racémicas.<sup>44</sup>

*Morita* y colaboradores reportaron la hidrólisis ácida de **(69)** en la obtención de la (*S*)-(-)-5,6-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **(70)**, el cual se ha convertido en intermedio clave en la síntesis de (*S*)-(-)-nadifloxin, un importante agente antibacterial.<sup>45</sup> Por otro lado, la 6-bromo-5,7-dimetil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina **(72)** fue obtenida por alcohólisis básica, en la búsqueda de nuevos inhibidores de la colesterol aciltransferasa (ACAT)<sup>46</sup> (**Esquema 20**).

**Esquema 19.** Hidrólisis ácida de (S)-1-acetil-5,6-difluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

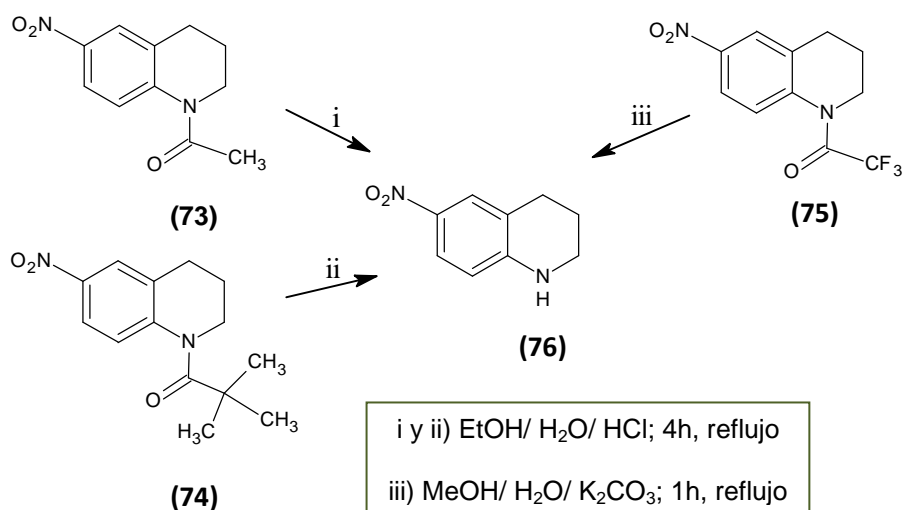


**Esquema 20.** Alcohólisis básica de la *N*-acetil-6-bromo-5,7-dimetil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.



Una investigación reciente realizada por *Codeiro* y su equipo de trabajo, presenta la desprotección de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.<sup>47</sup> En esta, se estudiaron diferentes grupos protectores teniendo en cuenta sus efectos electrónicos y estéricos, así como diferentes reactivos y condiciones de reacción, para sintetizar la tetrahidroquinolina (76) con excelentes rendimientos. En el esquema mostrado abajo (**Esquema 21**) se resume la alcohólisis ácida o básica acorde al correspondiente grupo *N*-protector [COCH<sub>3</sub>, COC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub> o COCF<sub>3</sub>].

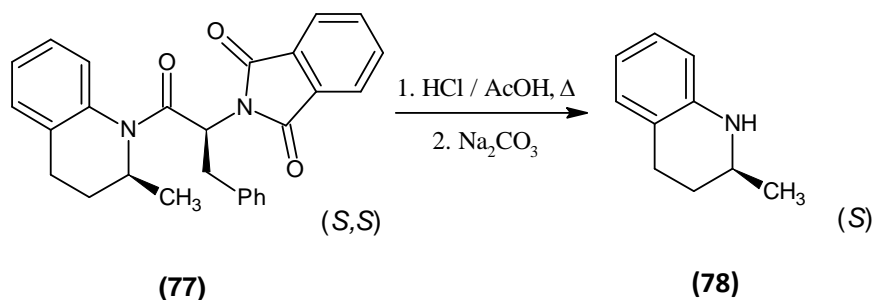
**Esquema 21.** Alcohólisis de 6-nitro-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas.



La resolución cinética de aminas quirales es un tema de investigación creciente entre los químicos orgánicos. La *N*-acilación de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas usando agentes acilantes quirales y la posterior deacilación, es una de las aproximaciones hacia uno de los estereoisómeros de la mezcla racémica.<sup>48</sup>

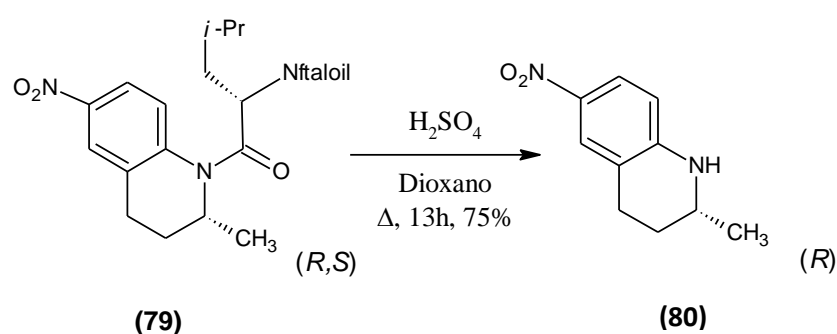
*Gruzdev* y colaboradores reportaron la resolución cinética de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina racémica, usando cloruro de *N*-ftaloil-(*S*)-fenilalanina y realizando la posterior hidrólisis ácida, para originar la (2*S*)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (**78**) con buen rendimiento (90%) y exceso enantiomérico alto (ee>99%).

**Esquema 22.** Resolución cinética de la 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina a través de un agente acilante quiral e hidrólisis ácida.

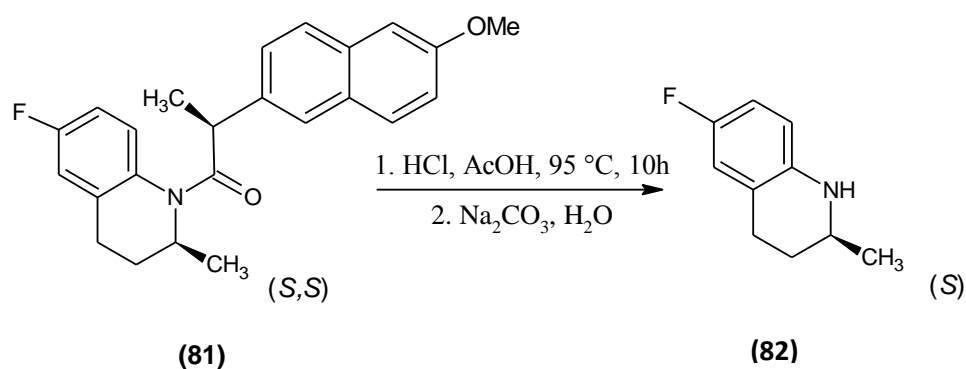


Investigaciones posteriores de *Gruzdev, Levit y Krasnov*, encaminaron el uso de diferentes agentes acilantes quirales para resolver cinéticamente otras tetrahydroquinolinas, entre ellas, la 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**Esquema 23**) y la 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**Esquema 24**) y obtener uno de sus enantiómeros.<sup>49,50</sup>

**Esquema 23.** Hidrólisis ácida en la resolución cinética de la 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

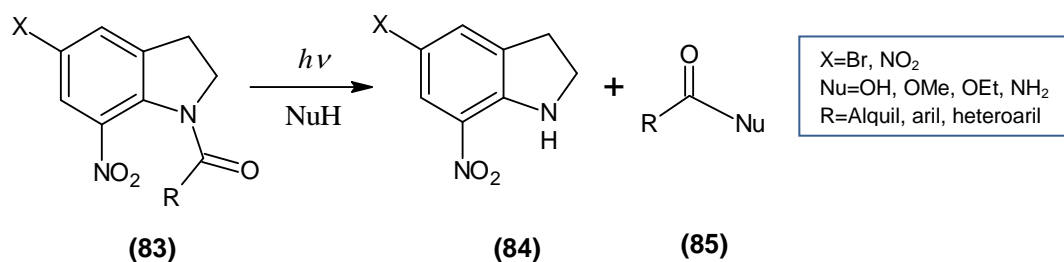


**Esquema 24.** Hidrólisis ácida en la resolución cinética de la 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina.



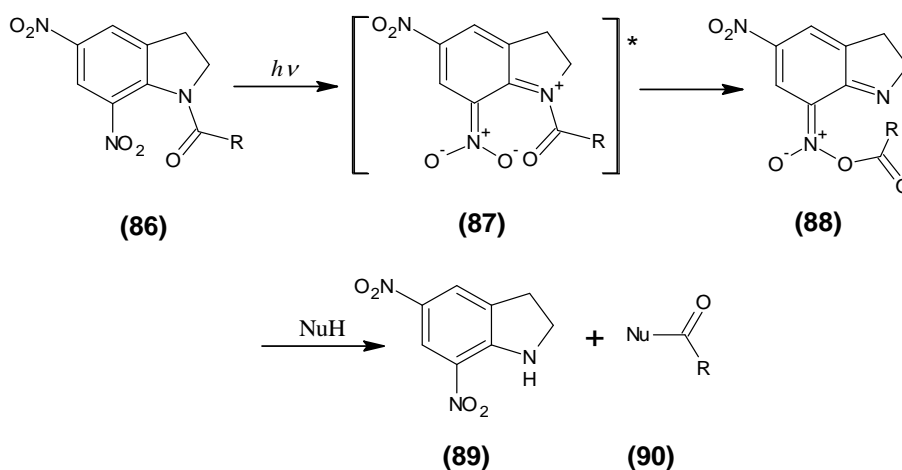
Un sistema que se puede considerar análogo a las *N*-acil-1,2,3,4-tetrahydroquinolinas, es el *N*-acil-2,3-dihidroindol. Varios autores han reportado la desprotección de este tipo de derivados, especialmente de las *N*-acil-7-nitroindolinas, las cuales son convertidas en sus correspondientes aminas, a través de una reacción fotoquímica.<sup>51</sup>

**Esquema 25.** Desprotección fotoquímica de N-acetil-7-nitroindoles.



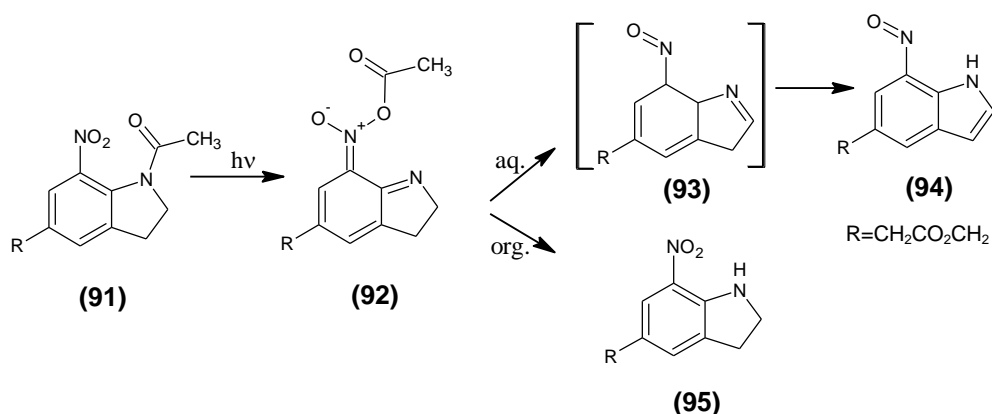
*Helgen* y *Bochet*, estudiaron la deacilación fotoquímica de 5,7-dinitroindoles *N*-acil sustituidos (R= Cbz-, Fmoc-, Boc-) sensibles a la luz.<sup>52</sup> La irradiación con luz ultravioleta (aprox. 350 nm) convierte las especies **(86)**, normalmente inertes en un estado intermedio altamente reactivo, el cual es entonces atrapado por el nucleófilo, liberando el derivado de indol neutro **(89)**.

**Esquema 26.** Desprotección fotoquímica de 5,7-dinitroindoles *N*-sustituidos a través de un intermedio reactivo.



Por su parte, *Cohen* y colaboradores<sup>53</sup> reportaron que el producto en la desprotección fotoquímica de 7-nitroindoles **(91)**, difiere con el tipo de medio empleado (acuoso u orgánico), estableciendo que los productos en ambas reacciones proceden vía un intermedio común **(92)**.

**Esquema 27.** Desprotección de *N*-acetil-7-nitroindoles a través de una reacción fotoquímica.



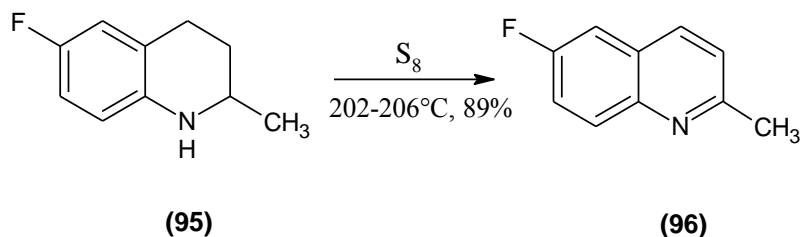
#### 1.4. PROPIEDADES QUÍMICAS DEL ANILLO 1,2,3,4-TETRAHIDRO (QUINOLÍNICO)

La 1,2,3,4-tetrahydroquinolina es un fragmento estructural de gran interés tanto por su química, como por ser un importante intermedio sintético, especialmente en la preparación de derivados de la quinolina. La trascendencia de las tetrahydroquinolinas ha estimulado el estudio de sus propiedades químicas y su comportamiento frente a diferentes condiciones y reactivos.<sup>2</sup>

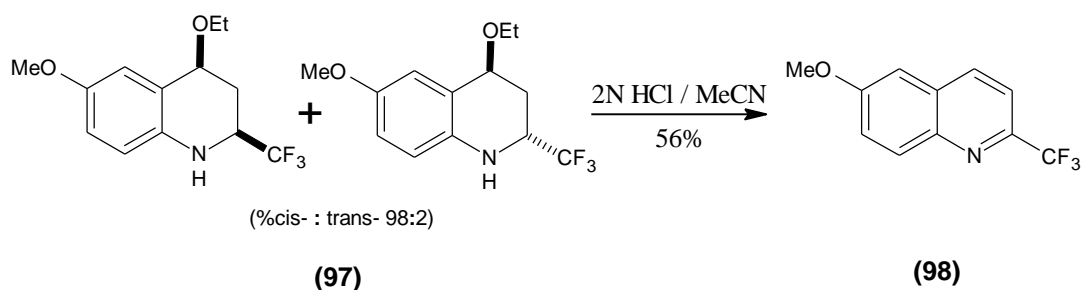
A través de una reacción de oxidación o deshidrogenación, se da la aromatización de la tetrahydroquinolina para obtener la quinolina correspondiente. El anillo quinolínico ha jugado un rol importante en la química heterocíclica y medicinal, presentando una alta actividad biológica como antibióticos, antivirales, antiparasitarios y antitumorales.<sup>54,55</sup>

*Bálint* y colegas presentaron la oxidación de la 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**95**) empleando azufre elemental ( $S_8$ ) y calentando a más de 200°C, dando como resultado la 6-fluoro-2-metilquinolina (**96**) con buenos rendimientos.<sup>56</sup> Por su parte, *Kouznetsov* estudió la conversión de la tetrahydroquinolina (**97**) racémica en la quinolina (**98**) bajo condiciones ácidas (HCl 2N en MeCN)<sup>27</sup> (**Esquema 29**).

**Esquema 28.** Oxidación de la 6-fluoro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina.

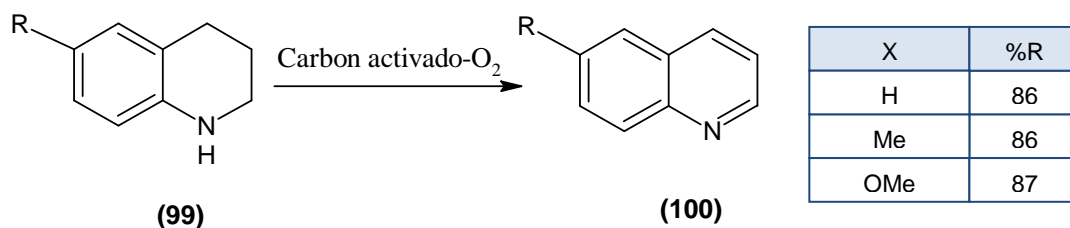


**Esquema 29.** Conversión de la 4-etoxi-6-metoxi-2-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolina a la quinolina correspondiente.



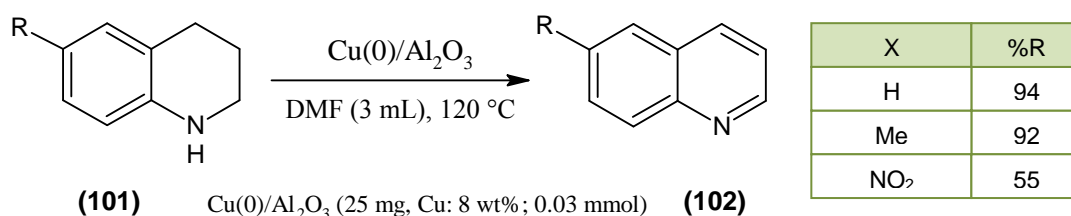
*Tanaka* y colaboradores encontraron que las 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas se convierten a sus respectivas quinolinas a través de un sistema oxidante compuesto por carbón activado- $\text{O}_2$ .<sup>57</sup> El área específica superficial y el volumen de poro del carbón activado, bajo una atmosfera de oxígeno, permiten obtener las quinolinas en buenos rendimientos (**Esquema 30**).

**Esquema 30.** Oxidación de 1,2,3,4-tetrahidroquinolinas a través de un sistema carbón activado- $\text{O}_2$ .



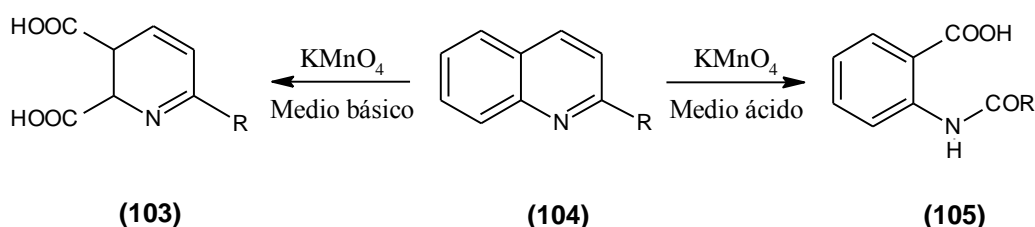
No obstante, la deshidrogenación de tetrahydroquinolinas catalizada por metales o complejos metálicos, ha sido ampliamente utilizada para acceder a las quinolinas.<sup>58</sup> *Damodara* y colaboradores emplearon nanopartículas de cobre estabilizadas sobre alúmina [Cu(0)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>] en la deshidrogenación de varias tetrahydroquinolinas, mostrando buenos resultados.<sup>59</sup>

**Esquema 31.** Deshidrogenación de 1,2,3,4-tetrahydroquinolinas con nanopartículas de cobre sobre alúmina [Cu(0)/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>].



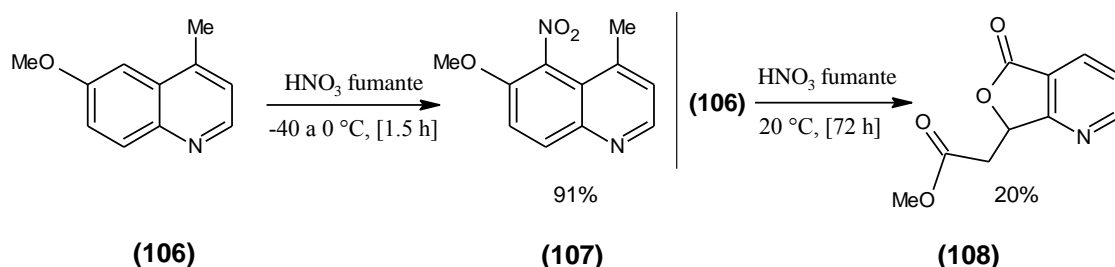
Es necesario resaltar que bajo condiciones oxidantes, la quinolina sufre transformaciones en las que ambos anillos se ven afectados. El permanganato de potasio en medio alcalino, causa ruptura oxidativa del benceno en la quinolina y las quinolinas 2-sustituidas dan lugar a la piridina **(103)**. En contraste, en condiciones ácidas el permanganato oxida el anillo de la piridina con la formación del ácido *N*-acilantranílico **(105)**.<sup>18</sup>

**Esquema 32.** Oxidación de quinolinas 2-sustituidas con KMnO<sub>4</sub> en condiciones básicas y ácidas.



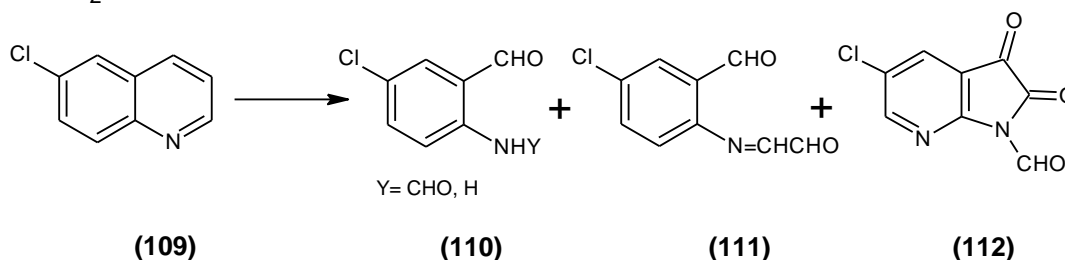
*Balczewski* y colegas estudiaron el comportamiento de la 6-metoxiquinolina (**106**) con ácido nítrico fumante. El tratamiento prolongado con HNO<sub>3</sub>, conduce a productos resultantes de la ruptura del anillo de benceno, pero con la particularidad que se conservan todos los carbonos del anillo escindido.<sup>60</sup> Los investigadores también encontraron que otras 6-metoxiquinolinas se convierten en análogos de (**108**) luego de dos semanas, pero en bajos rendimientos.

**Esquema 33.** Comportamiento de la 4-metil-6-metoxiquinolina (6-metoxilepidina) frente al tratamiento con HNO<sub>3</sub> fumante.



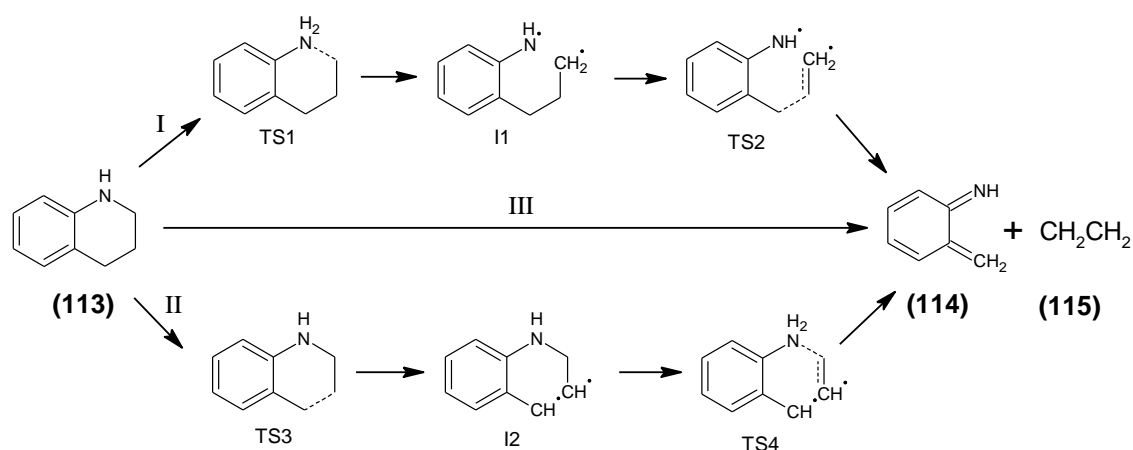
Otro estudio realizado por *Cermenati* y su equipo de trabajo, mostró la degradación de haloquinolinas en solución acuosa, por fotocatalisis con TiO<sub>2</sub>. La investigación llevada a cabo con 3-bromoquinolinas, 2-, 4- y 6-cloroquinolinas buscaba determinar los productos de degradación, así como el efecto de los sustituyentes. En todos los casos se encontró que el principal producto de degradación proviene de la ruptura oxidativa sobre el anillo de piridina en la quinolina.<sup>61</sup>

**Esquema 34.** Productos de degradación de la 6-cloroquinolinas, por fotocatalisis con TiO<sub>2</sub>



Al igual que el sistema quinolínico sufre modificaciones en uno o los dos anillos que lo conforman, las tetrahydroquinolinas también pueden ser modificadas estructuralmente al ser sometidas a diferentes condiciones. *Li* estudio la termólisis de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina (**113**), en 6-metilen-2,4-ciclohexadien-1-imina (**114**) y etileno (**115**),<sup>62</sup> y encontró que la ruptura del sistema tetrahydroquinolínico procede a través de dos rutas competitivas, las cuales se desarrollan a través de reacciones por radicales (**Esquema 35**). Es importante resaltar que la ruta III no se presenta, debido a que se debe atravesar una barrera de energía muy alta para acceder a los productos, por lo que las rutas I o II se ven favorecidas.

**Esquema 35.** Rutas y estados intermedios propuestos para la termólisis de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina.

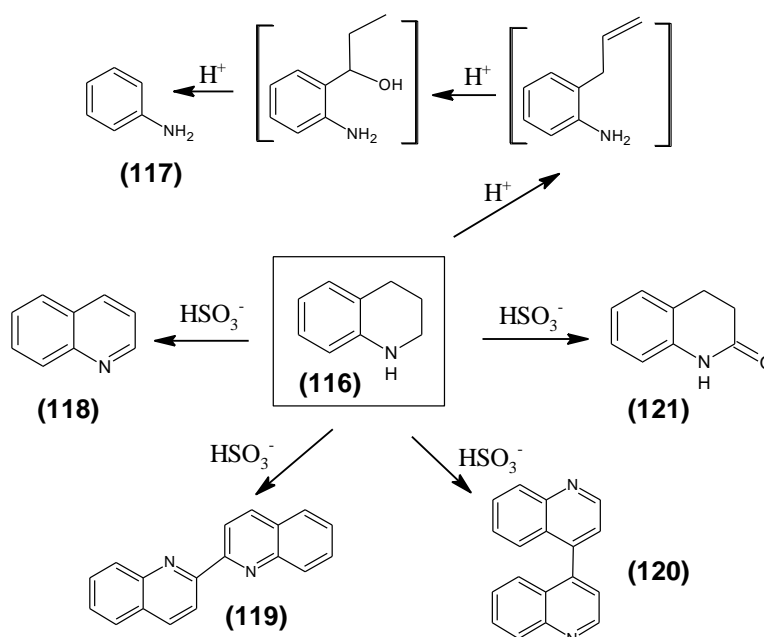


*Katritzky* y colaboradores realizaron un estudio completo del comportamiento y conversión de la 1,2,3,4-tetrahydroquinolina, bajo condiciones de termólisis y acuatermólisis en presencia o ausencia de bisulfito, además de reacciones catalizadas por ácido (ácido fosfórico 10%)<sup>63</sup> Los autores encontraron que el principal producto tanto en la termólisis como en la acuatermólisis, corresponde a la quinolina (**118**), seguida de las biquinolinas (**119**) y (**120**).

La formación de la anilina (**117**) bajo condiciones ácidas, puede explicarse a partir de la 2-alilanilina generada de la sal ácida inicial, a través de una degradación de Hofmann. La quinolina (**118**) es obtenida por una reacción de oxidación. A su vez, la producción de la 3,4-dihidro-2-quinolona (**121**) procede

a través de la oxidación de la posición 2 por la mezcla de sulfito. Por último, las biquinolinas son producidas debido al acoplamiento oxidativo entre los radicales quinolil intermedios, que pueden enlazarse en las posiciones 2,2-, 2,4- o 4,4-. El esquema mostrado a continuación (**Esquema 36**), sintetiza los resultados de este estudio.

**Esquema 36.** Productos derivados de la 1,2,3,4-tetrahidroquinolina.



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

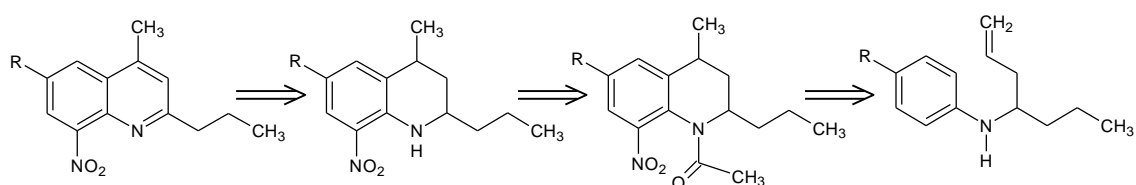
Continuando con los esfuerzos sintéticos del LQOBio hacia los núcleos tetrahydro(lepididínicos) y considerando los estudios reportados en la literatura acerca de derivados de estos con potencial biológica, en particular de las 2-alkil-lepidinas, surge el interés de dirigir la investigación hacia la preparación de 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas y la obtención de las lepidinas correspondientes.

Varias investigaciones han señalado la importancia biológica y farmacéutica de los derivados 2-sustituidos de las lepidinas (4-metilquinolinas), los cuales han

mostrado un amplio rango de actividades que van desde antiparasitarios, antibióticos y anticancerígenos,<sup>1,2</sup> lo que sugiere que la sustitución en C-2 resulta benéfica en la potencialización de la bioactividad de este tipo de compuestos. Por consiguiente, se han enfocado esfuerzos hacia la funcionalización de lepidinas<sup>19,26</sup> tanto en C-2 como en otras posiciones, en búsqueda de una ruta más fácil y rápida que permita acceder a estos sistemas, ya que en algunos casos se obtienen rendimientos bajos y no se alcanza una diversificación del anillo según la ruta de síntesis empleada.

Por lo anterior, en el LQOBio se ha establecido un plan de síntesis de lepidinas 6-sustituidas, a partir de los 4-*N*-arilamino-1-heptenos, cuya simplicidad se evidencia en la secuencia de reacciones sencillas para la obtención de las 8-nitro lepidinas. A continuación se presenta el análisis retro-sintético que se planteó para la síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propil lepidinas 6-sustituidas (R=H, Me, Cl, Br).

**Esquema 37.** Análisis retro-sintético general para la síntesis de *N*-acetil-8-nitro-2-propil lepidinas 6-sustituidas.

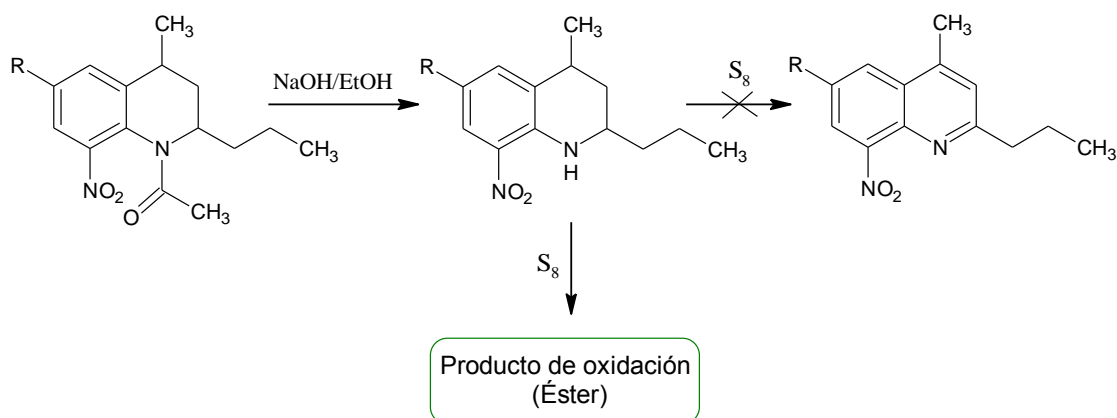


### 3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

Basado en los reportes de *Kouznetsov* y colaboradores así como en trabajos previos en el LQOBio, acerca de la oxidación de tetrahidroquinolinas a las quinolinas correspondientes, se esperaba la aromatización de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas mediante la oxidación con azufre ( $S_8$ ) para la obtención de las 8-nitrolepidinas.

La hipótesis planteada inicialmente no pudo ser comprobada, debido a que no fue posible observar la formación de las lepidinas, sin embargo, se encontró que la reacción de oxidación conducía a otro tipo de compuestos, que según los análisis por espectroscopia infrarroja, corresponden con el perfil de un derivado de éster. En las secciones posteriores se describe la caracterización de estos productos inesperados, y la discusión de los resultados obtenidos.

**Esquema 38.** Esquema general de la oxidación con azufre de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas.



## 4. OBJETIVOS

### 4.1. OBJETIVO GENERAL

Preparar una serie pequeña de 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas 6-sustituidas (R= H, Me, Cl, Br) y estudiar el comportamiento de su oxidación con azufre.

### 4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

**4.2.1.** Sintetizar las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas 6-sustituidas (R= H, Me, Cl, Br), a partir de *N*-acetiltetrahidrolepidinas disponibles en el LQOBio, a través de una reacción de alcoholisis básica y caracterizarlas por IR y RMN ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ).

**4.2.2.** Llevar a cabo la oxidación con azufre de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas 6-sustituidas (R= H, Me, Br) y caracterizar sus productos por IR.

**4.2.3.** Comprobar la reproducibilidad de la síntesis de las *N*-acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas a partir de 4-*N*-arilamino-1-heptenos, a través de una metodología en “one-pot”.

## 5. SECCIÓN EXPERIMENTAL

Todos los precursores, las *N*-acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas, se obtuvieron en cantidades moderadas del proyecto de grado de *Sebastián Florez*,<sup>64</sup> a excepción de la *N*-acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina donde R=H, la cual se preparó según el procedimiento reportado en el trabajo de grado mencionado. Los solventes utilizados fueron destilados y secados previo a su uso.

El avance de las reacciones se monitoreó utilizando espectroscopia infrarroja (IR-FT) y cromatografía de capa fina (TLC) sobre cromatofolios de gel de sílice 60 F254 (Merck), usando luz ultravioleta para la observación de manchas y vapor de yodo para su revelado.

La purificación de los productos se realizó por cromatografía en columna sobre sílica gel (60-230 Mesh), utilizando como eluente mezclas de éter de petróleo-acetato de etilo, y por recristalización con mezcla agua-etanol.

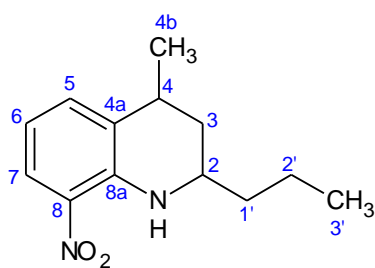
La elucidación estructural de los productos obtenidos se llevó a cabo por espectroscopia infrarroja (IR-FT) y espectroscopia de resonancia magnética nuclear (RMN). Los espectros de infrarrojo se obtuvieron de un equipo FTIR Bruker Tensor 27 utilizando celda de ATR. Los espectros de RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C así como los espectros bidimensionales de correlación homonuclear (<sup>1</sup>H,<sup>1</sup>H-COSY) y heteronuclear (HSQC y HMBC), fueron registrados en un espectrómetro Bruker Avance de 400 MHz, utilizando como disolvente se utilizó cloroformo deuterado al 99.8% de marca Merck.

Los puntos de fusión (no corregidos) de los productos cristalinos fueron determinados en un fusiómetro Fisher-Johns.

## 5.1. PREPARACIÓN DE 8-NITRO-2-PROPILO-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS 6-SUSTITUIDAS A PARTIR DE *N*-ACETIL-8-NITRO-2-PROPILO-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS 2a-d

En un balón de fondo redondo provisto de un refrigerante, se adicionó 0.4 mmoles de la *N*-acetil tetrahidrolepidina y 2 mmoles de NaOH 2N en 2.5 mL de etanol. La mezcla se calentó a reflujo entre 12 y 24 horas con agitación constante. Una vez se verificó el consumo total del precursor, la masa de reacción (previamente evaporado el etanol) se disolvió en cloroformo (CHCl<sub>3</sub>) y se extrajo la mezcla con cloroformo (3 porciones de 30 mL). La fase orgánica se lavó una vez con agua y una con salmuera, se secó sobre sulfato anhidro, y se pasó por una pre-columna sobre SiO<sub>2</sub>. Luego se evaporó el solvente y el residuo remanente se purificó por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de éter de petróleo:acetato de etilo con una relación adecuada para cada compuesto. El producto se recrystalizó con mezcla agua:etanol para obtener el compuesto puro como un sólido de color naranja.

### 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina 3a



A partir de 1.18 g (4.2703 mmoles) de *N*-acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina y 11 mL (21 mmoles) de NaOH 2N en 30 mL de etanol, se obtuvieron 80 mg (0.341 mmoles, 10 % Rto) del producto **1**, C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (234.29 g/mol), como un sólido (agujas) de color naranja; Rf: 0.38 (25:1

Heptano/AcOEt); Pf: 57°C; IR (cm<sup>-1</sup>): 3350 (N-H), 1304 (Tensión simétrica NO<sub>2</sub>), 1504 (Tensión asimétrica NO<sub>2</sub>), 726 (aril disustituido).

### Estereoisómero $\alpha$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.64 (t,  $J=7.05$ , 3'-H), 0.90 (d,  $J=11.37$ , 3-H diastereotópico), 1.07 (d,  $J=6.71$ , 4b-H), 1.14 (m, 2'-H), 1.23 (m, 1'-H), 1.65 (m, 3-H diastereotópico), 2.53 (m, 4-H), 3.23 (m, 2-H), 6.15 (m, 5-H), 6.90 (d,  $J=7.31$ , 6-H), 7.61 (m, 7-H), 8.12 (s, N-H).

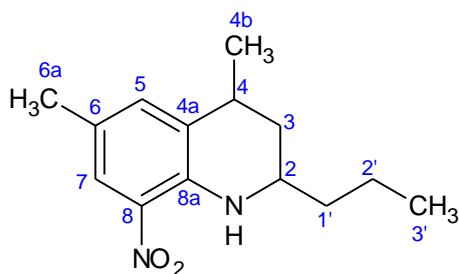
$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.16 (C-3'), 18.90 (C-2'), 19.64 (C-4b), 31.24 (C-4), 36.36 (C-3), 38.93 (C-1'), 51.77 (C-2), 114.44 (C-7), 124.65 (C-6), 130.31 (C-8), 130.46 (C-8a), 132.01 (C-5), 143.58 (C-4a).

### Estereoisómero $\beta$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.64 (t,  $J=7.17$ , 3'-H), 0.90 (m, 4b-H), 1.14 (m, 2'-H), 1.23 (m, 1'-H), 1.28 (m, 3-H diastereotópico), 1.41 (m, 3-H diastereotópico), 2.64 (m, 4-H), 3.23 (m, 2-H), 6.15 (m, 5-H), 6.82 (d,  $J=76.99$ , 6-H), 7.61 (m, 7-H), 8.07 (s, N-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.16 (C-3'), 19.05 (C-2'), 23.29 (C-4b), 30.70 (C-4), 33.13 (C-3), 38.83 (C-1'), 46.84 (C-2), 114.37 (C-7), 124.80 (C-6), 130.31 (C-8), 130.46 (C-8a), 134.60 (C-5), 143.58 (C-4a).

### 6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3b**



A partir de 630 mg (2.185 mmoles) de *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina y 5.5 mL (11 mmoles) de NaOH 2N en 15 mL de etanol, se obtuvieron 50 mg (0.201 mmoles, 10% Rto) del producto **2**,  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$  (248.32 g/mol), como un sólido

(agujas) de color naranja; Rf: 0.40 (25:1 Heptano/AcOEt); Pf: 69°C; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3348 (N-H), 1308 (Tensión simétrica  $\text{NO}_2$ ), 1508 (Tensión asimétrica  $\text{NO}_2$ ), 761 y 863 (aril tetrasustituido).

### Estereoisómero $\alpha$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J=7.07$ , 3'-H), 1.23 (d,  $J=11.42$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 1.29 (d,  $J=6.72$ , 4b-H), 1.42 (m, 2'-H), 1.53 (m, 1'-H), 1.93 (m, 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 2.80 (m, 4-H), 3.49 (m, 2-H), 7.03 (m, 5-H), 7.70 (m, 7-H), 8.36 (s, N-H).

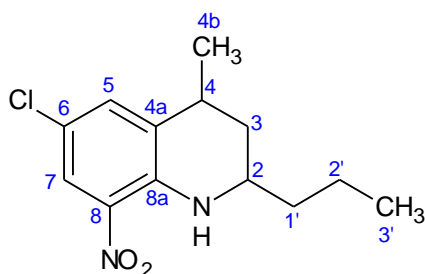
$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.18 (C-3'), 18.88 (C-2'), 19.88 (C-4b), 20.44 (C-6a), 31.15 (C-4), 36.46 (C-3), 38.92 (C-1'), 51.67 (C-2), 123.43 (C-7), 123.65 (C-6), 130.24 (C-8), 130.41 (C-8a), 133.94 (C-5), 141.92 (C-4a).

### Estereoisómero $\beta$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J=7.01$ , 3'-H), 1.18 (m, 4b-H), 1.42 (m, 2'-H), 1.53 (m, 1'-H), 1.61 (m, 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 1.69 (dt,  $J=13.02$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 2.90 (m, 4-H), 3.49 (m, 2-H), 6.96 (m, 5-H), 7.71 (m, 7-H), 8.30 (s, N-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.20 (C-3'), 19.04 (C-2'), 20.21 (C-6a), 23.29 (C-4b), 30.68 (C-4), 33.25 (C-3), 38.83 (C-1'), 46.77 (C-2), 123.73 (C-7), 130.24 (C-8), 130.41 (C-8a), 134.47 (C-5), 141.06 (C-4a).

### 6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3c**



A partir de 90 mg (0.289 mmoles) de *N*-acetil-6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina y 0.7 mL (1.4 mmoles) de NaOH 2N en 2 mL de etanol, se obtuvieron 20 mg (0.074 mmoles, 25% Rto) del producto **3**,  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_2$  (268.74 g/mol), como un sólido de color naranja; Rf:

0.40 (25:1 Heptano/AcOEt); Pf: 88°C; IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3342 (N-H), 1341 (Tensión simétrica  $\text{NO}_2$ ), 1518 (Tensión asimétrica  $\text{NO}_2$ ), 762 y 865 (aril tetrasustituido).

### Estereoisómero $\alpha$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.94 (t,  $J=7.08$ , 3'-H), 1.25 (d,  $J=11.48$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 1.31 (d,  $J=6.70$ , 4b-H), 1.42 (m, 2'-H), 1.52 (m, 1'-H), 1.96 (dt,  $J=12.91$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 2.81 (m, 4-H), 3.52 (m, 2-H), 7.13 (m, 5-H), 7.92 (m, 7-H), 8.41 (s, N-H).

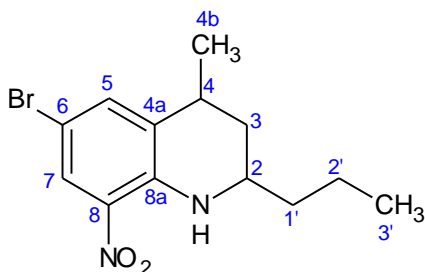
$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.13 (C-3'), 18.88 (C-2'), 19.66 (C-4b), 31.41 (C-4), 35.97 (C-3), 38.80 (C-1'), 51.86 (C-2), 119.34 (C-6), 123.45 (C-7), 130.37 (C-8), 132.43 (C-5), 132.56 (C-8a), 142.56 (C-4a).

### Estereoisómero $\beta$

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.94 (t,  $J=7.01$ , 3'-H), 1.19 (m, 4b-H), 1.42 (m, 2'-H), 1.52 (m, 1'-H), 1.56 (m, 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 1.71 (dt,  $J=13.18$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 2.92 (m, 4-H), 3.52 (m, 2-H), 7.08 (d,  $J=2.44$ , 5-H), 7.92 (m, 7-H), 8.36 (s, N-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.13 (C-3'), 19.04 (C-2'), 23.02 (C-4b), 30.73 (C-4), 32.88 (C-3), 38.74 (C-1'), 46.98 (C-2), 119.34 (C-6), 123.65 (C-7), 130.37 (C-8), 132.56 (C-8a), 134.61 (C-5), 142.56 (C-4a).

### 6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3d**



A partir de 240 mg (0.676 mmoles) de *N*-acetil-6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina y 1.7 mL (3.4 mmoles) de NaOH 2N en 4.5 mL de etanol, se obtuvieron 40 mg (0.127 mmoles, 20% Rto) del producto **4**,  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2$  (313.19 g/mol), como un sólido de color naranja; Rf: 0.41

(25:1 Heptano/AcOEt); Pf: 84°C IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3345 (N-H), 1341 (Tensión simétrica  $\text{NO}_2$ ), 1515 (Tensión asimétrica  $\text{NO}_2$ ), 762 y 868 (aril tetrasustituido).

### **Estereoisómero $\alpha$**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J=7.05$ , 3'-H), 1.24 (d,  $J=11.48$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 1.30 (d,  $J=6.60$ , 4b-H), 1.42 (m, 2'-H), 1.52 (m, 1'-H), 1.95 (dt,  $J=12.71$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 2.81 (m, 4-H), 3.51 (m, 2-H), 7.23 (m, 5-H), 8.06 (m, 7-H), 8.41 (s, N-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.13 (C-3'), 18.87 (C-2'), 19.67 (C-4b), 31.36 (C-4), 35.94 (C-3), 38.78 (C-1'), 51.87 (C-2), 105.87 (C-6), 126.53 (C-7), 130.89 (C-8), 132.79 (C-8a), 134.89 (C-5), 142.55 (C-4a).

### **Estereoisómero $\beta$**

$^1\text{H}$  RMN (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.93 (t,  $J=6.98$ , 3'-H), 1.20 (m, 4b-H), 1.42 (m, 2'-H), 1.52 (m, 1'-H), 1.56 (m, 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 1.72 (dt,  $J=13.02$ , 3- $\text{H}_{\text{diastereotópico}}$ ), 2.92 (m, 4-H), 3.51 (m, 2-H), 7.19 (d,  $J=2.44$ , 5-H), 78.06 (m, 7-H), 8.36 (s, N-H).

$^{13}\text{C}$  RMN (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 14.15 (C-3'), 19.03 (C-2'), 23.04 (C-4b), 30.69 (C-4), 32.84 (C-3), 38.72 (C-1'), 46.98 (C-2), 105.87 (C-6), 126.53 (C-7), 130.89 (C-8), 132.57 (C-8a), 137.09 (C-5), 141.71 (C-4a).

## **5.2. OXIDACIÓN DE LAS 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO LEPIDINAS 6-SUSTITUIDAS**

En un balón de schlenk de 50 mL se adicionó 10 mmoles de la tetrahidrolepidina y 20 mmoles de azufre elemental, y a éste se le adaptó un condensador unido a una trampa de gases compuesta por un recipiente vacío y dos recipientes con solución de NaOH al 30%. La mezcla de reacción se calentó en un baño de arena a 240°C durante un periodo de 10-20 min. Después de completada la reacción (seguida por la evolución de  $\text{H}_2\text{S}$ ), la masa de reacción se llevó a temperatura ambiente y se realizó el tratamiento como se describe a continuación:<sup>65</sup>

El crudo obtenido se disolvió en cloroformo, luego, ésta disolución se pasó por una pre-columna sobre SiO<sub>2</sub> y se recibió en un vaso de precipitados con agua (aprox. 200 mL), al cual se le ajustó el pH a 7 con solución de NaHCO<sub>3</sub>. Se retiró la fase orgánica, se lavó con solución de NaHCO<sub>3</sub> y se secó sobre sulfato anhidro. Posteriormente se evaporó el solvente y se purificó el residuo remanente por cromatografía en columna, empleando como mezcla eluyente éter de petróleo:acetato de etilo con una relación adecuada para cada compuesto.

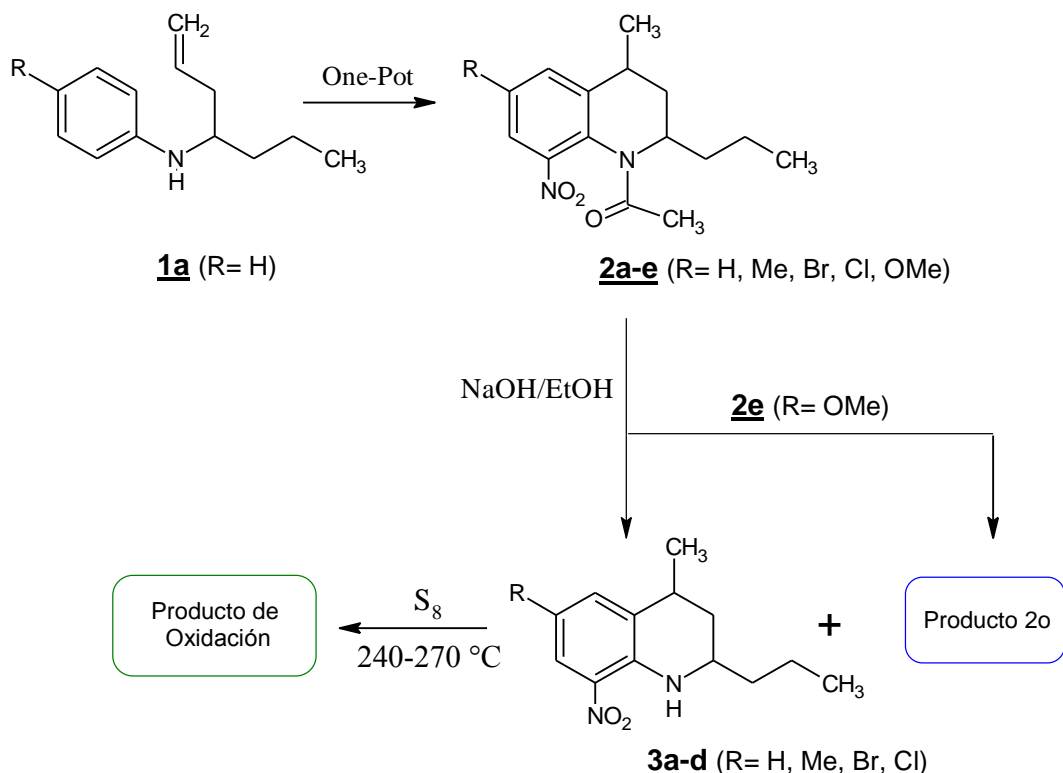
Los datos experimentales obtenidos para esta etapa se presentan en la discusión de resultados.

## 6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El trabajo experimental realizado en el Laboratorio de Química Orgánica y Biomolecular (LQOBio) fue realizado en tres etapas:

La primera consistió en la síntesis de uno de los sustratos, la *N*-acetil-8-nitro-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **2a** a partir del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **1a** (previamente sintetizado como resultado de otra investigación<sup>64</sup>) La segunda etapa correspondió a la reacción de alcoholisis básica de **2a-e**, de la cual se obtuvieron las 8-nitro-2-propi-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas **3a-d**, y la tercera etapa consistió en el estudio de la reacción de oxidación con azufre de **2a-d**, con el propósito de analizar el comportamiento químico de estos sustratos y la naturaleza de los productos obtenidos (**Esquema 39**).

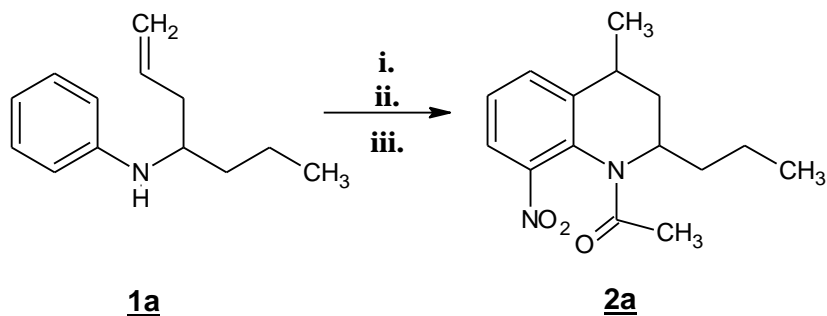
**Esquema 39.** Resumen de los resultados obtenidos durante la investigación.



### 6.1. SÍNTESIS DE LA *N*-ACETIL-8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDRO LEPIDINA **2a**

La *N*-acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **2a**, se preparó a través de una metodología de síntesis extendida en “one-pot” que involucra secuencialmente: **i)** la ciclación tipo Friedel-Crafts del 4-*N*-arilamino-1-hepteno **1a**, **ii)** la acetilación de la tetrahidrolepidina obtenida y **iii)** la nitración regioselectiva de *N*-acetiltetrahidrolepidina generada “*in situ*” (**Esquema 40**). Es importante resaltar que tanto el compuesto **1a**, como las demás *N*-acetiltetrahidrolepidinas **2b-e**, estaban disponibles en el LQOBio debido a que fueron preparados previamente como resultado de otra investigación.<sup>64</sup>

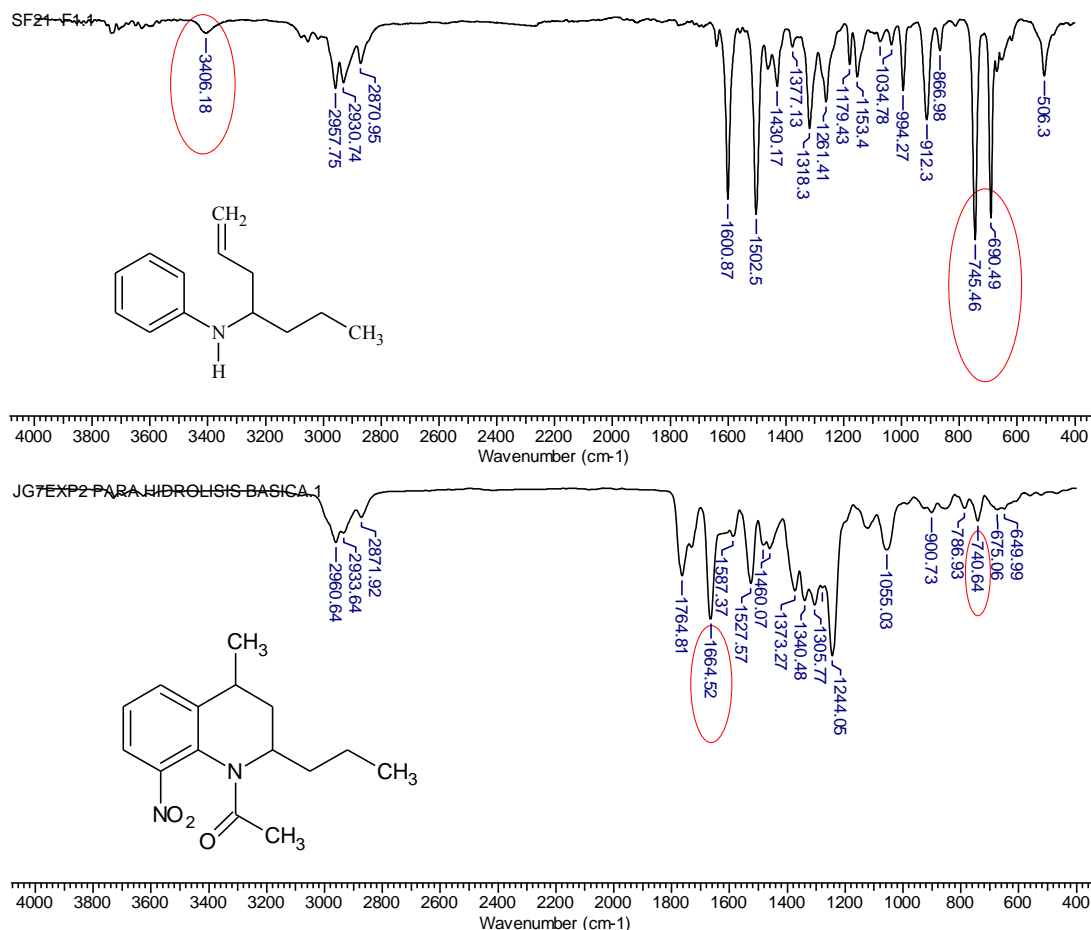
**Esquema 40.** Síntesis de la *N*-acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **2a** a través de una metodología en “one-pot”.



Una vez terminada la reacción, se procedió a realizar el tratamiento según el procedimiento pre-establecido y la posterior purificación mediante cromatografía de columna. El compuesto **2a** se obtuvo como un aceite color marrón con un rendimiento del 66%. Es importante resaltar que el seguimiento en cada una de las etapas se llevó a cabo por TLC y por espectroscopia IR.

El análisis del producto **2a** mediante espectroscopia IR mostró (**Figura 1**) la desaparición de la banda de tensión N-H característica de la amina precursora **1a** alrededor de  $3400\text{ cm}^{-1}$  y así mismo, la aparición de la banda correspondiente a la tensión del grupo carbonilo (C=O) alrededor de  $1664\text{ cm}^{-1}$ . De forma similar se observa la desaparición de las bandas en  $690$  y  $745\text{ cm}^{-1}$ , correspondientes a la monosustitución en el anillo, y la aparición de una nueva banda en  $740\text{ cm}^{-1}$  característica de una disustitución en el anillo aromático.

**Figura 1.** Resultados de IR comparativos entre el 4-*N*-arilamino-1-hepteno **1a** (superior) y la *N*-acetiltetrahidrolepidina obtenida **2a** (inferior).

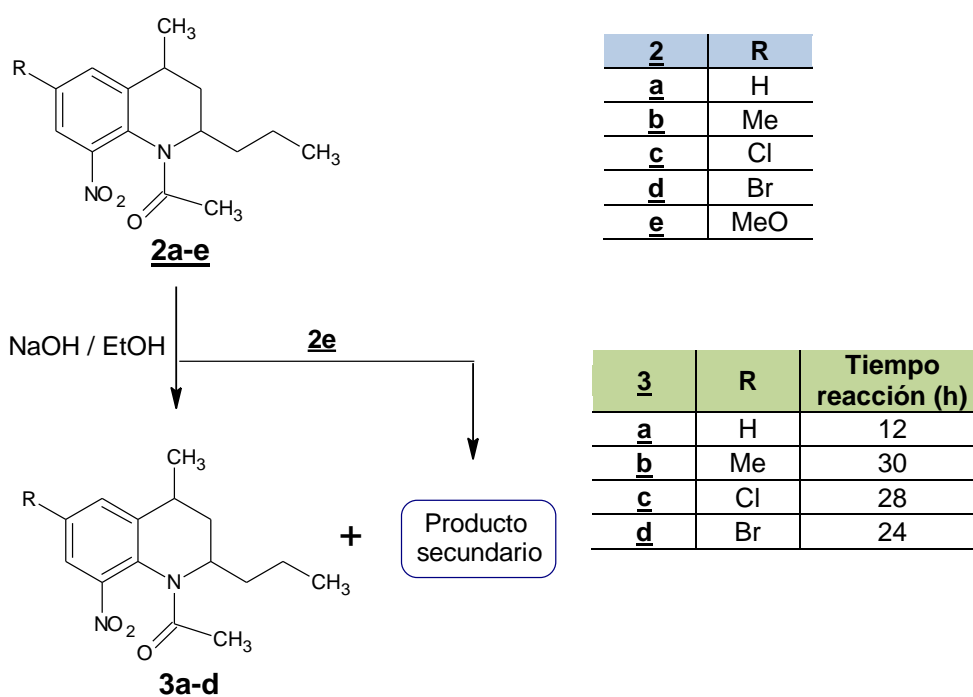


## 6.2. SÍNTESIS DE 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS 6-SUSTITUIDAS **3a-d** A PARTIR DE *N*-ACETIL-8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS

Los experimentos iniciales para la desprotección de las *N*-acetiltetrahidrolepidinas a través de una reacción de hidrólisis (HCl) o alcoholisis ácida (SOCl<sub>2</sub>/EtOH), no dieron fruto. En estos no se observaba la formación del producto desacetilado, inclusive, extendiendo el tiempo de reacción a 9 días. Como resultado de estas condiciones el producto no se formó y se observó daño del crudo de reacción por el ácido circundante.

Con base en lo anterior, se procedió a realizar la alcoholisis básica (NaOH 2N /EtOH) de los compuestos **2a-e**, encontrándose que el tiempo óptimo de reacción es entre 12 y 30 horas, en donde se da la conversión completa de los sustratos en los productos **3a-d**, pero además se observa la formación de un producto secundario (**Esquema 41**).

**Esquema 41.** Productos obtenidos de la alcoholisis básica de *N*-acetil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas **2a-d**.



Posterior al tratamiento del crudo de reacción, el producto se separó mediante cromatografía de columna, obteniéndose en todos los casos un sólido naranja. Los análisis previos por espectroscopia de RMN mostraron la presencia de impurezas, por lo que fue necesaria la purificación por recristalización con mezcla H<sub>2</sub>O/EtOH. Una vez recristalizados, se obtuvieron sólidos naranja con puntos de fusión definidos, con rendimientos entre el 10 y el 25%.

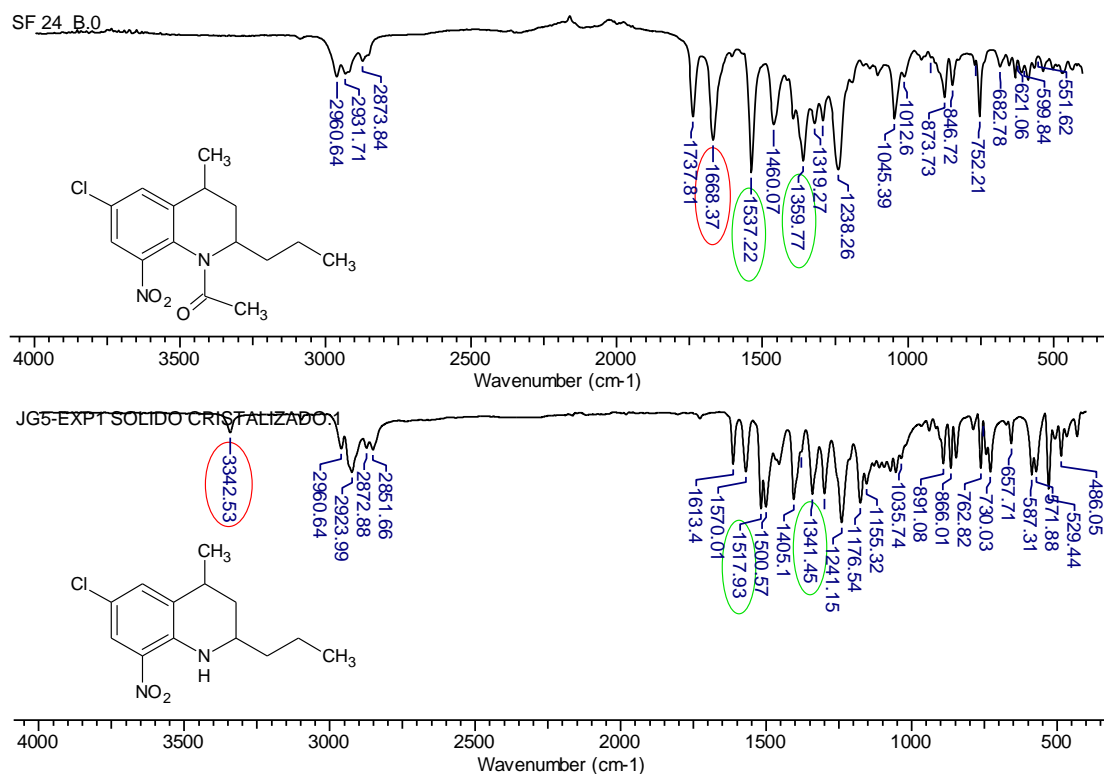
**Tabla 1.** Resumen de propiedades fisicoquímicas de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas **3a-d**.

Compuesto	Apariencia	%Rto	Rf Hept:AcOEt 25:1	Pf (°C)
<b>3a</b>	Agujas naranja	10	0.38	57
<b>3b</b>	Agujas naranja	10	0.40	69
<b>3c</b>	Sólido naranja	25	0.40	88
<b>3d</b>	Sólido naranja	20	0.41	84

La caracterización de los compuestos **3a-d** por espectroscopia IR mostró la aparición de la banda de tensión N-H alrededor de  $3300\text{ cm}^{-1}$  como resultado de la pérdida del grupo acetilo, así como la desaparición de la banda de tensión del carbonilo (C=O) alrededor de  $1660\text{ cm}^{-1}$ , característica de los sustratos **2a-d** (**Figura 2**). Las bandas correspondientes a la tensión asimétrica y simétrica del grupo  $\text{NO}_2$  se desplazan a frecuencias menores,  $1518$  y  $1341\text{ cm}^{-1}$  respectivamente, como consecuencia del ambiente químico entre la amina libre y este grupo funcional.

Se observa también que las señales correspondientes a las vibraciones características de cada grupo funcional en el conjunto de productos **3a-d**, tienen valores similares, como evidencia de su similitud estructural (**Tabla 2**).

**Figura 2.** Resultados de IR comparativos entre la amida de partida **2c** (superior) y la tetrahidrolepidina obtenida **3c** (inferior).



**Tabla 2.** Principales señales de IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) de las 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas **3a-d** sintetizadas.

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{NO}_2)$ asim	$\nu(\text{NO}_2)$ sim	Arom. tetrasust.
<b>3a</b>	3350	1504	1304	*
<b>3b</b>	3348	1508	1308	863-761
<b>3c</b>	3342	1518	1341	865-762
<b>3d</b>	3345	1515	1341	868-762

\*Aromático disustituido:  $726 \text{ cm}^{-1}$

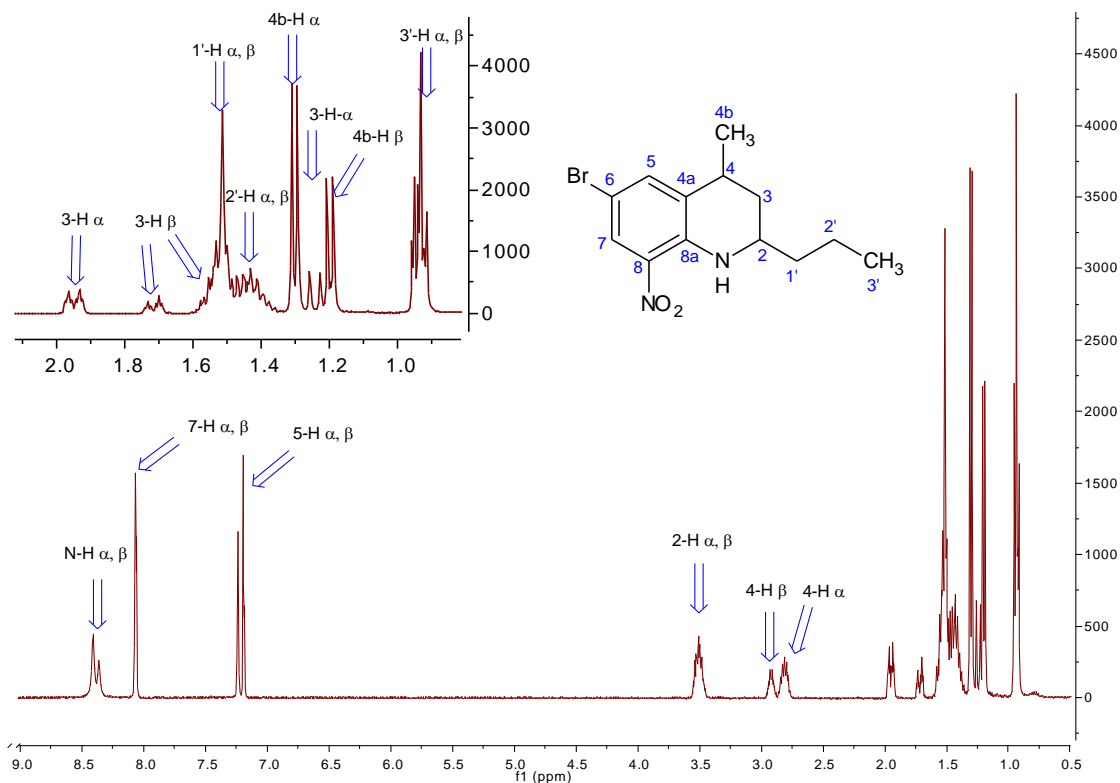
Las tetrahidrolepidinas **3a-d** presentan dos centros quirales (C-2 y C-4), pero se obtienen como una mezcla de dos diastereoisómeros. Estos fueron corroborados mediante experimentos de resonancia magnética nuclear de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ -APT, así como experimentos bidimensionales COSY, HSQC y HMBC, en los que se observó duplicidad de las señales.

Las señales que se registran para cada diastereoisómero son similares tanto en multiplicidad como en términos de desplazamiento químico, en consecuencia, se observa el solapamiento de las señales a campo alto en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN, dificultando así la cuantificación de los protones que integran para cada señal, en esta región del espectro.

La elucidación estructural y la posterior asignación de señales para cada uno de los diastereoisómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , en cada uno de los compuestos obtenidos **3a-d**, se realizó analizando minuciosamente los espectros bidimensionales y estableciendo la relación con los espectros unidimensionales.

A manera de ejemplo se presenta el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la 6-bromo-2-propiltetrahidrolepidina **3d** (**Figura 3**). A campo alto se presenta la señal de los protones metílicos,  $3'\text{-H-}\alpha$  y  $3'\text{-H-}\beta$  (td, 0.95 ppm),  $4\text{b-H-}\beta$  (m, 1.21 ppm) y  $4\text{b-H-}\alpha$  (d, 1.31 ppm), junto con el grupo de señales de los protones metilénicos 3-H (diastereotópicos) [ $3\text{-H-}\beta$  (m, 1.57 ppm), (dt, 1.73 ppm) y  $3\text{-H-}\alpha$  (d, 1.25 ppm), (dt, 1.96 ppm)], así como  $1'\text{-H-}\alpha$  y  $1'\text{-H-}\beta$  (m, 1.52 ppm),  $2'\text{-H-}\alpha$  y  $2'\text{-H-}\beta$  (m, 1.43 ppm). A regiones de campo más bajo se encuentran los protones metínicos  $4\text{b-H-}\alpha$  (m, 2.82 ppm) y  $4\text{b-H-}\beta$  (m, 2.93 ppm), seguido por las señales  $2\text{-H-}\alpha$  y  $2\text{-H-}\beta$  (m, 3.52 ppm). Finalmente a campo bajo, se localizan las señales de los protones asociados al anillo aromático  $5\text{-H-}\beta$  (m, 7.20 ppm),  $5\text{-H-}\alpha$  (s, 7.24 ppm),  $7\text{-H-}\alpha$  y  $7\text{-H-}\beta$  (m, 8.07 ppm), junto con las señales del protón amino  $\text{N-H-}\beta$  (s, 8.37 ppm),  $\text{N-H-}\alpha$  (s, 8.42 ppm).

**Figura 3.** Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **3d**.

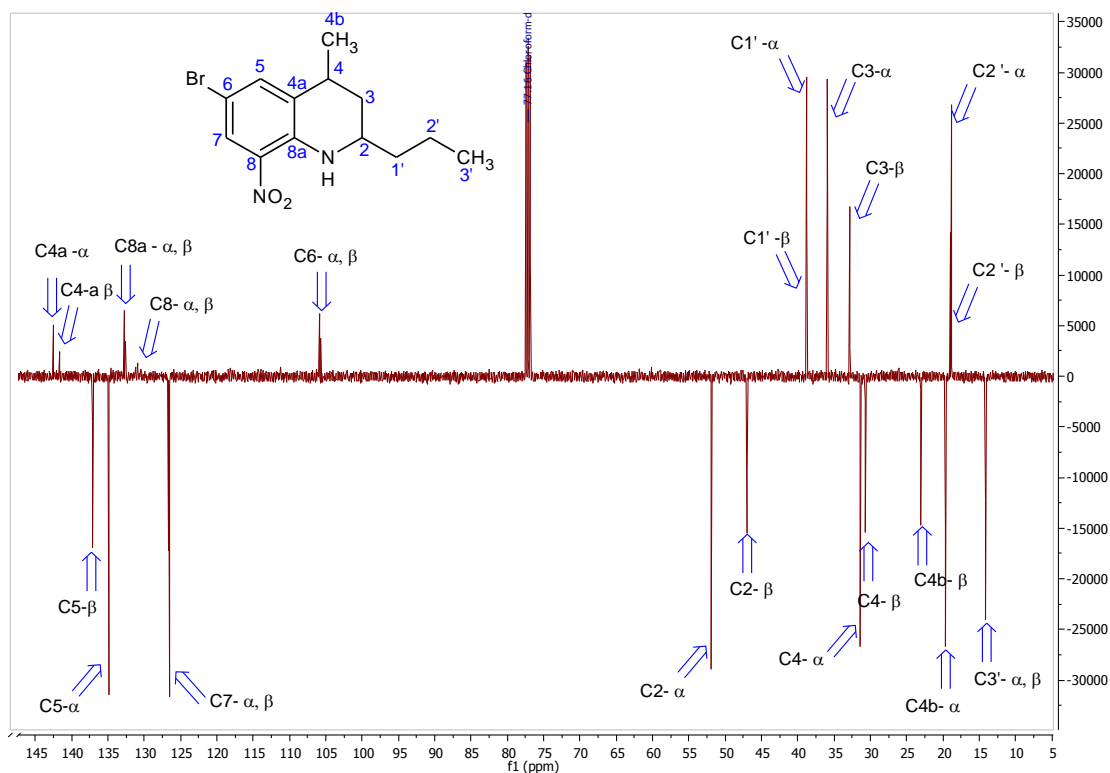


Parte importante en la elucidación estructural de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **3d** es el espectro de  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN, cuyo análisis es primordial para la correcta interpretación de los espectros bidimensionales heteronucleares. De manera similar a las señales de  $^1\text{H}$ -RMN, cada fragmento de la estructura de las tetrahidrolepidinas va a generar dos señales en  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN como consecuencia de los dos diastereoisómeros presentes, para los cuales se encuentra la posibilidad de dos ambientes magnéticos diferentes.

En la **Figura 4** se observa cómo a campos altos se ubican los carbonos metílicos (señales con fase negativa),  $\text{C}3'\text{-}\alpha$  (14.13 ppm) y  $\text{C}3'\text{-}\beta$  (14.15 ppm), junto con  $\text{C}4\text{b-}\alpha$  (19.67 ppm) y  $\text{C}4\text{b-}\beta$  (23.04 ppm); en la misma región se encuentran, con una fase positiva, los carbonos metilénicos  $\text{C}2'\text{-}\alpha$  (18.87 ppm)

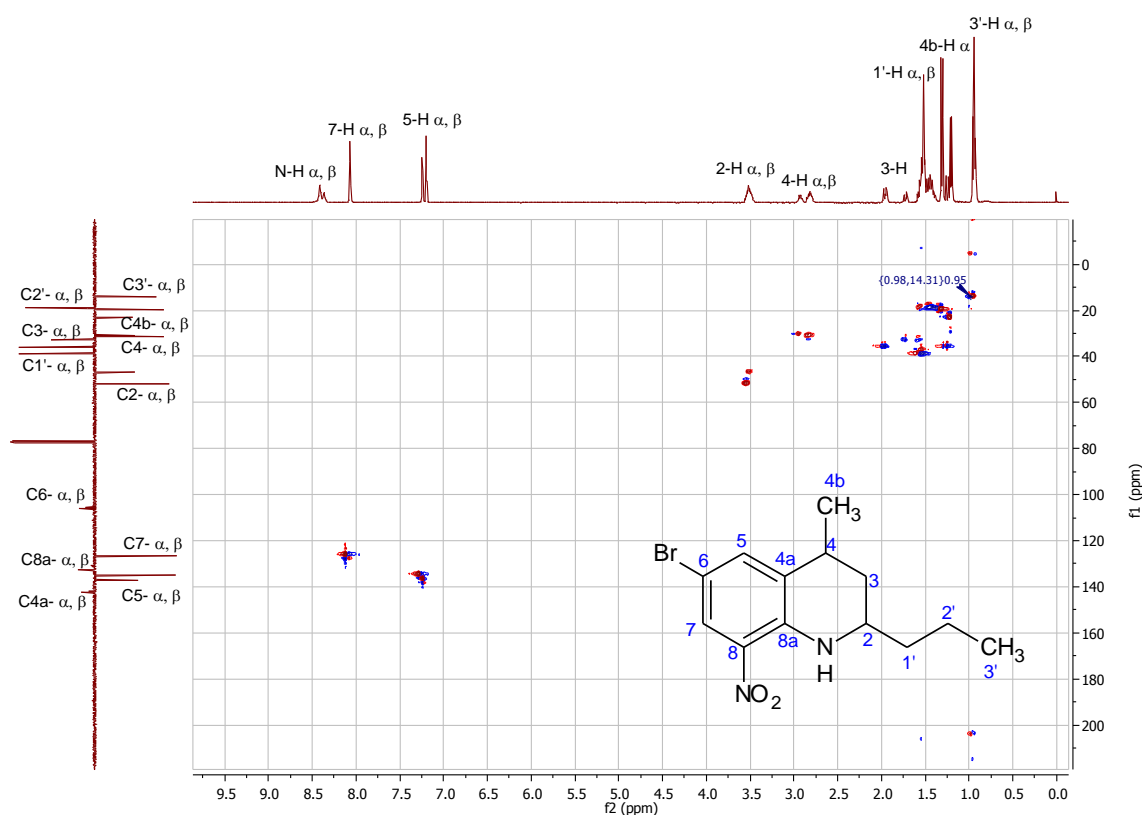
y C2'-β (19.03 ppm), C3-β (32.84 ppm) y C3-α (35.94 ppm), junto con C1'-β (38.72 ppm) y C1'-α (38.78 ppm). A un campo un poco más alto se encuentran, con fase negativa, los carbonos metínicos C4-β (30.69 ppm) y C4-α (31.36 ppm), C2-β (46.98 ppm) y C2-α (51.87 ppm). A valores de campo bajo se localizan los carbonos aromáticos, con fase negativa aparecen los carbonos metínicos C7-α (126.53 ppm) y C7-β (126.69 ppm), C5-α (134.89 ppm) y C5-β (137.09 ppm), y con fase positiva los carbonos cuaternarios C6-β (105.65 ppm) y C6-α (105.87 ppm), C8-α y C8-β (130.89 ppm), C8a-β (132.57 ppm) y C8a-α (132.79 ppm) y finalmente C4a-β (141.71 ppm) y C4a-α (142.55 ppm).

**Figura 4.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propil tetrahidrolepidina **3d**.



La asignación de las señales de protones y carbonos del compuesto **3d** fue corroborada por el análisis del espectro de HSQC (**Figura 5**). Al asociar las señales de protones con los carbonos, es posible diferenciar un diastereoisómero del otro, debido a que el área bajo la curva está relacionada con la cantidad en la que está presente cada estereoisómero.

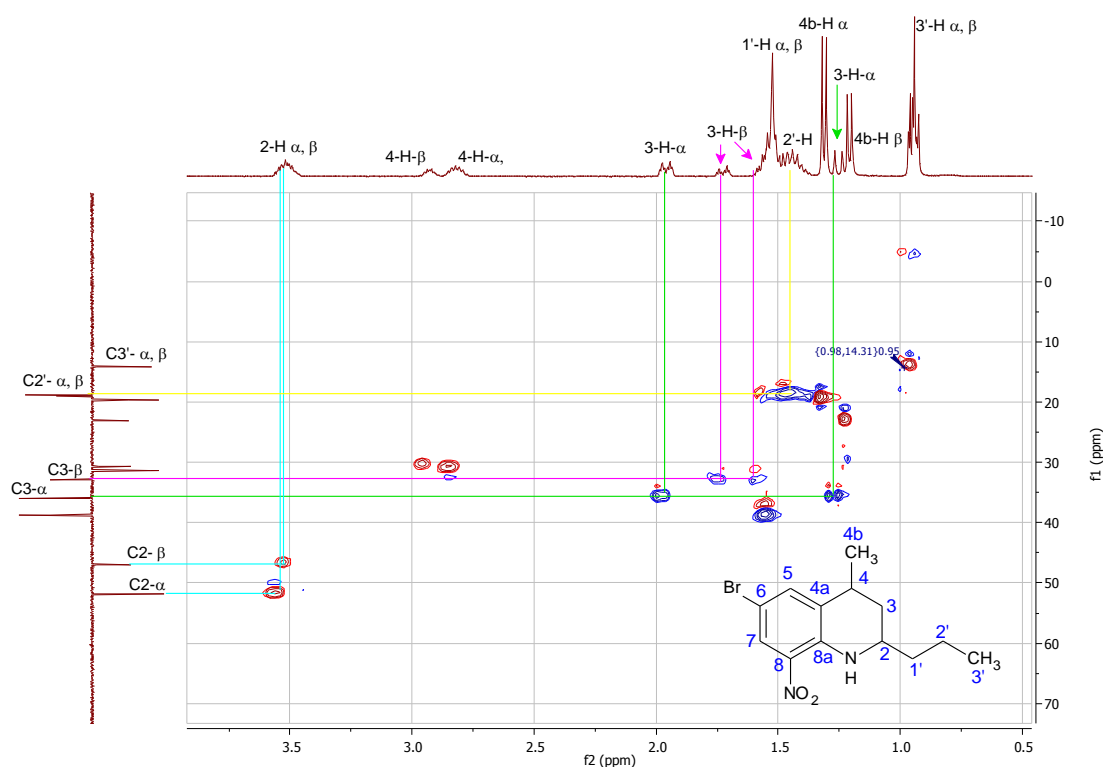
**Figura 5.** Espectro de correlación heteronuclear de resonancia magnética nuclear HSQC-RMN de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **3d**.



El análisis del espectro de HSQC se realizó agrupando las señales en dos, las presentes a campo alto y las generadas a campo bajo; debido al detalle y a la minuciosidad con la que debe ser tratada, se presentan ampliaciones de las zonas mencionadas. La elucidación de las señales a campo alto (**Figura 6**) requirió más atención, especialmente con los protones metilénicos 3-H diastereotópicos. Al no interconvertirse entre sí por ninguna operación de simetría, estos protones adoptan una orientación pseudo axial o ecuatorial que

los hace químicamente diferentes. En consecuencia, las señales se escinden en dos y en presencia de los diastereoisómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , se localizan 4 señales (2 para cada estereoisómero), las cuales son correlacionadas a los carbonos diastereotópicos C3- $\alpha$  y C3- $\beta$ .

**Figura 6.** Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **3d**.

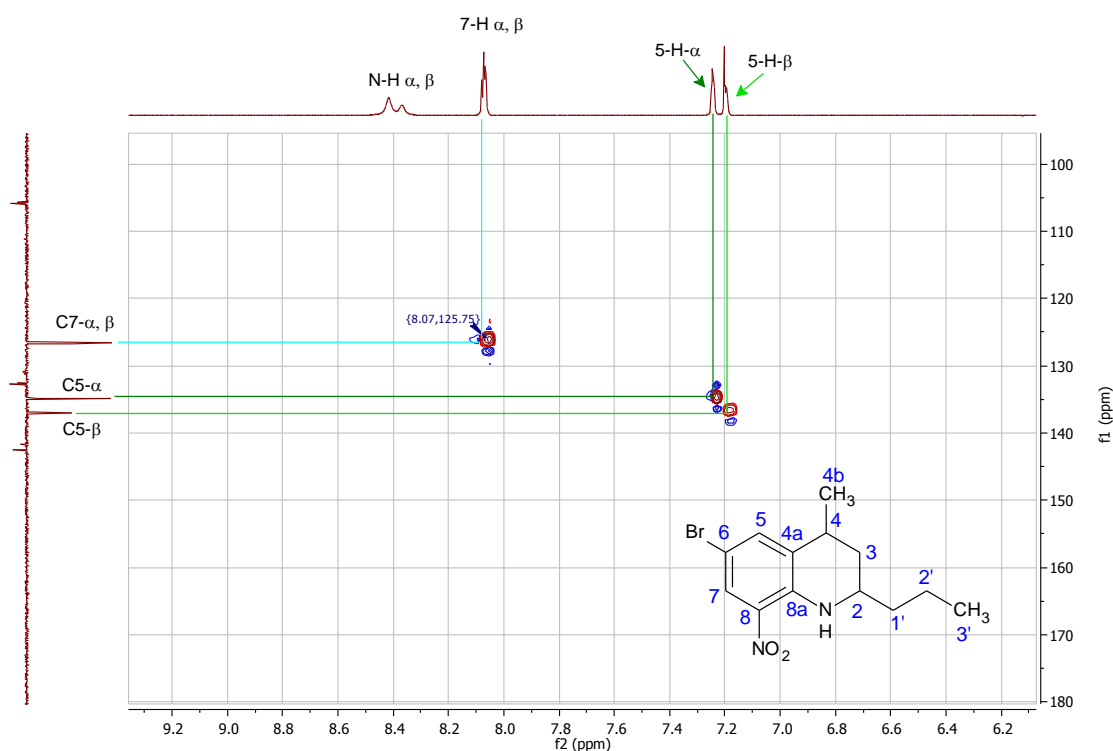


En el caso de los protones metilénicos 2'-H- $\alpha$  y 2'-H- $\beta$  (m, 1.43 ppm) se observa que se solapan en  $^1\text{H}$ -RMN. En el espectro HSQC se correlaciona este multiplete con dos carbonos metilénicos C2'- $\alpha$  (18.87 ppm) y C2'- $\beta$  (19.03 ppm). Lo mismo ocurre con los protones 2-H- $\alpha$  y 2-H- $\beta$  los cuales se presentan como un multiplete debido al solapamiento en 3.52 ppm. Sin embargo, como se observa en el espectro HSQC, este multiplete corresponde con las dos señales de los carbonos C2- $\alpha$  (51.87 ppm) y C2- $\beta$  (46.98 ppm). De este modo es posible realizar la asignación correcta de los protones metilénicos

3'-H y 4b-H, así como de los 1'-H y 4-H. Es importante resaltar que con base en las señales de  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN y el área de las señales de  $^1\text{H}$ -RMN, se realizó la asignación para cada uno de los diastereoisómeros utilizando la denominación  $\alpha$  (mayoritario) y  $\beta$  (minoritario).

La asignación de las señales a campo bajo de la 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidina **3d** (Figura 7), se limita a los dos protones metínicos del anillo aromático. Los protones 5-H- $\alpha$  y 5-H- $\beta$  correlacionan con los dos carbonos C5- $\alpha$  (134.89 ppm) y C5- $\beta$  (137.09 ppm) y 7-H- $\alpha$  y 7-H- $\beta$  se presentan como un singlete que acoplan con las señales de carbono C7- $\alpha$  (126.53 ppm) y C7- $\beta$  (126.69 ppm).

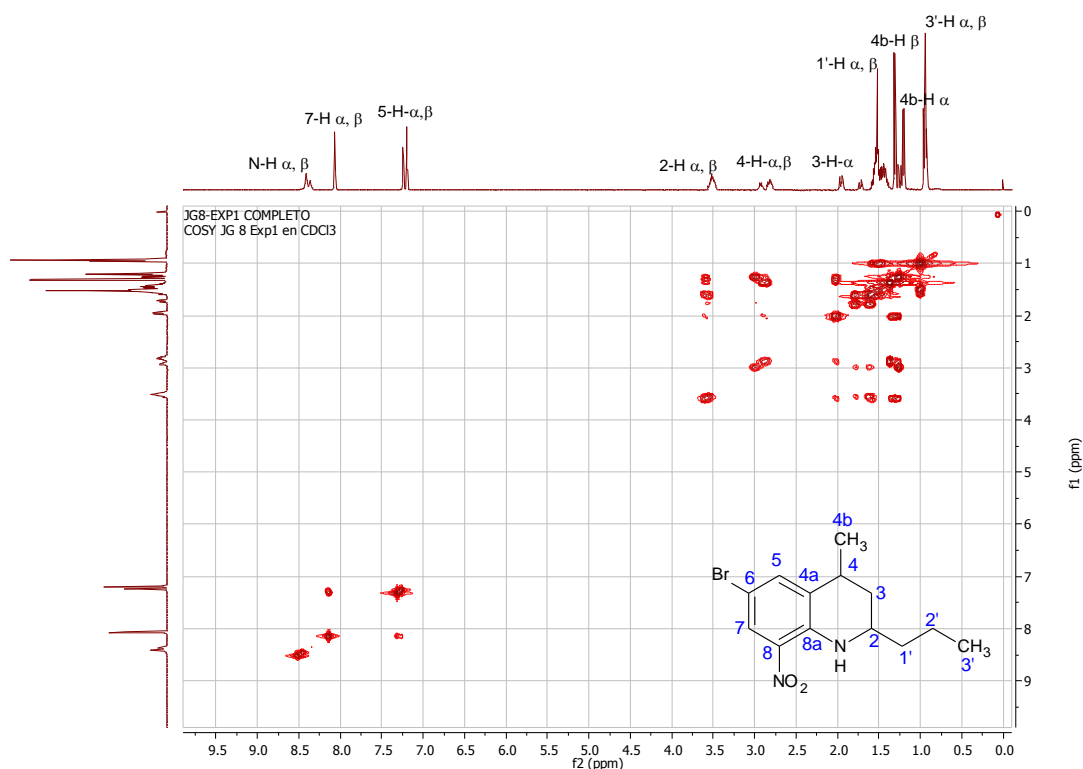
**Figura 7.** Ampliación en la región de campo bajo del espectro de correlación heteronuclear HSQC de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **3d**.



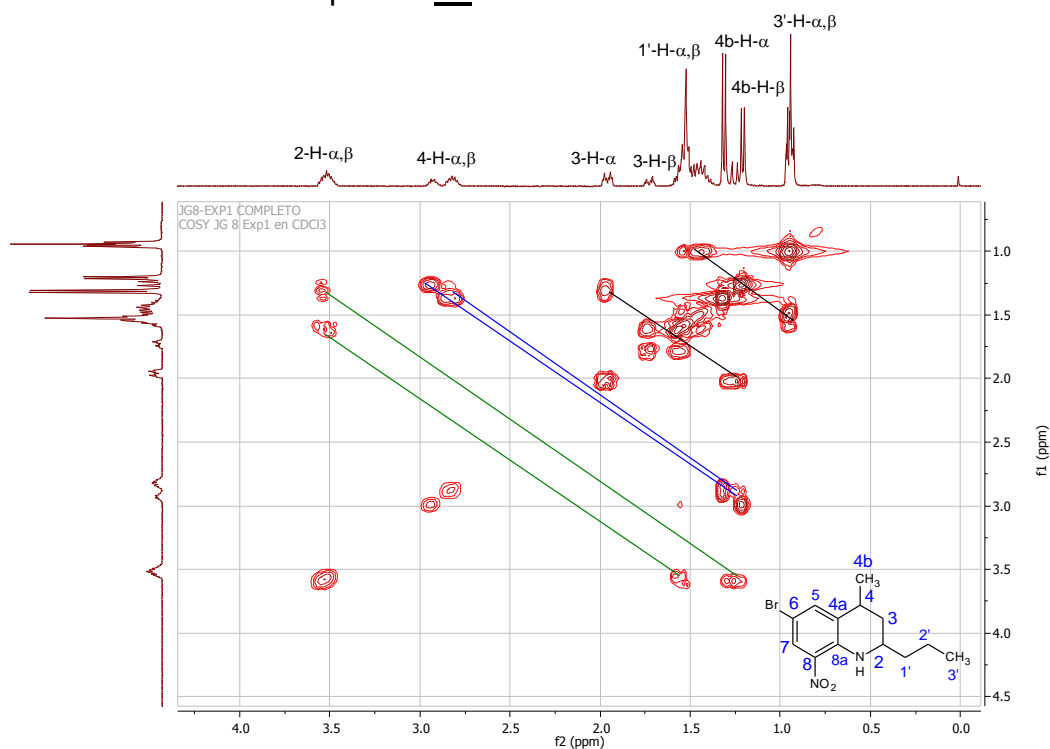
A través del espectro de correlación homonuclear COSY (**Figura 8**), es posible analizar y/o determinar la conectividad en la estructura molecular del compuesto **3d**, con base en el acoplamiento spin-spin que se presenta entre dos protones cercanos. De manera similar al análisis presentado en el espectro de HSQC, se presentan ampliaciones de las regiones de campo bajo y alto.

En la región de campo alto (**Figura 9**) se puede observar que los protones 4-H- $\alpha$  y 4-H- $\beta$  correlacionan a través de un acople spin-spin con 4b-H- $\alpha$  y 4b-H- $\beta$ , como se indica en las líneas de color azul; por otra parte 2-H- $\alpha$  y 2a-H- $\beta$  acoplan con los protones 1'b-H- $\alpha$  y 1'-H- $\beta$ , además con el protón diastereotópico 3-H- $\alpha$ . Se observa también el acople entre los protones 3-H- $\alpha$  a través de la línea de color negro y finalmente los protones 1'b-H- $\alpha$  y 1'-H- $\beta$  acoplando con 3'b-H- $\alpha$  y 3'-H- $\beta$ . En la región de campo bajo (**Figura 10**) sólo se observa el acoplamiento de los protones 7-H- $\alpha$  y 7-H- $\beta$  con 5-H- $\alpha$  y 5-H- $\beta$ .

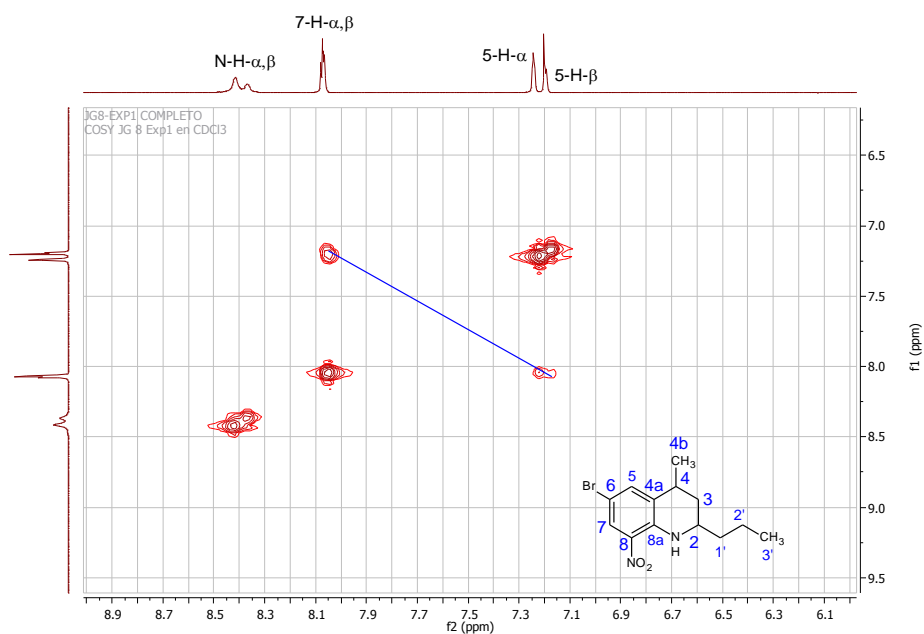
**Figura 8.** Espectro de correlación homonuclear COSY de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **3d**.



**Figura 9.** Ampliación en la región de campo alto del espectro de correlación homonuclear COSY del compuesto **3d**.

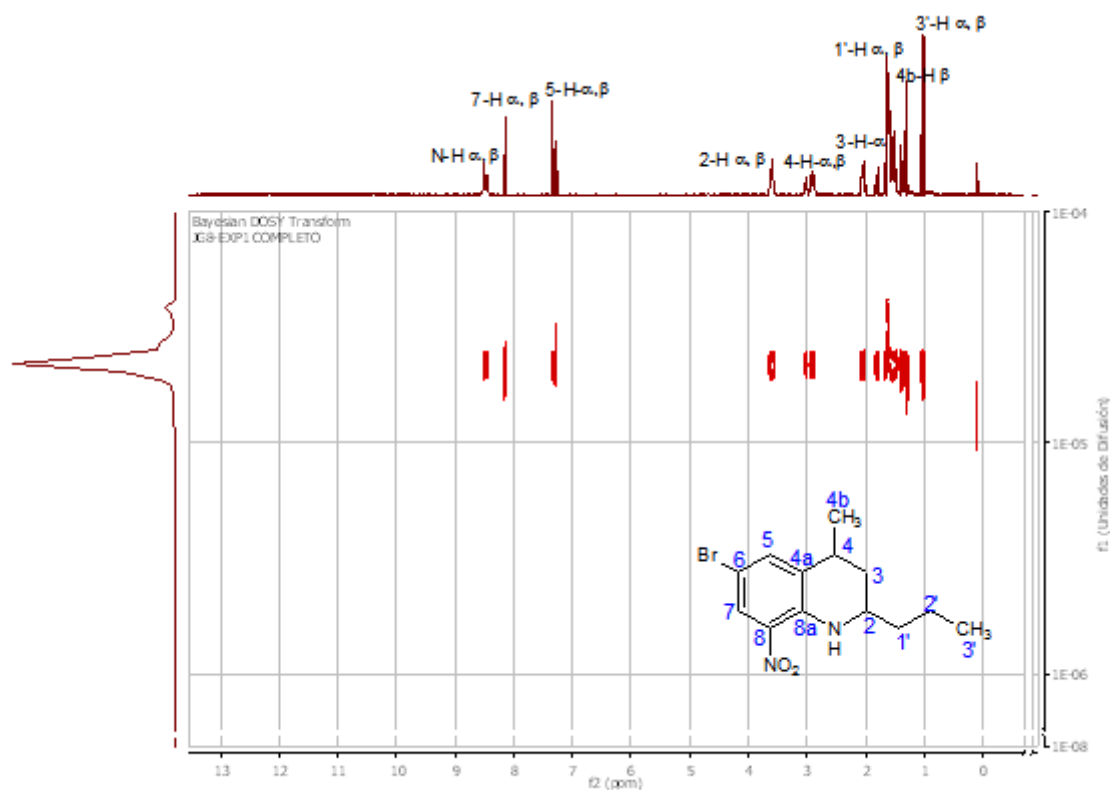


**Figura 10.** Ampliación en la región de campo bajo del espectro de correlación homonuclear COSY del compuesto **3d**.



En un esfuerzo por obtener por separado los espectros de cada uno de los estereoisómeros en el compuesto **3d**, se procedió a la toma del espectro DOSY (Espectroscopia de orden difusional). Este experimento permite estudiar difusión molecular de los compuestos en una mezcla, basándose en el peso molecular de estos (**Figura 11**). Al tratarse de diastereoisómeros, estos pueden generar señales diferentes en los espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN, que en algunos casos pueden solaparse, pero se tratan de moléculas con el mismo peso molecular, razón por la cual en el espectro DOSY se observa un pico de mayor intensidad que corresponden a las señales de los dos estereoisómeros y uno pequeño correspondiente al solvente.

**Figura 11.** Espectro de Difusión DOSY-RMN de la 6-bromo-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **3d**.



A continuación se presentan un resumen de las señales de  $^1\text{H}$ -RMN y  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN de los dos estereoisómeros  $\alpha$  y  $\beta$ , para el conjunto de 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidinas **3a-d**. Es importante mencionar que la relación de diastereoisómeros en cada compuesto, se determinó con base en la relación de las áreas de los picos correspondiente a cada uno de ellos.

**Tabla 3.** Señales de resonancia magnética nuclear de protones  $^1\text{H}$ -RMN de las 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidinas **3a-d**.

<b>3</b>		Datos de $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) [ $\delta$ (ppm), multiplicidad $J$ (Hz)]											
		N-H	2	3	4	4b	5	6	6a	7	1'	2'	3'
<b>a</b>	$\alpha$	s 8.12	m 3.23	d 0.90 J=11.37 m 1.65	m 2.53	d 1.07 J=6.71	m 6.15	d 6.90 J=7.31	-	m 7.61	m 1.23	m 1.14	t 0.64 J=7.05
	$\beta$	s 8.07	m 3.23	m 1.41 m 1.28	m 2.64	m 0.90	m 6.15	d 6.82 J=6.99	-	m 7.61	m 1.23	m 1.14	t 0.64 J=7.17
<b>b</b>	$\alpha$	s 8.36	m 3.49	d 1.23 J=11.42 m 1.93	m 2.80	d 1.29 J=6.72	s 7.03	-	s 2.15	m 7.70	m 1.53	m 1.42	t 0.93 J=7.07
	$\beta$	s 8.30	m 3.49	m 1.61 dt 1.69 J=13.02	m 2.90	m 1.18	m 6.96	-	s 2.15	m 7.71	m 1.53	m 1.42	t 0.93 J=7.01
<b>c</b>	$\alpha$	s 8.41	m 3.52	d 1.25 J=11.48 dt 1.96 J=12.91	m 2.81	d 1.31 J=6.70	s 7.13	-	-	m 7.92	m 1.52	m 1.42	t 0.94 J=7.08
	$\beta$	s 8.36	m 3.52	m 1.56 dt 1.71 J=13.18	m 2.92	m 1.19	d 7.08 J=2.44	-	-	m 7.92	m 1.52	m 1.42	t 0.94 J=7.22
<b>d</b>	$\alpha$	s 8.41	m 3.51	d 1.24 J=11.48 dt 1.95 J=12.71	m 2.81	d 1.30 J=6.60	s 7.23	-	-	m 8.06	m 1.52	m 1.42	t 0.93 J=7.05
	$\beta$	s 8.36	m 3.51	m 1.56 dt 1.72 J=13.02	m 2.92	m 1.20	m 7.19	-	-	m 8.06	m 1.52	m 1.42	t 0.64 J=6.98

**Tabla 4.** Señales de resonancia magnética nuclear  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN de las 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidinas **3a-d**.

<b>3</b>		Datos de $^{13}\text{C}$ -APT-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) [ $\delta$ (ppm)]										
		<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4a</b>	<b>4b</b>	<b>1'</b>	<b>2'</b>	<b>3'</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6a</b>
<b>a</b>	$\alpha$	51.77	36.36	31.24	143.58	19.64	38.93	18.90	14.16	132.01	124.65	-
	$\beta$	46.84	33.13	30.70	143.58	23.29	38.86	19.05	14.16	134.60	124.80	-
<b>b</b>	$\alpha$	51.67	36.46	31.15	141.92	19.88	38.92	18.88	14.18	133.94	123.65	20.44
	$\beta$	46.77	33.25	30.68	141.06	23.35	38.83	19.04	14.20	136.47	123.80	20.21
<b>c</b>	$\alpha$	51.86	35.97	31.41	142.56	19.66	38.80	18.88	14.13	132.43	119.34	-
	$\beta$	46.98	32.89	30.73	142.56	23.02	38.74	19.04	14.13	134.61	119.34	-
<b>d</b>	$\alpha$	51.87	35.94	31.36	142.55	19.67	38.78	18.87	14.13	134.89	105.87	-
	$\beta$	46.98	32.84	30.69	141.71	23.07	38.72	19.03	14.15	137.09	105.65	-

<b>3</b>		<b>7</b>	<b>8</b>	<b>8a</b>
<b>a</b>	$\alpha$	114.44	130.31	130.46
	$\beta$	114.37	130.31	130.46
<b>b</b>	$\alpha$	123.43	130.41	130.24
	$\beta$	123.73	130.41	130.24
<b>c</b>	$\alpha$	123.45	130.37	132.56
	$\beta$	123.65	130.37	132.56
<b>d</b>	$\alpha$	126.53	130.89	132.79
	$\beta$	126.69	130.89	132.57

La caracterización cristalográfica de las 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidinas se realizó a través de técnica de Difracción de Rayos-X de muestras cristalinas (**Tabla 5**). Los resultados mostraron que los compuestos **3a-d** cristalizan en un sistema monoclinico con grupo espacial  $P2_1/c$ , y que se presentan 4 unidades formula en la celda unidad, lo cual confirma la similitud estructural entre ellos. Por otro lado se observó que las constantes de celda determinadas para cada compuesto, incrementan en valor al aumentarse la voluminosidad del grupo sustituyente en C-6, es decir, el volumen de la celda aumenta entre más voluminoso sea el grupo en la posición-6.

**Tabla 5.** Valores encontrados en la caracterización cristalográfica por DRX de las 8-nitro-2-propil-tetrahidrolepidinas **3a-d**.

Compuesto	Sistema en que cristaliza	Grupo espacial	N° de unidades formula Z	Constantes de celda	Figuras de Mérito
<b>3a</b>	Monoclínico	P21/c	4	$a$ (Å)=10,074 (3) $b$ (Å)=8,620 (2) $c$ (Å)=16,234 (2) $\beta$ (Å)=107,857 (2) $V$ (Å <sup>3</sup> )=1341,8 (4)	$M_{20} = 30,4$ $F_{30} = 60,1$ (0,0086, 54)
<b>3b</b>	Monoclínico	P21/c	4	$a$ (Å)=11,023 (2) $b$ (Å)=8,651 (2) $c$ (Å)=16,563 (3) $\beta$ (Å)=107,923 (2) $V$ (Å <sup>3</sup> )=1502,8 (2)	$M_{20} = 31,6$ $F_{30} = 59,8$ (0,0076, 59)
<b>3c</b>	Monoclínico	P21/c	4	$a$ (Å)=10,856 (2) $b$ (Å)=8,599 (2) $c$ (Å)=16,389 (3) $\beta$ (Å)=107,871 (3) $V$ (Å <sup>3</sup> )=1456,1 (2)	$M_{20} = 33,2$ $F_{30} = 62,6$ (0,0061, 49)
<b>3a</b>	Monoclínico	P21/c	4	$a$ (Å)=10,971 (2) $b$ (Å)=8,637 (2) $c$ (Å)=16,423 (2) $\beta$ (Å)=107,906 (2) $V$ (Å <sup>3</sup> )=1480,8 (2)	$M_{20} = 31,0$ $F_{30} = 65,1$ (0,0057, 48)

Finalmente, las figuras de mérito indican la calidad del indexado realizado además de la confiabilidad de los datos comparados con los valores teóricos, para la constante de celda y el grupo espacial establecido. Valores superiores a 10, revelan la validez de los datos determinados, por lo que las figuras de mérito para cada uno de los compuestos indican la veracidad de los datos y la calidad del análisis.

### Estudio del efecto de la concentración de NaOH

Con el fin de estudiar la reacción de alcoholisis básica de las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **2a-d**, se analizó el efecto de la concentración de NaOH en la reacción. Para esto se realizaron 3 experimentos paralelos con la *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **2b**. En cada reactor se dispuso

una cantidad de **2b**, la cual se sometió a la reacción de alcoholólisis con NaOH de una concentración determinada. Es importante mencionar que las cantidades adicionadas corresponden con la relación molar de 1:5 entre la amida y el NaOH respectivamente, valor que fue adoptado de la metodología de *Shoji, Takahashi* y colaboradores.<sup>46</sup> Los resultados obtenidos se registran en la **Tabla 6**.

**Tabla 6.** Resumen de los resultados obtenidos de la alcoholólisis de la *N*-acetil-6-metil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina **2b**.

Entrada	Cantidad <b>3b</b> (mg)	Concentración de NaOH (N)	Volumen NaOH (mL)	Tiempo de reacción
1	80	1	1.4	6 días
2	630	2	5.5	30 horas
3	120	3	0.7	30 horas

Se observó que la alcoholólisis de **2b** con una concentración de NaOH 1N, extiende el tiempo de reacción a 6 días, mientras que emplear concentraciones de NaOH mayores (2 y 3N) hace que la reacción trascorra en un tiempo de 30 horas. Se encontró que la catálisis con NaOH 2N genera aproximadamente 50% de producto desacetilado y 50% de producto secundario. La alcoholólisis con NaOH 1N, a pesar de proceder en un periodo largo de tiempo, conduce a una formación menor de producto secundario (<50%), por otro lado, una concentración de NaOH 3N produce una cantidad mayor de producto secundario (>50%) comparado con NaOH 2N.

Con base en lo anterior, la alcoholólisis de las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **2a-d** se realizó empleando una concentración de base

2N; a pesar de observarse la formación de producto secundario, la reacción transcurre en un tiempo prudencial.

### Producto secundario obtenido en la síntesis de 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidinas

En la reacción de alcoholisis básica de las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **2a-d**, se observó la formación de las aminas libres **3a-d** y de un producto secundario. Por otro lado la desprotección del compuesto **2e** (R=MeO) no condujo al producto desacetilado, en cambio se observó la formación únicamente del producto secundario.

También se encontró que la relación entre el producto desacetilado y el producto secundario varía con el sustituyente en la posición-6. En la **Tabla 7** se hace la comparación entre los productos desacetilados y los productos secundarios obtenidos.

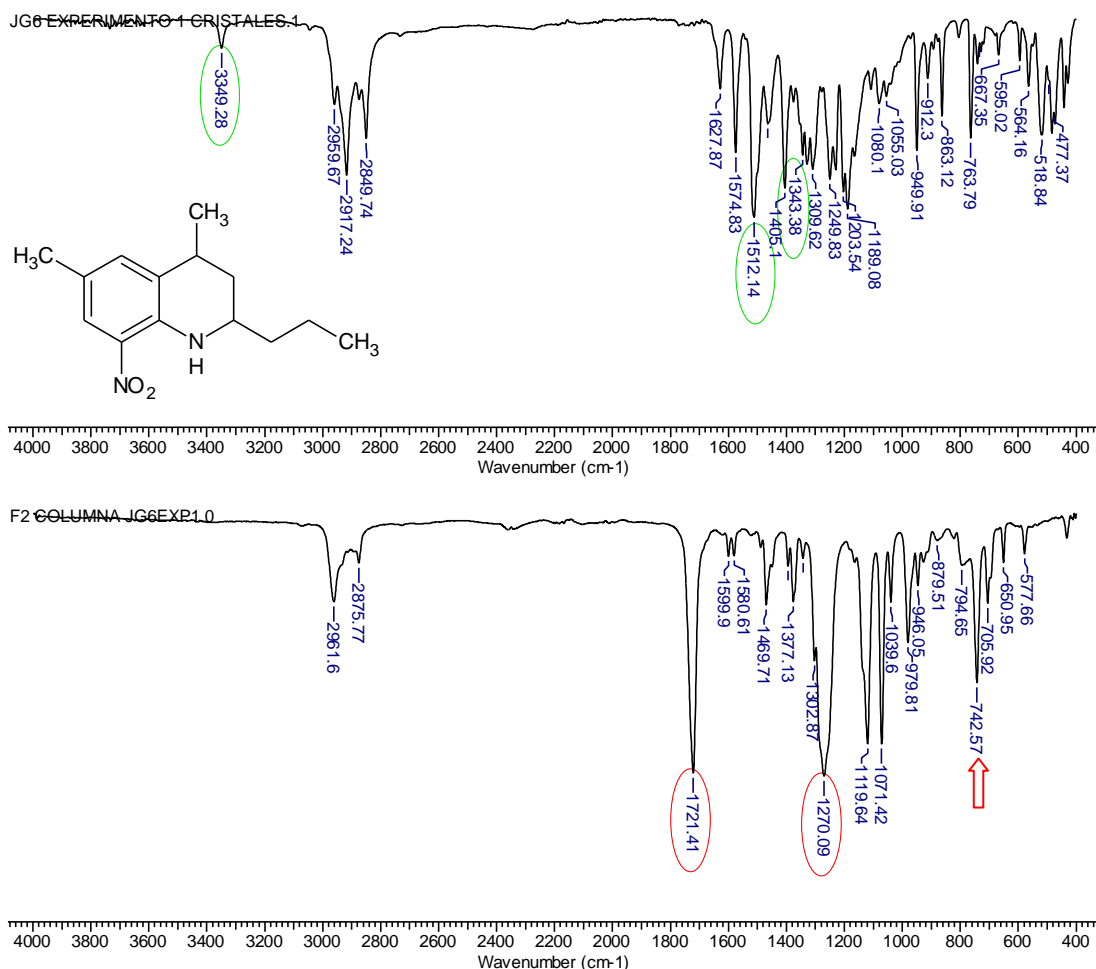
**Tabla 7.** Tabla comparativa entre los productos desacetilados y los productos secundarios de los compuestos **3a-d**.

Compuesto	Producto desacetilado (1)		Producto secundario (2)		Relación en % (1):(2)
	mg	Apariencia	mg	Apariencia	
<b>3a</b>	120	Agujas naranja	320	Aceite amarillo	27:73
<b>3b</b>	230	Agujas naranja	180	Aceite marrón	56:44
<b>3c</b>	70	Sólido naranja	-	-	-
<b>3d</b>	80	Sólido naranja	70	Aceite amarillo	53:47

En el caso particular de la tetrahidrolepidina **3a** se observa que la relación entre los dos productos es 27:73, lo cual indica que el producto secundario está compitiendo con el producto desacetilado, y en este caso se convierte en el producto principal de la reacción. Aquí se ve claramente que al no tenerse un sustituyente en la posición-6, la reacción transcurre favoreciendo el producto secundario, al igual que ocurre cuando el sustituyente en C-6 es MeO. Por otro lado, la tetrahidrolepidina **3c** (R=Cl) no genera la formación de producto secundario, solamente se obtiene el producto desacetilado. Se obtienen resultados muy similares entre los compuestos **3b** y **3d**. En estos se obtienen porcentajes casi equivalentes en los dos productos, es decir, aproximadamente se forma 50% amina libre y 50% producto secundario. En otras palabras, la reacción procede por dos rutas con la misma probabilidad. Cabe resaltar que los productos secundarios se presentan como líquidos de color amarillo o marrón, opuesto al estado físico de las aminas libres que son sólidos de color naranja.

Los análisis por espectroscopia IR de este otro tipo de productos muestran perfiles de IR muy similares, al igual que las placas de TLC presentan valores de  $r_f$  cercanos, lo cual permite comprobar cierta similitud estructural entre ellos. En la **Figura 12**, se presenta de forma comparativa los espectros de infrarrojo del producto desacetilado **3b** y el producto secundario de la alcoholisis de la *N*-acetiltetrahidrolepidina **2b**.

**Figura 12.** Resultados de IR del producto desacetilado **3b** (superior) y el producto secundario (inferior) de la alcoholisis de la *N*-acetiltetrahidrolepidina **2b**.



Se observa que el producto secundario presenta un perfil muy diferente a la del compuesto **3b**. En este se pueden apreciar dos bandas muy intensas en 1270 y 1721  $\text{cm}^{-1}$ . La primera de ellas corresponde al enlace C-O y la siguiente al enlace C=O, lo cual puede atribuirse a la presencia de un grupo éster en el compuesto secundario. En general se evidencia una pérdida de bandas importantes como las bandas de los grupos  $\text{CH}_2$  y  $\text{CH}_3$  en 2875 y 2961  $\text{cm}^{-1}$ , las cuales se ven disminuidas y la banda de N-H alrededor de 3300  $\text{cm}^{-1}$ . Por otro lado puede distinguirse una banda a 742  $\text{cm}^{-1}$  que probablemente corresponde a un anillo monosustituido o disustituido en posición orto. Los

demás productos secundarios obtenidos presentan señales similares que se resumen en la **Tabla 8**, pero se desconoce la estructura molecular de estos.

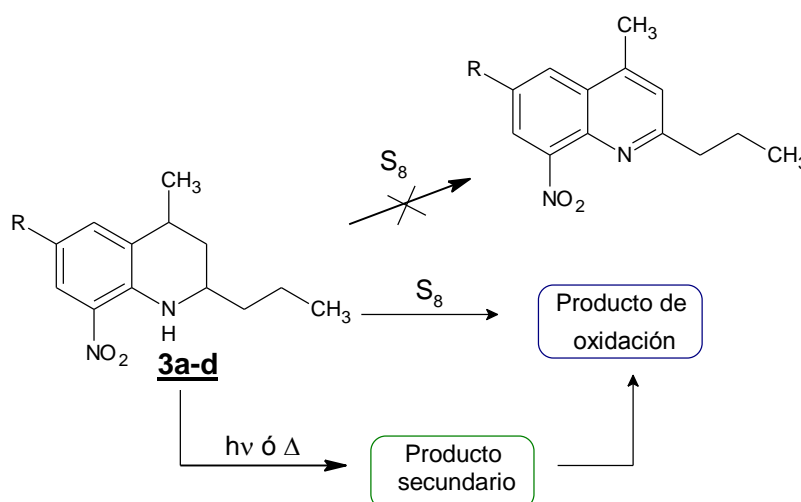
**Tabla 8.** Principales señales de IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) de las los productos secundarios obtenidos de la alcoholólisis de la *N*-acetiltetrahidrolepidina **2a**, **2b** y **2d**.

Compuesto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C=O})$
<b>2a</b>	3365	1276	1764
<b>2b</b>	-	1270	1721
<b>2d</b>	3365	1276	-

### 6.3. ESTUDIO DE LA OXIDACIÓN CON AZUFRE DE LAS 8-NITRO-2-PROPIL-1,2,3,4-TETRAHIDROLEPIDINAS **3a-d**.

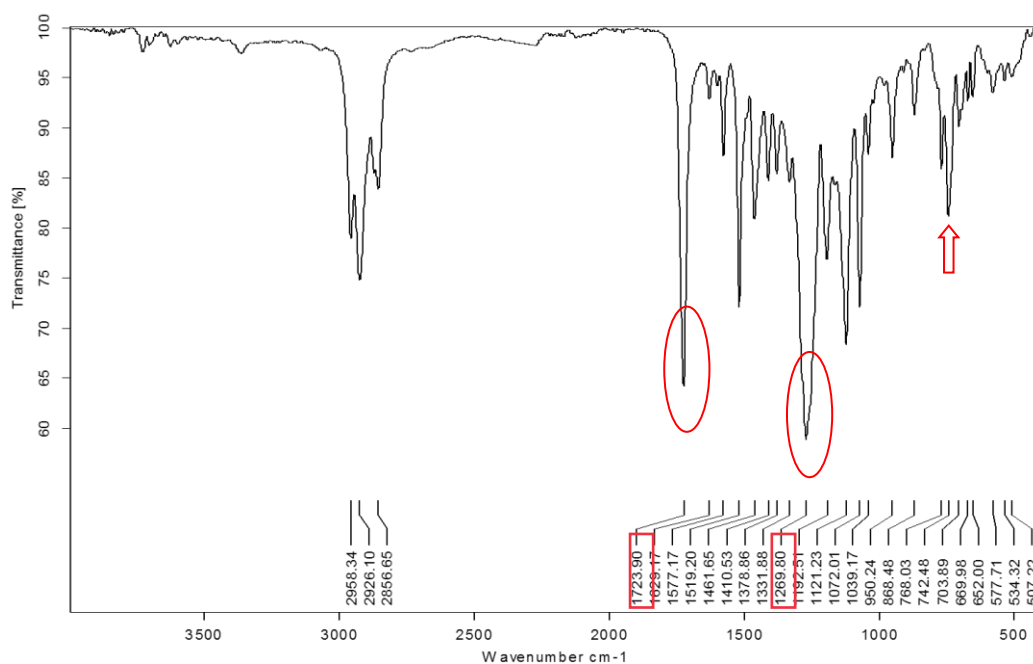
La reacción de oxidación con azufre elemental ( $\text{S}_8$ ) involucra el calentamiento entre 240 y 270°C de las tetrahidrolepidinas en presencia de este elemento, para dar como productos las lepidinas con rendimientos alrededor del 90%.<sup>26</sup> En la oxidación de las 8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **3a-d** no se observó la formación de las lepidinas (**Esquema 42**), sin embargo, se obtuvieron otro tipo de productos que fueron analizados por espectroscopia IR

**Esquema 42.** Productos de oxidación de las 8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas **3a-d**.



En el **Esquema13** se presenta el espectro IR del producto de oxidación obtenido a partir de la 8-nitrotetrahidrolepidina **3b**. En este se puede observar dos bandas de mayor intensidad a 1269 y 1723  $\text{cm}^{-1}$ , correspondientes al enlace C-O y C=O respectivamente, que se pueden asociar a un grupo éster en la estructura. Por otro lado se aprecia una banda a 742  $\text{cm}^{-1}$  que puede atribuirse a un aromático monosustituido u ortodisustituido. Los productos de oxidación obtenidos de los compuestos **3a-d** presentan perfiles de infrarrojo similares, lo cual permite corroborar la similitud estructural entre ellos. El resumen de sus principales bandas de IR se consigna en la **Tabla 9**, así como los valores de  $r_f$  obtenidos por TLC.

**Figura 13.** Resultados IR del producto de oxidación con azufre de la tetrahidrolepidina **3b**.



**Tabla 9.** Propiedades físico-químicas de los productos de oxidación con azufre de las 8-nitrotetrahidrolepidinas **3a-d**.

Compuesto oxidado	Apariencia	Rf Hept:AcOEt 5:1	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C=O})$	Arom. mono u orto sustituido
<b>3a</b>	Líquido amarillo	0.32	1234	1737	-
<b>3b</b>	Líquido amarillo	0.33	1269	1723	742
<b>3c</b>	Líquido amarillo	0.30	1277	1725	736
<b>3d</b>	Líquido amarillo	0.30	1273	1720	743

Con el fin de determinar claramente la identidad del producto formado se realizaron ensayos cualitativos, entre ellos la prueba de Griess para determinar la presencia del enlace N-O, y pruebas de insaturación activa ( $\text{Br}_2$  en  $\text{CCl}_4$  y  $\text{KMnO}_4$  en  $\text{H}_2\text{O}$ ).

**Tabla 10.** Resultados de los ensayos obtenidos con los productos de oxidación de las tetrahidrolepidinas **3a-d**.

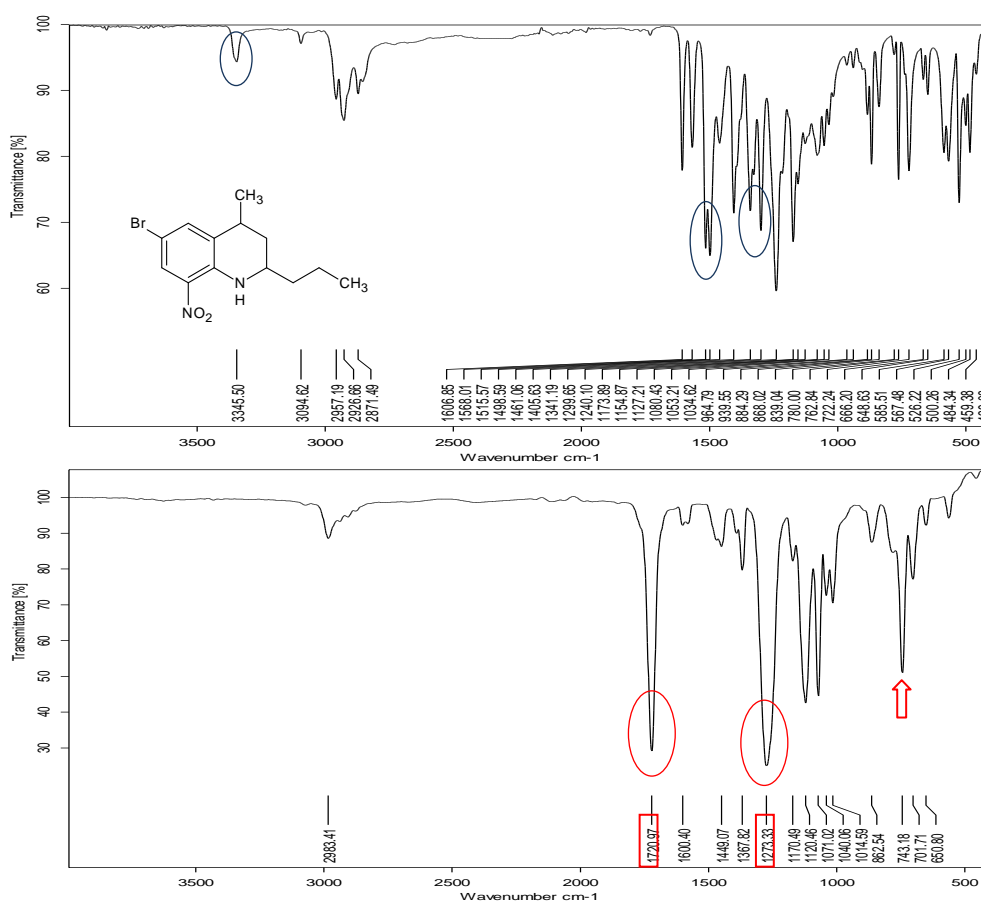
Compuesto oxidado	Prueba de Griess	$\text{Br}_2$ en $\text{CCl}_4$	$\text{KMnO}_4$ en $\text{H}_2\text{O}$
<b>3a</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>3b</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>3c</b>	Negativo	Negativo	Negativo
<b>3d</b>	Negativo	Negativo	Negativo

Como se puede observar en la **Tabla 10** tanto las pruebas con el reactivo de Griess como las de insaturación activa, dieron negativo. Del ensayo de Griess puede concluirse que los productos de oxidación no presentan enlace nitrógeno oxígeno de las formas NO o  $\text{NO}_2$ , es decir, durante la reacción de oxidación se pierde el grupo nitro. Por otro lado, de las pruebas de insaturación activa se puede mencionar que no hay dobles enlaces libres en la estructura, razón que hace pensar que el compuesto sea aromático y que concuerda con la banda alrededor de  $742\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR.

Con base en los resultados anteriores puede concluirse que los productos obtenidos de la oxidación con azufre de las tetrahydrolepidinas, posiblemente sean compuestos aromáticos monosustituidos u ortodisustituidos con grupos funcionales derivados de ésteres.

Por otro lado, se observó que las 8-nitro-2-propiltetrahydrolepidinas **3a-d** (**Esquema 42**) se oxidan con el tiempo, -por efecto fotoquímico o térmico que se desconoce-, cambian sus propiedades físico-químicas y estructurales. Los compuestos oxidados son aceites y presentan perfiles de IR distintos a las de las tetrahydrolepidinas iniciales (**Figura 14**).

**Figura 14.** Resultados de IR comparativos entre la 8-nitro-2-propiltetrahydrolepidina **3d** (superior) y el producto de oxidación (inferior).



En el espectro IR del compuesto obtenido tras la oxidación de la tetrahidrolepidina **3d**, se evidencian bandas similares a las del perfil obtenido para el producto de oxidación con azufre (**Figura 13**). De nuevo se evidencian las bandas correspondientes al enlace C-O ( $1273\text{cm}^{-1}$ ) y al carbonilo ( $1720\text{cm}^{-1}$ ), además de la banda en  $743\text{ cm}^{-1}$  característica de un aromático ortodisustituido o monosustituido. Esto indica que posiblemente se trate de un compuesto aromático derivado de un éster por las bandas de IR obtenidas. En la **Tabla 11** se consignan las bandas características para este tipo de compuestos.

**Tabla 11.** Principales señales de IR ( $\nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) de las los productos de oxidación obtenidos a partir de las tetrahidrolepidinas **3ad**.

Compuesto	$\nu(\text{C-O})$	$\nu(\text{C=O})$	Arom. mono u orto sustituido
<b>3a</b>	1248	1725	751
<b>3b</b>	1282	1725	745
<b>3c</b>	1243	1764	675
<b>3d</b>	1273	1720	743

Lo anterior demuestra que existe cierto tipo de similitud estructural entre los productos tras la oxidación con azufre y los productos obtenidos con la oxidación por efecto térmico o fotoquímico. Este hecho comprueba que el anillo tetrahydroquinolínico no es un sistema estable luego de la desprotección por alcoholisis básica; la oxidación con  $\text{S}_8$  así como la oxidación por el ambiente conducen a productos derivados de ésteres cuya estructura es desconocida.

Es importante recordar que los productos secundarios tras la alcoholisis de las tetrahidrolepidinas también parecen ser derivados de ésteres aromáticos, de ahí que se pueda deducir que los rendimientos bajos (10-25%) obtenidos en la reacción de desprotección con  $\text{NaOH/EtOH}$ , se atribuyan a la inestabilidad de la tetrahydroquinolinas formadas en solución mientras se calienta en el tiempo que toma la reacción.

## 7. CONCLUSIONES

Se comprobó la versatilidad y la reproducibilidad de la síntesis de *N*-acetiltetrahidrolepidinas a través de una metodología en “one-pot”, preparando la *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidina (R= H) la cual se obtuvo con un rendimiento cercano al 70%.

Se obtuvieron las 8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas 6-sustituidas (R= H, Me, Cl, Br) con rendimientos relativamente bajos (10-25%), que corresponden a los productos obtenidos tras la separación por cromatografía en columna y la posterior purificación por recristalización con mezcla H<sub>2</sub>O/EtOH.

Los rendimientos bajos obtenidos en la reacción de alcoholisis básica de las *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas 6-sustituidas (R= H, Me, Cl, Br), se atribuyen a la formación de un producto secundario que compite con las tetrahydroquinolinas obtenidas, y que en algunos casos se forma mayoritariamente según el sustituyente en la posición-6.

Se demostró que la oxidación con azufre de las tetrahydrolepidinas no conduce a las lepidinas correspondientes. En cambio se observó la formación de productos derivados de ésteres aromáticos (según los análisis por espectroscopia IR y los ensayos cualitativos realizados), los cuales se obtienen posiblemente por la modificación estructural del sistema tetrahydrolepidínico en las condiciones de reacción.

La evidencia experimental junto con los soportes bibliográficos permiten demostrar que las 8-nitro-2-propiltetrahydrolepidinas obtenidas no son sistemas estables, puesto que se modifican estructuralmente una vez son sometidas a condiciones de reacción.

Se encontró que los productos secundarios así como los productos de oxidación poseen cierta similitud estructural, que probablemente corresponden a compuestos aromáticos monosustituídos u ortodisustituídos con grupos funcionales derivados de ésteres, y los cuales se obtienen debido a la inestabilidad del sistema tetrahidrolepidínico en las reacciones estudiadas.

Se comprobó que la separación por cromatografía en columna no es suficiente para obtener las 8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas puras para los análisis por resonancia magnética nuclear. Es necesario realizar la recristalización de estos compuestos con mezcla H<sub>2</sub>O/EtOH.

## **DIVULGACIÓN DE RESULTADOS**

Los resultados parciales de esta investigación fueron presentados en dos eventos internacionales:

J. H. Quintana, J. A. Henao, S. Flórez, J. Gómez, J. M. Urbina. *Síntesis y caracterización cristalográfica del compuesto N-acetil-6-bromo-4-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinolina (POSTER)*. XIV Seminario Latinoamericano de Análisis por Técnicas de Rayos X, Villa Carlos Paz – Argentina, 3 al 7 de noviembre de 2014.

J. S. Gómez, S. Flórez, J. M. Urbina. *Síntesis en “one-pot” de N-acetil-4-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidroquinolinas y su hidrólisis básica (POSTER)*. 31º Congreso Latinoamericano de Química (CLAQ-2014), Lima – Perú, 14 al 17 de octubre de 2014.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nammalwar, B.; Bunce, R. A. Recent syntheses of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, 2,3-dihydro-4(1*H*)-quinolinones and 4(1*H*)-quinolinones using domino reactions. *Molecules*. **2013**, *19*(1), 204-232.
2. Sridharan, V.; Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*. **2011**, *111*, 7157-7259.
3. Asolkar, R. N; Schröder, D.; Heckmann, R; Lang, S.; Wagner-Döbler, I.; Laatsch, H. Helquinoline, a new tetrahydroquinoline antibiotic from *Janibacter limosus* Hel 1+. *J. Antibiot.* **2004**, *57*(1), 17-23.
4. Kim, W. G.; Kim, J.P.; Kim, C. J.; Lee, K. H.; Yoo, I. D. Benzastatins A, B, C, and D: New free radical scavengers from *Streptomyces nitrosporeus* 30643 .1. Taxonomy, fermentation, isolation, physico-chemical properties and biological activities. *J. Antibiot.* **1996**, *49*(1), 20-25.
5. Snider, B. B.; Ahn, Y.; O'Hare, S. M. Total Synthesis of (±)-Martinellin Acid. *Org. Lett.* **2001**, *3*, No 26, 6682-6685.
6. Lam, K-H.; Lee, KK-H.; Gambari, R.; Wong, R, S-M.; Cheng, G. Y-M.; Tong, S-W. *et al.* Preparation of Galipea officinalis Hancock type tetrahydroquinoline alkaloid analogues as anti-tumour agents. *Phytochemistry*. **2013**, *20*(2), 166-171.
7. Theeraladanon, C.; Arisawa, M.; Nakagawa, M.; Nishida, A. Total synthesis of (+)-(S)-angustureine and the determination of the absolute configuration of the natural product angustureine. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2005**, *16*(4), 827-831.
8. Jacquemond-Collet, I.; Hannedouche, S.; Fabre, N.; Fourasté, I.; Moulis, C. Two tetrahydroquinoline alkaloids from *Galipea officinalis*. *Phytochemistry*. **1999**, *51*(8), 1167-1169.
9. Yang, P-Y.; Zhou, Y-G. The enantioselective total synthesis of alkaloid (-)-galipeine. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15*(7), 1145-1149.
10. Galdino, D.; Barreto, D.; Galdino, S. The Evolution of Drugs on Schistosoma Treatment: Looking to the Past to Improve the Future. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2013**, *13*(4), 493-508.
11. Imanishi, S.; Kimura, T.; Arita, M. Nicainoprol. *Cardiovasc. Drug. Rev.* **1991**, *9*(3), 223-236.

12. Keck, D.; Vanderheiden, S.; Bräse, S. A Formal Total Synthesis of Virantmycin: A Modular Approach towards Tetrahydroquinoline Natural Products. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 4916-4923.
13. Zhong, W.; Hitchcock, S.; Albrecht, B.K.; Bartberger, M.; Brown, J.; Brown, R. *et al.* Preparation of 2-Hydroxy-1,3-diaminoalkanes including Spiro Substituted Chroman Derivatives as  $\beta$ -Secretase Modulators and their use for Treatment Alzheimer's Disease and Related Conditions. WO2007061670A. **2007**.
14. Escribano, A.; Mateo, A. I.; Martin de la Nava, E. M.; Mayhugh, D. R.; Cockerham, S. L.; Beyer, T. P. *et al.* Design and synthesis of new tetrahydroquinolines derivatives as CETP inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, 22(11), 3671-3675.
15. Wolf, C.; Richter, E.; Hitzler, M.; Chiba, P.; Kratzel, M.; Ecker, G. Synthesis and in Vitro Multidrug Resistance Modulating Activity of a Series of Dihydrobenzopyrans and Tetrahydroquinolines. *J. Med. Chem.* **1999**, 42,1921-1926.
16. Chan, A. S.; Tang, J.C.; Lang, K-H.; Chui, C-H.; Kok, S. H-L.; Chan, S-H. *et al.* Method of making and administering quinoline derivatives as anti-cancer agents. WO2009024095. **2009**.
17. Denmark, S. E.; Venkatraman, S. On the Mechanism of the Skraup - Doebner - Von Miller Quinoline Synthesis. *J. Org. Chem.* **2006**, 1668-1676.
18. Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A. The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses, and Applications, Second Edition. WILEY-VCH GmbH & Co. KGaA. **2004**, 316-336.
19. Kouznetsov, V. V.; Vargas, L.Y.; Melendez, C.M. Recent progress in the synthesis of quinolines. *Curr. Org. Chem.* **2005**; 9(2),141-161.
20. Ueda, M.; Kawai, S. Hayashi, M.; Naito, T.; Miyata, O. Efficient entry into 2-substituted tetrahydroquinoline systems through alkylative ring expansion: stereoselective formal synthesis of (+/-)-martinellic acid. *J. Org. Chem.* **2010**, 75(3), 914-921.
21. Takamura, M.; Funabashi, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. Catalytic Enantioselective Reissert-Type Reaction: Development and Application to the Synthesis of a Potent NMDA Receptor Antagonist (-)-L-689 , 560 Using a Solid-Supported Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6801-6808.

22. Gallou-Dagommer, I.; Gastaud, P.; RajanBabu, T. V. Asymmetric Synthesis of Functionalized 1,2,3,4-Tetrahydroquinolines. *Org. Lett.* **2001**, 3(13), 2053-2056.
23. Murarka, S.; Deb, I.; Zhang, C.; Seidel, D. Catalytic Enantioselective Intramolecular Redox Reactions: Ring-Fused Tetrahydroquinolines intramolecular hydride shift / ring closure sequences offers intriguing. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13226-13227.
24. Li, H.; Wang, J.; Xie, H.; Liansuo, Z.; Jiang, W.; Duesler, E. N. *et al.* Chiral Diphenylprolinol TES Ether Promoted Conjugate Addition–Aldol-Dehydration Reactions between  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes and 2-*N*-Protected Amino Benzaldehydes. *Org. Lett.* **2007**; 9, No 6, 2005-2008.
25. Nammalwar, B.; Bunce, R. A. Friedel–Crafts cyclization of tertiary alcohols using bismuth(III) triflate. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54(32), 4330-4332.
26. Vargas, L. M.; Castelli, V.; Kouznetsov, V.V.; Sortino, M.; Enriz, R.; Urbina, J.M. *et al.* In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11 1531-1550.
27. Kouznetsov, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron.* **2009**, 65(14), 2721-2750.
28. Buonora, P.; Olsen, J. C.; Oh, T. Recent developments in imino Diels-Alder reactions. *Tetrahedron.* **2001**, 57(29), 6099-6138.
29. Merchán, D. R.; Martínez, C. A.; Kouznetsov, V. V. Aqueous SDS micelle-promoted acid-catalyzed domino ABB' imino Diels-Alder reaction: a mild and efficient synthesis of privileged 2-methyl-tetrahydroquinoline scaffolds. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11(22), 3655-3663.
30. He, L.; Laurent, G.; Retailleau, P.; Folléas, B.; Brayer, J.L.; Masson, G. Highly enantioselective aza-diels-alder reaction of 1-azadienes with enecarbamates catalyzed by chiral phosphoric acids. *Angew Chemie - Int Ed.* **2013**, 52(42), 11088-11091.
31. Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. Chiral brønsted acid-catalyzed enantioselective three-component povarov reaction. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131(13), 4598-4599.
32. Dagousset, G.; Zhu, J.; Masson, G.; Chiral phosphoric acid-catalyzed enantioselective three-component Povarov reaction using enecarbamates

- as dienophiles: Highly diastereo- and enantioselective synthesis of substituted 4-aminotetrahydroquinolines. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*(37), 14804-14813.
33. Bunce, R. A.; Herron, D. M.; Johnson, L. B.; Kotturi, S. V.; Diastereoselective Synthesis of Substituted Tetrahydroquinoline-4-carboxylic Esters by a Tandem Reduction-Reductive Amination Reaction. *J. Org. Chem.* **2001**, 2822-2827.
  34. Patti, A.; Pedotti, S. Hydrogenation of ortho-nitrochalcones over Pd/C as a simple access to 2-substituted 1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Tetrahedron.* **2010**, *66*(30), 5607-5611.
  35. Söderberg, B. C.; Shriver, J. A.; Cooper, S. H.; Shrout, T. L.; Scott, H. E.; Austin, L. R *et al.* Intramolecular cyclization reactions of unsaturated amino Fischer chromium carbenes forming indoles and quinolines. *Tetrahedron.* **2003**, *59*(44), 8775-8791.
  36. Park, K.; Joo, H.; Ahn, K.; Jun, K. One Step Synthesis of 4-Ethoxy-1,2,3,4-Tetrahydroquinoline from Nitroarene and Ethanol: A TiO<sub>2</sub> Mediated Photocatalytic Reaction. *Tetrahedron. Lett.* **1995**, *36*(33), 5943-5946.
  37. Wang, G-B.; Wang, L-F.; Li, C-Z.; Sun, J.; Zhou, G-M.; Yang, D-C. A facile and efficient method for the selective deacylation of *N*-arylamides and 2-chloro-*N*-arylamides catalyzed by SOCl<sub>2</sub>. *Res. Chem. Intermed.* **2011**, *38*(1), 77-89.
  38. Caglieri, S.C.; Pagnan, M. Estudio Teórico sobre la Hidrólisis Ácida de Amidas Alifáticas y Aromáticas. *Inf. Tecnológica.* **2013**, *24*(3), 35-40.
  39. Brown, R.; Bennet, A.; Slebocka-Tilk, H. Recent perspectives concerning the mechanism of H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>-and hydroxide-promoted amide hydrolysis. *Accounts Chem.* **1992**, *25*(11), 338-341.
  40. Duan, P.; Dai, L.; Savage, P.E. Kinetics and mechanism of *N*-substituted amide hydrolysis in high-temperature water. *J. Supercrit. Fluids.* **2010**, *51*(3), 362-368.
  41. Larson, R. A.; Weber, E. J. Reaction Mechanisms in Environmental Organic Chemistry. Hydrolysis. Lewis Publishers. **1994**, 104-159.
  42. Broxton, T. J. Basic Hydrolysis of Some *N*-Phenylcarbamates and Basic Methanolysis of Some *N*-Phenylacetamides Containing an ortho Nitro Substituent. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 2005-2011.
  43. Lee, I.; Kim, C.; Lee, B. AM1 studies on the acid hydrolysis of acetamide. *J. Phys. Org. Chem.* **1990**, *3*, 397-403.

44. Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Krasnov, V. P.; Chulakov, E. N. Sadretdinova, L. S.; Grishakov, A. N. *et al.* Acylative kinetic resolution of racemic amines using N-phthaloyl-(S)-amino acyl chlorides. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2010**, *21(8)*, 936-942.
45. Morita, S.; Otsubo, K.; Matsubara, J. An efficient synthesis of a key intermediate towards (S)-(-)-nadifloxacin. *Tetrahedron: Asymmetry*. **1995**, *6(1)*, 245-254.
46. Shoji, Y.; Takahashi, K.; Ohta, M.; Chulakov, E. N.; Sadretdinova, L. S. Grishakov, A. N. *et al.* Novel indoline-based acyl-CoA: cholesterol acyltransferase inhibitor: Effects of introducing a methanesulfonamide group on physicochemical properties and biological activities. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17(16)*, 6020-6031.
47. Cordeiro, A.; Shaw, J.; O'Brien, J.; Blanco, F.; Rozas, I. Synthesis of 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline: An Experimental and Theoretical Study of Regioselective Nitration. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1504-1513.
48. Krasnov, V. P.; Levit, G. L.; Kodess, M. I.; Charushin, V.N.; Chupakhin, O N. N-Phthaloyl-(S)-alanyl chloride as a chiral resolving agent for the kinetic resolution of heterocyclic amines. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, *15(5)*, 859-862.
49. Gruzdev, D. A.; Levit, G. L.; Kodess, M. I.; Krasnov, V. P.; Branch, U. Synthesis of enantiomers of 6-nitro- and 6-amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Chem. Het. Comp.* **2012**, *48(5)*, 805-815.
50. Gruzdev, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Krasnov, V.P. A comparative study on the acylative kinetic resolution of racemic fluorinated and non-fluorinated 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 3,4-dihydro-3-methyl-2H-[1,4]benzoxazines. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2013**, *24(19)*, 1240-1246.
51. Bochet, C. Photolabile protecting groups and linkers. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans 1*. **2002**, 125-142.
52. Helgen, C.; Bochet, C. Photochemical Protection of Amines with Cbz and Fmoc Groups. *J. Org. Chem.* **2003**, *68(6)*, 2483-2486.
53. Cohen, A. D.; Helgen, C.; Bochet, C. G.; Toscano, J. P. The mechanism of photoinduced acylation of amines by N-acyl-5,7-dinitroindoline as determined by time-resolved infrared spectroscopy. *Org. Lett.* **2005**, *7(14)*, 2845-2848.
54. Lam, K-H.; Lee, K. K-H, Gambari, R.; Kok, S. H-L.; Kok, T-W.; Chan, A.; S-C. *et al.* Anti-tumour and pharmacokinetics study of 2-Formyl-8-

hydroxy-quinolinium chloride as Galipea longiflora alkaloid analogue. *Phytomedicine*. **2014**, 21(6), 877-882.

55. Kouznetsov, V. V.; Días, B.; Saanabria, C. M.; Vargas, L. Y.; Poveda, J. C.; Stashenko, E. *et al.* Synthesis and Transformations of New Spiro-4-piperidines. Acetyl Migration in 1-Acetyl-1'-Benzyl-4-Methyl-3,4-Dihydrospiro[(1*H*)quinoline-2,4'-piperidines] Under Debenzylation Conditions. *Lett. Org. Chem.* **2005**, 2, 29-32.
56. Bálint, J.; Egri, G.; Kiss, V.; Gajáry, A.; Juvancz, Z.; Fogassy, E. Unusual phenomena during the resolution of 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (FTHQ): thermodynamic-kinetic control. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**, 12, 3435-3439.
57. Tanaka, T.; Okunaga, K.; Hayashi, M. Dehydrogenation of 1,2,3,4-tetrahydroquinoline and its related compounds: comparison of Pd/C–ethylene system and activated carbon–O<sub>2</sub> system. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51(35), 4633-4635.
58. Chakraborty, S.; Brennessel, W.; Jones, W. A Molecular Iron Catalyst for the Acceptorless Dehydrogenation and Hydrogenation of N-Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 8564-8567.
59. Damodara, D.; Arundhathi, R.; Likhar, P. R. Copper Nanoparticles from Copper Aluminum Hydrotalcite: An Efficient Catalyst for Acceptor- and Oxidant-Free Dehydrogenation of Amines and Alcohols. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 356(1), 189-198.
60. Balczewski, P.; Morris, G.; Joule, J. Aromatic ring cleavage in 6-methoxyquinolines y 2-methoxynaphtalene with fuming nitric acid. *J Chem. Res. Synop.* **1992**, 9, 308-309.
61. Cermenati, L.; Albini, A.; Pichat, P.; Guillard, C. TiO<sub>2</sub> photocatalytic degradation of haloquinolines in water: Aromatic products GM-MS identification. Role of electron transfer and superoxide. *Res. Chem. Intermed.* **2000**, 26(3), 221-234.
62. Li, F. Theoretical study of the thermolysis of 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline. *J. Mol. Struct. Theochem.* **1993**, 284, 139-142.
63. Katritzky, A.; Murugan, R.; Balasubramanian, M. Aqueous high-temperature chemistry of carbo-and heterocycles. 11. Aquathermolysis of arylamines in the presence and absence of sodium bisulfite. *Energy & Fuels.* **1990**, 4(5), 547-555.
64. Flórez, S. Síntesis de nuevas N-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a través de una metodología de síntesis extendida en “one-pot.” Trabajo de Pregrado, UIS (QP 24418), **2012**.

65. Zaitsev, V. P.; Mikhailova, N. M.; Orlova, D. N.; Nikitina, E. V.; Bokukhino, E. V.; Zubkov, F. I. Synthesis and oxidation of 2-furyl-4-*R*-substituted and furo[3,2-*c*]-condensed 1,2,3,4-tetrahydro-1,10-phenantrolines and quinolines. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2009**, *45*(3), 383-392.

## BIBLIOGRAFÍA

BALCZEWSKI, P.; Morris, G.; Joule, J. Aromatic ring cleavage in 6-methoxyquinolines y 2-methoxynaphtalene with fuming nitric acid. *J Chem. Res. Synop.* **1992**, *9*, 308-309.

BÁLINT, J.; Egri, G.; Kiss, V.; Gajáry, A.; Juvancz, Z.; Fogassy, E. Unusual phenomena during the resolution of 6-fluoro-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinoline (FTHQ): thermodynamic-kinetic control. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2002**, *12*, 3435-3439.

BROXTON, T. J. Basic Hydrolysis of Some N-Phenylcarbamates and Basic Methanolysis of Some N-Phenylacetamides Containing an ortho Nitro Substituent. *Aust. J. Chem.* **1984**, *37*, 2005-2011.

COHEN, A. D.; Helgen, C.; Bochet, C. G.; Toscano, J. P. The mechanism of photoinduced acylation of amines by *N*-acyl-5,7-dinitroindoline as determined by time-resolved infrared spectroscopy. *Org. Lett.* **2005**, *7*(14), 2845-2848.

CORDEIRO, A.; Shaw, J.; O'Brien, J.; Blanco, F.; Rozas, I. Synthesis of 6-Nitro-1,2,3,4-tetrahydroquinoline: An Experimental and Theoretical Study of Regioselective Nitration. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 1504-1513.

FLÓREZ, S. Síntesis de nuevas *N*-acetil-8-nitro-2-propiltetrahidrolepidinas a través de una metodología de síntesis extendida en "one-pot." Trabajo de Pregrado, UIS (QP 24418), **2012**.

GRUZDEV, D. A.; Chulakov, E. N.; Levit, G. L.; Ezhikova, M. A.; Kodess, M. I.; Krasnov, V.P. A comparative study on the acylative kinetic resolution of racemic fluorinated and non-fluorinated 2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and 3,4-dihydro-3-methyl-2*H*-[1,4]benzoxazines. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2013**, *24*(19), 1240-1246.

GRUZDEV, D. A.; Levit, G. L.; Kodess, M. I.; Krasnov, V. P.; Branch, U. Synthesis of enantiomers of 6-nitro- AND 6-amino-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolines. *Chem. Het. Comp.* **2012**, *48*(5), 805-815.

KATRITZKY, A.; Murugan, R.; Balasubramanian, M. Aqueous high-temperature chemistry of carbo-and heterocycles. 11. Aquathermolysis of arylamines in the presence and absence of sodium bisulfite. *Energy & Fuels*. **1990**, *4*(5), 547-555.

KOUZNETSOV, V. V. Recent synthetic developments in a powerful imino Diels-Alder reaction (Povarov reaction): application to the synthesis of *N*-polyheterocycles and related alkaloids. *Tetrahedron*. **2009**, *65*(14), 2721-2750.

KOUZNETSOV, V. V.; Días, B.; Saanabria, C. M.; Vargas, L. Y.; Poveda, J. C.; Stashenko, E. *et al.* Synthesis and Transformations of New Spiro-4-piperidines. Acetyl Migration in 1-Acetyl-1'-Benzyl-4-Methyl-3,4-Dihydrospiro[(1*H*)quinoline-2,4'-piperidines] Under Debenzylation Conditions. *Lett. Org. Chem*. **2005**, *2*, 29-32.

KOUZNETSOV, V. V.; Vargas, L.Y.; Melendez, C.M. Recent progress in the synthesis of quinolines. *Curr. Org. Chem*. **2005**; *9*(2),141-161.

LARSON, R. A.; Weber, E. J. Reaction Mechanisms in Environmental Organic Chemistry. Hydrolysis. Lewis Publishers. **1994**, 104-159.

LI, F. Theoretical study of the thermolysis of 1, 2, 3, 4-tetrahydroquinoline. *J. Mol. Struct. THEOCHEM*. **1993**, *284*, 139-142.

MERCHÁN, D. R.; Martínez, C. A.; Kouznetsov, V. V. Aqueous SDS micelle-promoted acid-catalyzed domino ABB' imino Diels-Alder reaction: a mild and efficient synthesis of privileged 2-methyl-tetrahydroquinoline scaffolds. *Org. Biomol. Chem*. **2013**, *11*(22), 3655-3663.

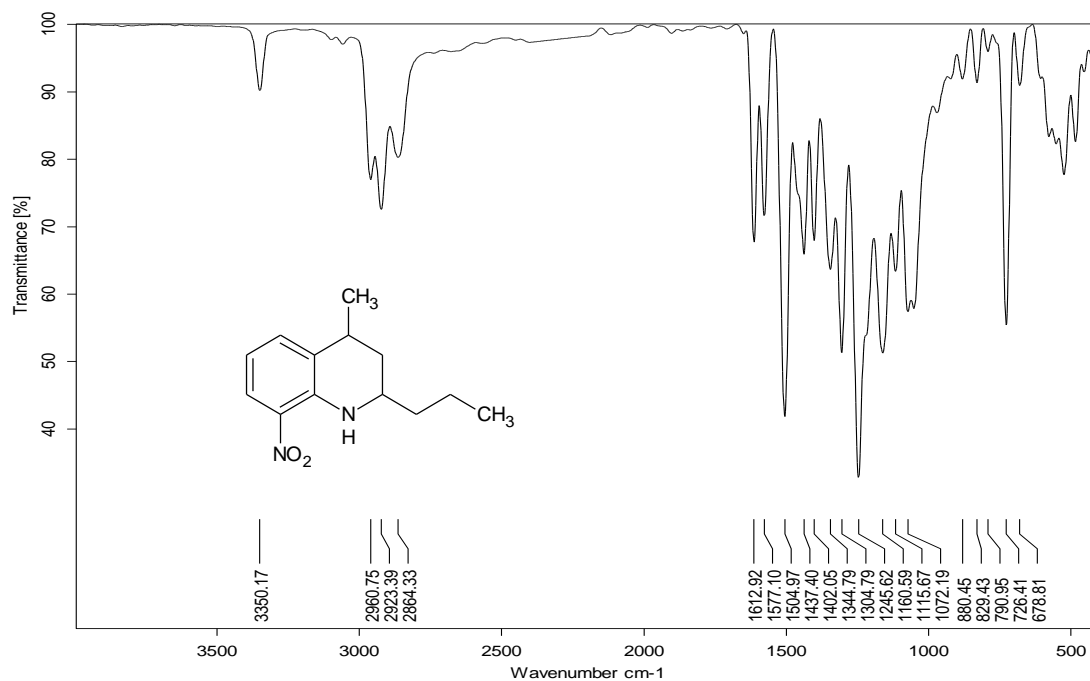
NAMMALWAR, B.; Bunce, R. A. Recent syntheses of 1,2,3,4-tetrahydroquinolines, 2,3-dihydro-4(1*H*)-quinolinones and 4(1*H*)-quinolinones using domino reactions. *Molecules*. **2013**, *19*(1), 204-232.

SRIDHARAN, V.;Suryavanshi, P. A.; Menéndez, J. C. Advances in the Chemistry of Tetrahydroquinolines. *Chemical Reviews*. **2011**, *111*, 7157-7259.

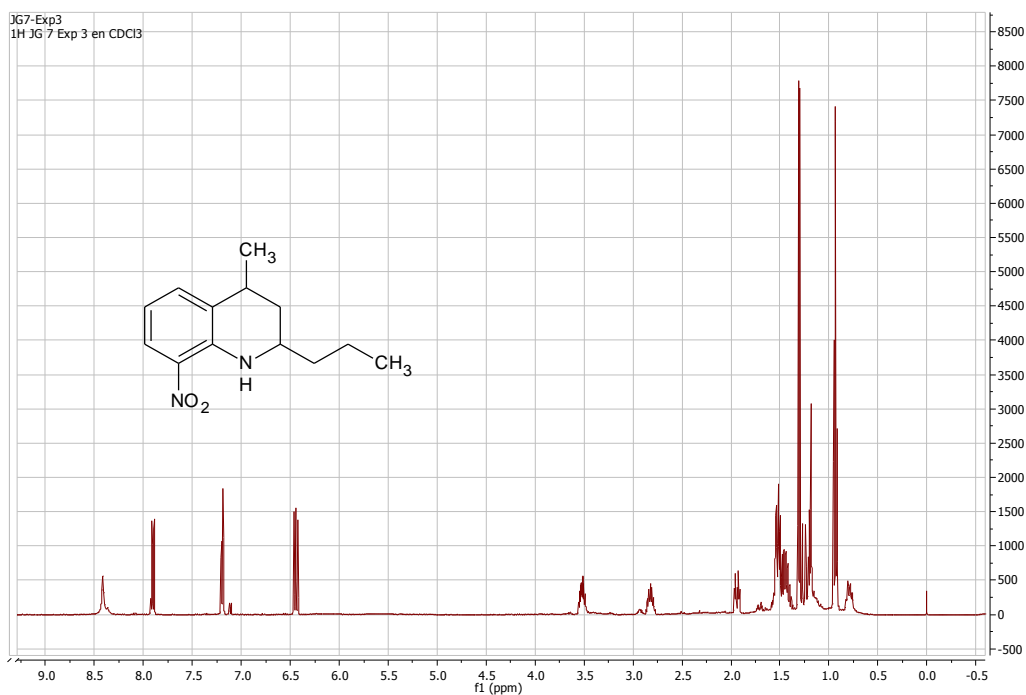
VARGAS, L. M.; Castelli, V.; Kouznetsov, V.V.; Sortino, M.; Enriz, R.; Urbina, J.M. *et al.* In Vitro Antifungal Activity of New Series of Homoallylamines and Related Compounds with Inhibitory Properties of the Synthesis of Fungal Cell Wall Polymers. *Bioorg. Med. Chem*. **2003**, *11* 1531-1550.

## ANEXOS

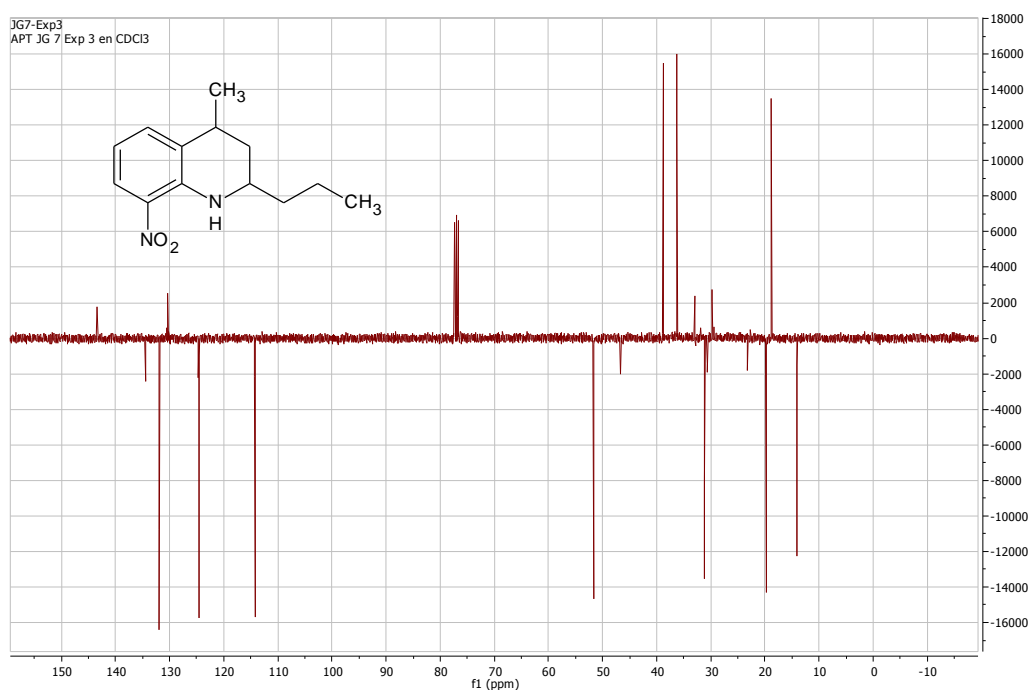
### A1. Espectro IR-ATR de la 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3a**.



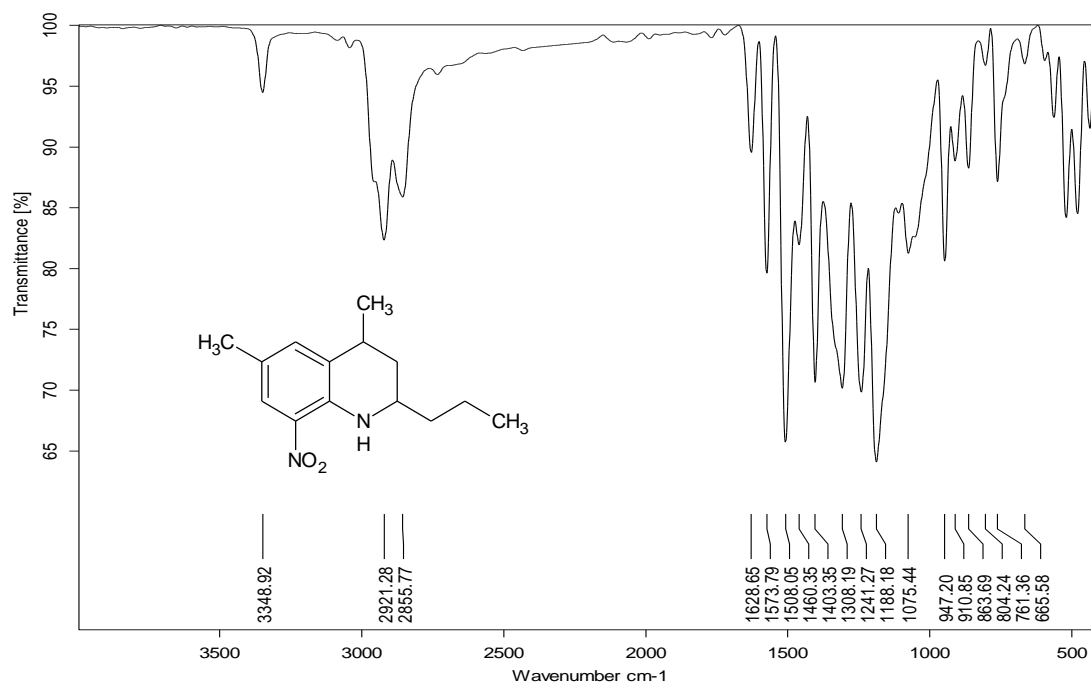
### A2. Espectro $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de la 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3a**.



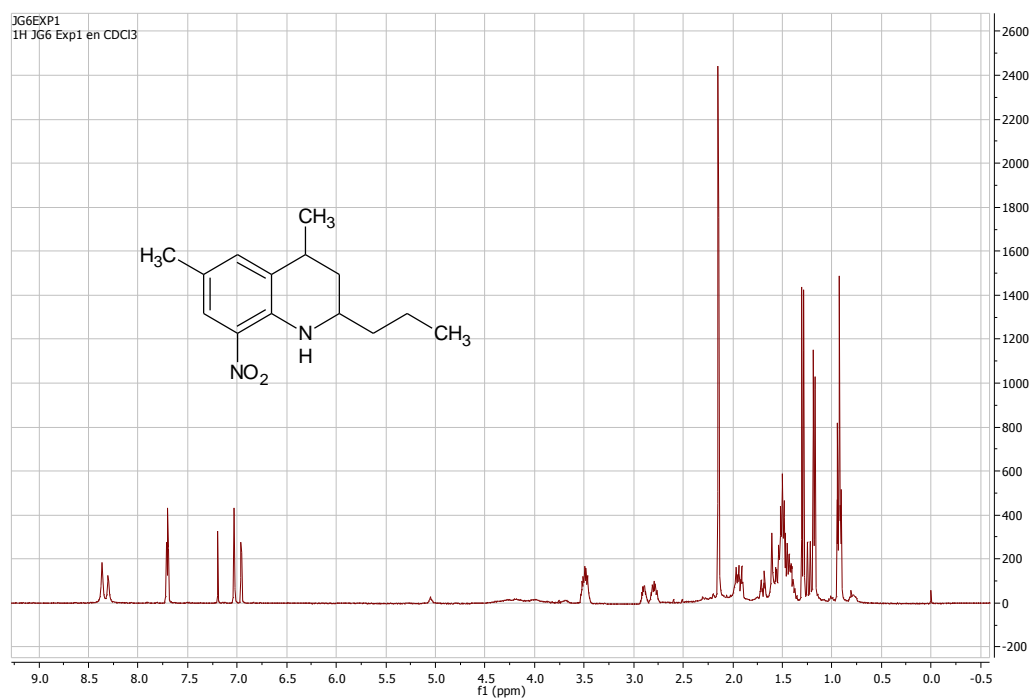
**A3.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de la 8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3a**.



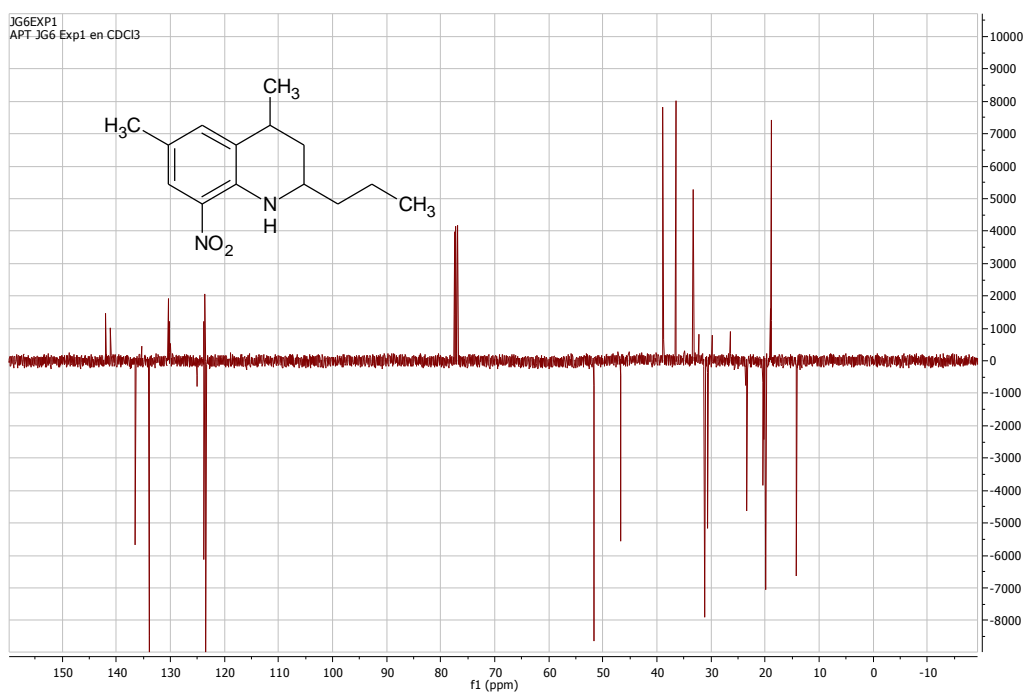
**B1.** Espectro IR-ATR de la 6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3b**.



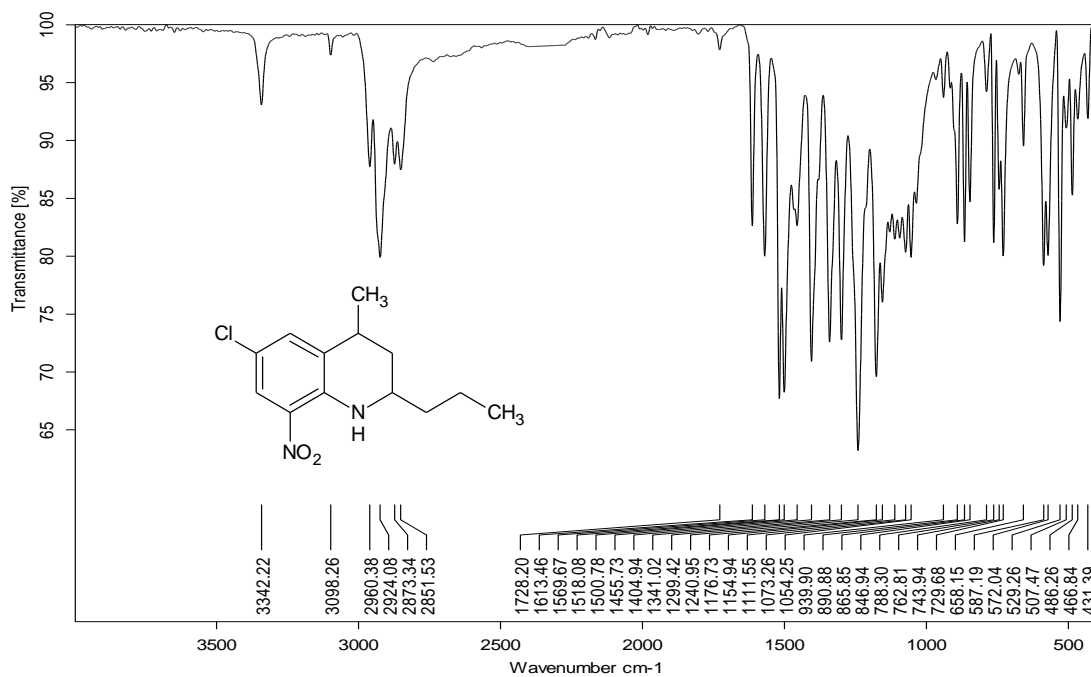
**B2.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de la 6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3b**.



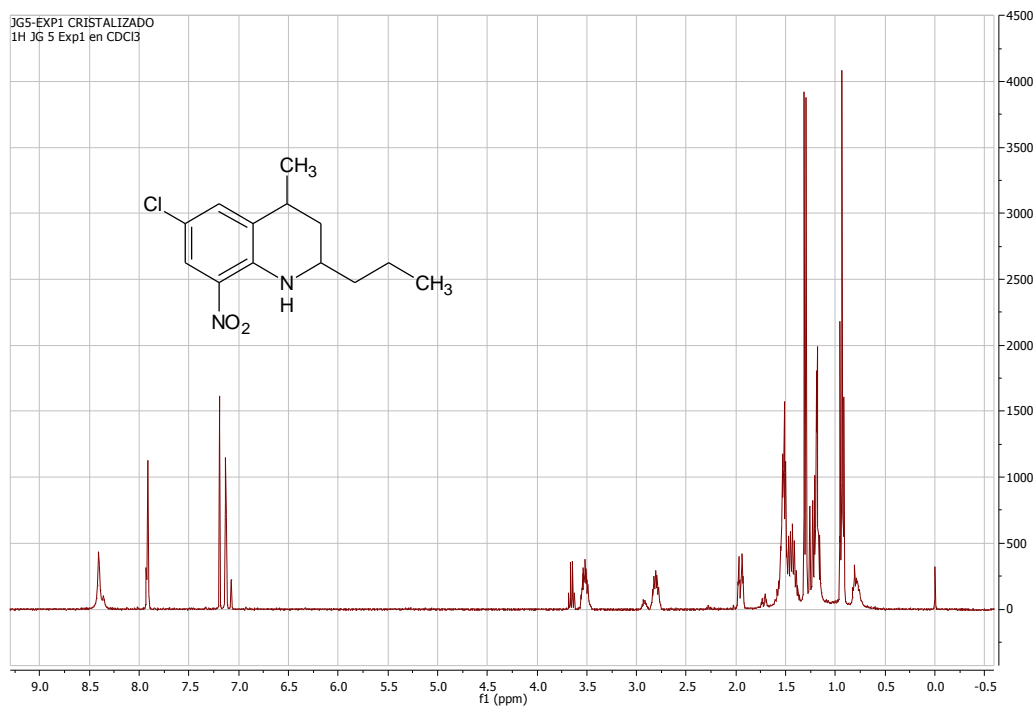
**B3.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de la 6-metil-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3b**.



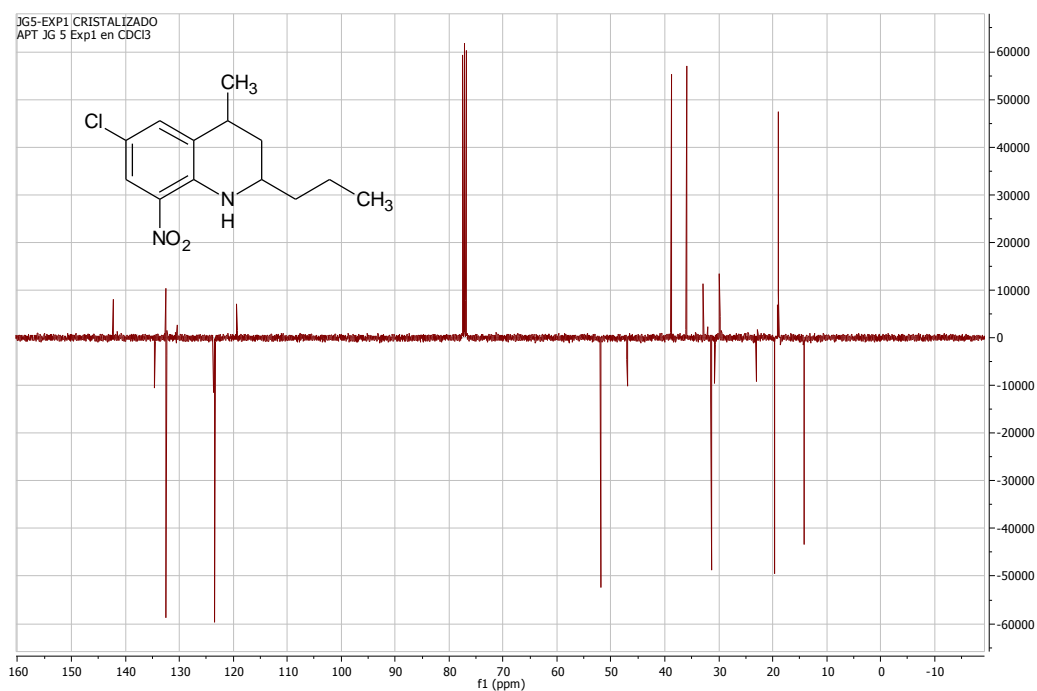
**C1.** Espectro IR-ATR de la 6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3c**.



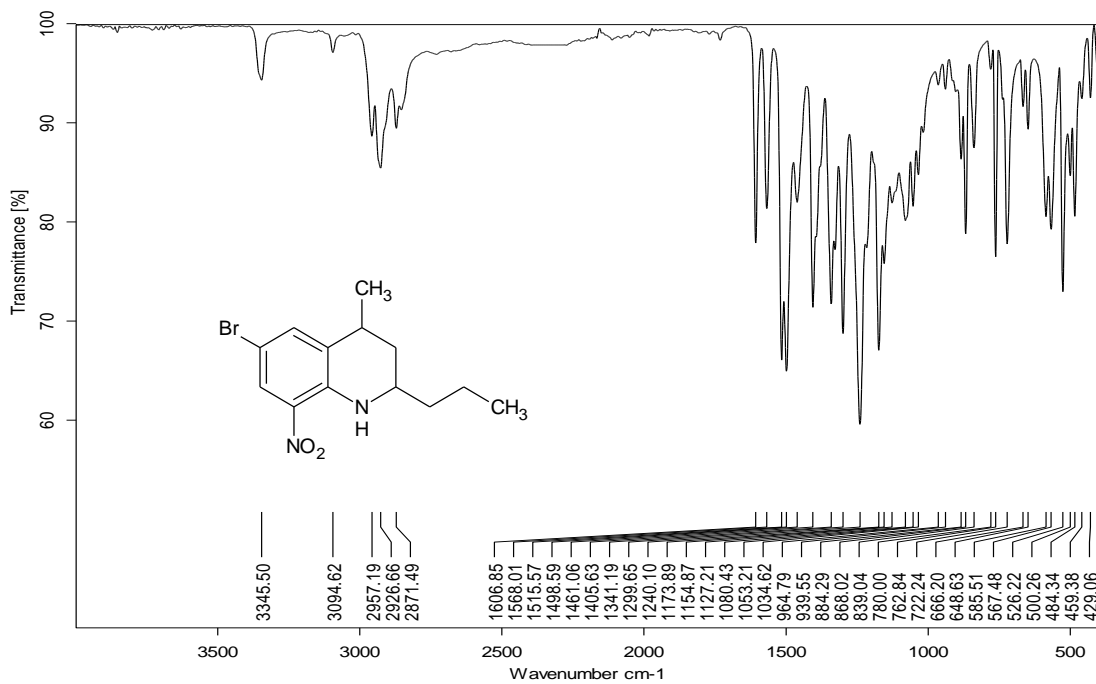
**C2.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de la 6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3c**.



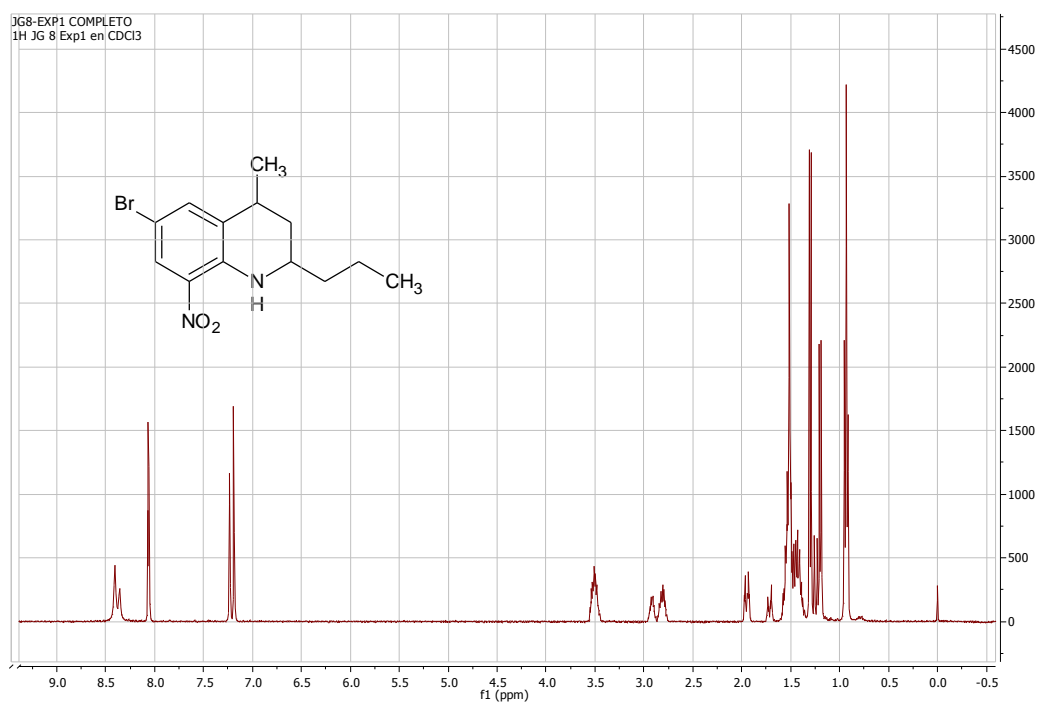
**C3.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de la 6-cloro-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3c**.



**D1.** Espectro IR-ATR de la 6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3d**.



**D2.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3d**.



**D3.** Espectro  $^{13}\text{C}$ -APT-RMN ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz) de la 6-bromo-8-nitro-2-propil-1,2,3,4-tetrahidrolepidina **3d**

